

Стрессоустойчивость и особенности психологического статуса у мужчин трудоспособного возраста с артериальной гипертонией

И.В. Осипова, Ю.В.Трешутина, А.Г. Зальцман*, Антропова О.Н.

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

Stress resistance and psychological status features in working-age men with arterial hypertension

I.V. Osipova, Yu.V. Treshutina, A.G. Zaltsman*, Antropova O.N.

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

Цель. Определить стрессоустойчивость и изучить особенности психологического статуса у работников локомотивных бригад железнодорожного транспорта с АГ.

Материал и методы. В исследование были включены мужчины ($n=87$) в возрасте 24-54 лет (средний возраст $40,04 \pm 0,85$) по профессии машинисты и помощники машинистов с диагностированной АГ I-III степеней. Контрольную группу составили мужчины ($n=35$) в возрасте 24-54 лет тех же профессий, но без АГ. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и профессии. Всем участникам исследования проводилось психологическое тестирование с использованием психоментальных проб.

Результаты. В группе пациентов с АГ представлена достоверно большая доля лиц с высоким уровнем личностной тревожности, с ориентацией на покой и низкой вероятностью успешной деятельности в стрессовых обстоятельствах по сравнению с контрольной группой лиц без АГ. После выполнения психоментальных тестов в группе с АГ увеличение САД и ЧСС было достоверно ($p<0,05$) выше, чем в контрольной группе, иными словами стресс-реактивность была достоверно выше ($p<0,05$) в основной группе по сравнению с контрольной. Психоэмоциональные нагрузочные тесты обладают высокой чувствительностью и позволяют выделить лиц с высокой стресс-реактивностью, в т.ч. среди здоровых, т.е. выделить группу риска развития АГ.

Заключение. Необходимо разрабатывать профилактические лечебно-реабилитационные программы предупреждения развития АГ у машинистов и их помощников. Все мероприятия должны учитывать выявленные особенности психологического статуса и стресс-реактивности.

Ключевые слова: стресс-реактивность, психологический статус, артериальная гипертония.

Aim. To assess stress resistance and psychological status features in railway locomotive workers with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 87 men aged 24-54 years (mean age $40,04 \pm 0,85$ years) – machinists and machinist assistants with diagnosed Stage I-III AH. Control group included 35 men aged 24-54 years, of the same professions, but AH-free. All participants underwent psychological examination and psycho-mental tests.

Results. In AH group, more participants demonstrated high personal anxiety levels, rest orientation and low probability of successful functioning under stress, comparing to AH-free control group. After psycho-mental tests, AH patients had significantly higher systolic blood pressure and heart rate increase than control subjects ($p<0,05$). In other words, stress reactivity was significantly higher ($p<0,05$) in AH group than in controls. Psycho-emotional stress tests are highly sensitive and allow to identify individuals with high stress reactivity, even among healthy persons – i.e., to identify AH risk group.

Conclusion. The results obtained ask for prevention, treatment, and rehabilitation program development, focused on AH prevention in machinists and their assistants. All programs should take psychological status and stress reactivity features into account.

Key words: Stress reactivity, psychological status, arterial hypertension.

Введение

Актуальность проблемы обусловлена тем, что артериальная гипертензия (АГ) является одной из важнейших проблем современной кардиологии вследствие ее распространенности и ведущей роли в развитии таких грозных осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт, внезапная смерть, а также инвалидизации и ухудшения качества жизни больных [1]. При этом наблюдается стойкая тенденция к омоложению контингента кардиологических больных и к росту показателей смертности среди лиц трудоспособного возраста. В формировании АГ существенную роль играет мультифакторность [5]. Психологическое напряжение и выраженные реакции на психоэмоциональный стресс вносят существенный вклад в развитие АГ [6-10]. Отмечено, что риск развития АГ ассоциирован с увеличением прессорного ответа на психоментальные тесты (ПМТ) [5].

В последнее время особое внимание уделяется проблеме ранней диагностики и профилактики лечения АГ у работников, условия труда которых связаны со стресс-индуцирующим фактором, вызывающим психоэмоциональное напряжение. К этим профессиям относятся и работники подвижного состава на железнодорожном транспорте (машинисты и их помощники), работа которых сопровождается значительным продолжительным психоэмоциональным напряжением в сочетании с частыми острыми стрессовыми ситуациями [4].

Оценка психологического статуса работников подвижного состава является актуальной, поскольку именно он во многом определяет особенности формирования и развития АГ.

Весьма важно изучение состояния стресс-реактивности у лиц данной профессии с оценкой ее клинической и диагностической значимости в качестве предиктора АГ.

Целью исследования явилось определение стрессоустойчивости и изучение особенностей психологического статуса у работников локомотивных бригад (машинистов и их помощников) страдающих АГ, т.к. в основе развития АГ у лиц данной профессии лежит стресс.

Материалы и методы

В основную группу были включены мужчины ($n=87$, 100%) в возрасте 24-54 лет (средний возраст $40,04 \pm 0,85$) по профессии машинисты и помощники машинистов с диагностированной АГ I-III степеней согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999. Контрольную группу составили

мужчины ($n=35$, 100%) в возрасте 24-54 лет (средний возраст $37,14 \pm 1,73$) по профессии машинисты и помощники машинистов без АГ. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и профессии.

Особенности условий труда обследуемых связаны со значительным продолжительным психоэмоциональным напряжением, частыми острыми стрессовыми и внештатными ситуациями, работой в условиях шума, вибрации, высокой температуры, нарушением суточных ритмов, ответственностью за пассажиров и подвижной состав, управлением высокоскоростным объектом в условиях монотонии, длительным пребыванием в статической позе, техногенными авариями, наездами на людей и животных, гиподинамией [4].

В работе использовались следующие методы исследования:

- психологическое тестирование – метод цветочных выборов Люшера (экспресс-диагностика актуальных проблем, внутренних конфликтов личности); шкала самооценки личностной тревожности Спилбергера-Ханина; стандартизированный многофакторный метод исследования личности (ММПИ) – диагностика пограничных состояний, невротических проявлений [2,3];

- психоэмоциональные нагрузочные пробы – «тематический счет» [12]; чтение незнакомого текста [11];

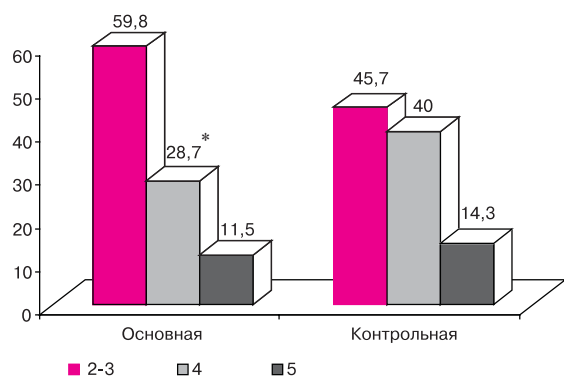
- общеклинические методы обследования: физикальное, антропометрическое, лабораторное и др.

У машинистов и их помощников зафиксированы различия в стрессоустойчивости в зависимости от уровня АД. В качестве методик, имитирующих острый ментальный стресс, использовали психоэмоциональную нагрузочную пробу – МС [12], которая представляла собой устное вычитание однозначного числа (7) из трехзначного (624) с переключением внимания в условиях дефицита времени, отсутствии помех и критики работы на протяжении 3 минут и ПМТ, основанный на моделировании отрицательных эмоций при публичном чтении вслух незнакомого медицинского текста в течение 3 минут [11]. После чтения просили ответить на 2 вопроса, касающихся прочитанного текста. АД регистрировалось исходно и дважды в течение одной минуты после прочтения и после ответов на вопросы: из двух измерений оценивалось максимальное значение АД на фоне пробы. Обследуемым в основной группе на этот момент не назначали антигипертензивную терапию.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась по методам, описанным Глянц С (1999). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Расчеты выполнены с помощью программы BIOSTAT, Microsoft Excel 7.0, Microsoft Word 7.0 на персональном компьютере IBM типа PC AT под управлением операционных систем Microsoft Windows-95/98.

Результаты и обсуждение

У машинистов и их помощников обнаружены особенности психологического статуса в зависимости от величины АД. Была проведена оценка коэффициента вегетативного тонуса (ВК), отражающего соотношение между потребностью в накоплении и расходе энергии. Выявлены следующие особенности в основ-



Примечание: * - $p < 0,05$; между основной и контрольной группами; ВК (2,3) – низкая активность, потребность в отдыхе; ВК (4) – оптимальный уровень энергетической мобилизованности; ВК (5) – повышенная мобилизованность, возбуждение.

Рис. 1 Оценка ВК (цветовой метод Люшера) в основной и контрольной группах.

ной и контрольной группах (рисунок 1): низкая энергетическая активность с ориентацией на покой, отдых (ВК-2,3) отмечены как в основной, так и в контрольной группах. Большие 59,8% ($p < 0,05$) потребность в отдыхе и неготовность к успешной деятельности в стрессовых условиях наблюдались в основной группе по сравнению с контрольной – 45,7%. Оптимальный уровень энергетической мобилизованности организма и высокая вероятность успешной деятельности в стрессовых условиях (ВК-4) в основной группе отмечены лишь у 28,7% машинистов и их помощников, тогда как в контрольной – у 40,0% ($p < 0,05$). Это косвенно может указывать на то, что стрессоустойчивость в основной группе ниже, чем в контрольной. Повышенная мобилизованность организма, активность, возбуждение отмечались в основной группе у 11,5% лиц, в контрольной – у 14,3 %.

Сравнительная оценка коэффициента суммарного отклонения (СО), характеризующего нервно-психическое состояние не обнаружила достоверных различий в основной и контрольной группах (рисунок 2). Удовлетворительное нервно-психическое состояние (СО-2,3,4) в обеих группах встречалось чаще – 82,9% в основной и 88,6% в контрольной ($p < 0,05$), чем неудовлетворительное (СО-5,6,7) – 17,1% в основной и 11,4% в контрольной, что, безусловно, связано с жестким профессиональным отбором лиц данной профессии.

Оценка уровня тревожности по Спилбергеру-Ханину в основной и контрольной группах показала (рисунок 3): низкий, средний и высокий уровни тревожности выявлены в основной



Примечание: СО (2,3,4) – хорошее нервно-психическое состояние; СО (5,6,7) – плохое нервно-психическое состояние.

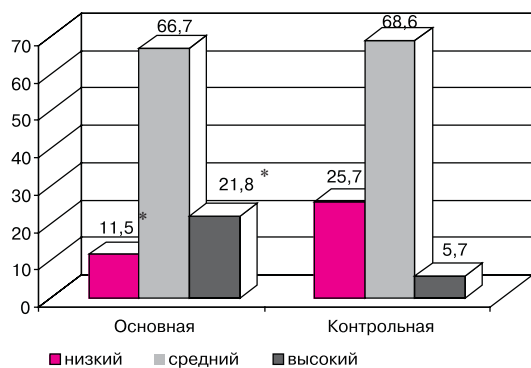
Рис. 2 Оценка СО расположения цветов от аутогенной нормы (цветовой метод Люшера) в основной и контрольной группах.

и контрольной группах. Худшие показатели отмечены в основной группе, которая включала большую (21,8%) ($p < 0,05$) долю лиц с высоким уровнем тревожности по сравнению с контрольной (5,7%) и меньшую (11,5%) ($p < 0,05$) долю лиц с низким уровнем тревожности в сравнении с контрольной группой (25,7%).

Наблюдаемые особенности психологического статуса, возможно, обусловлены психоэмоциональным истощением, связанным с частыми острыми стрессовыми ситуациями и другими неблагоприятными условиями труда, характерными для данной профессии. В первую очередь это относится к машинистам и их помощникам с диагнозом АГ. Очевидно, что именно эти лица нуждаются в обязательной психологической коррекции.

Интерпретация результатов тестирования с применением ММРІ показала, что профиль гармоничной личности имел место лишь у 30,0% обследуемых.

Динамика АД при выполнении ПМТ, основанного на чтении незнакомого текста, в основной и контрольной группах представлена на рисунке 4. Результаты показали, что обследуемые как в основной, так и в контрольной группах на ПМТ с чтением незнакомого текста реагируют повышением систолического и диастолического АД (САД, ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). В основной группе до ПМТ изначально наблюдались высокие цифры САД – $145,6 \pm 2,93$ мм рт.ст., а после ПМТ в основной группе отмечено увеличение САД до $162,9 \pm 3,32$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), что свидетельствует о функциональном напряжении сердечно-сосудистой системы.



Примечание: * - $p < 0,05$; между основной и контрольной группами.

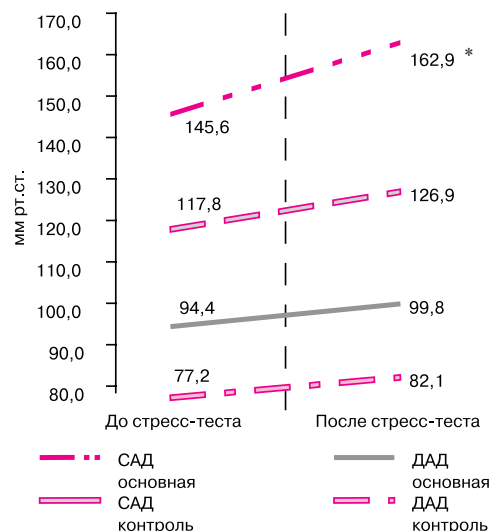
Рис. 3 Оценка уровня тревожности по Спилбергеру-Ханину в основной и контрольной группах.

В контрольной группе до ПМТ исходно нормальное САД $117,8 \pm 2,11$ мм рт.ст. увеличилось ($p < 0,05$), но даже после ПМТ оставалось в пределах нормы — $126,9 \pm 2,03$ мм рт.ст. В основной группе ДАД изменялось аналогично: до ПМТ изначально выше нормы — $94,4 \pm 2,62$ мм рт.ст., после ПМТ наблюдается увеличение до $99,8 \pm 2,62$ мм рт.ст., но оно недостоверно ($p > 0,1$); в контрольной группе — ДАД изначально до ПМТ нормальное $77,2 \pm 2,33$ мм рт.ст., после ПМТ наблюдается прирост до $82,1 \pm 2,16$ мм рт.ст., но этот прирост недостоверен ($p > 0,1$).

Динамика ЧСС при ПМТ в основной и контрольной группах представлена на рисунке 5. В основной группе до ПМТ ЧСС составила $75,4 \pm 2,82$ уд/мин, после ПМТ наблюдается увеличение до $91,4 \pm 3,41$ уд/мин ($p < 0,001$), что выше нормы. В контрольной группе до ПМТ ЧСС $69,4 \pm 2,70$ уд/мин, после него рост до $75,0 \pm 3,02$ уд/мин, т.е. остается в пределах нормы и это увеличение недостоверно ($p > 0,1$).

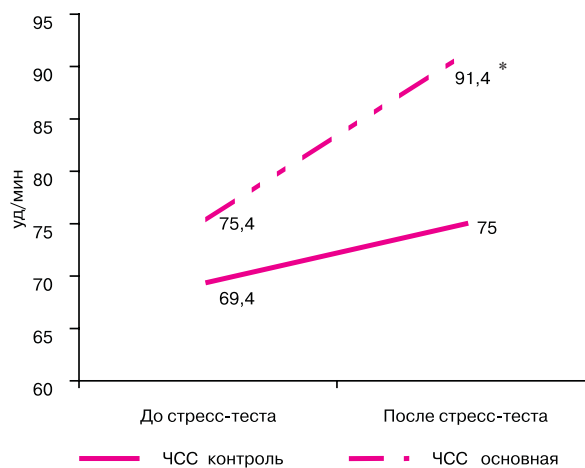
Динамика АД при ПМТ — МС в основной и контрольной группах представлена на рисунке 6). Результаты показали, что обследуемые основной и контрольной групп при выполнении ПМТ — МС так же, как и на предыдущий тест реагируют повышением САД, ДАД и ЧСС. В основной группе до ПМТ изначально отмечено высокое САД — $148,6 \pm 3,13$ мм рт.ст., т.е. выше нормы, а после ПМТ в основной группе наблюдался рост САД до $174,0 \pm 4,31$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), что свидетельствует о функциональном напряжении сердечно-сосудистой системы.

В контрольной группе до проведения ПМТ — МС, исходно нормальные уровни САД $118,0 \pm 2,51$ мм рт.ст. увеличиваются ($p < 0,05$), но даже после ПМТ остаются в пределах нормы —



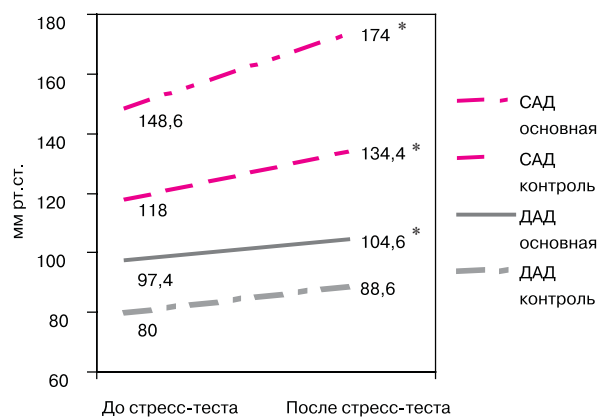
Примечание: * - $p < 0,05$ между основной и контрольной группами.

Рис. 4 Динамика уровня АД при выполнении ПМТ — чтение незнакомого текста, в основной и контрольной группах.



Примечание: * - $p < 0,05$ между основной и контрольной группами.

Рис. 5 Динамика ЧСС при выполнении ПМТ — чтение незнакомого текста, в основной и контрольной группах.



Примечание: * - $p < 0,05$ между основной и контрольной группами.

Рис. 6 Динамика АД при выполнении ПМТ — МС в основной и контрольной группах.

Таблица 1

Различия в увеличении средних величин АД и ЧСС после выполнения ПМТ – чтение незнакомого текста, в основной и контрольной группах

Группы		САД	ДАД	ЧСС, уд./мин.
Основная группа	мм рт.ст. %	17,56±1,86* p < 0,01; 11,9%	5,13±1,55 p > 0,05; 5,7%	16,56±2,70* p < 0,01; 21,2%
Контрольная группа	мм рт.ст. %	9,13±2,15 7,7%	4,88±1,71 6,3%	5,56±1,80 8,0%

Примечание: * - p между основной и контрольной группами.

Таблица 2

Различия приростов средних величин АД и ЧСС в основной и контрольной группах после выполнения ПМТ – МС

Группы		САД	ДАД	ЧСС, уд./мин.
Основная группа	мм рт.ст. %	25,43±3,57* p < 0,05; 17,1%	7,10±1,80 p > 0,05; 7,3%	18,71±2,52* p < 0,001; 28,9%
Контрольная группа	мм рт.ст. %	16,43±1,98 13,9%	8,57±1,71 10,7%	7,86±1,58 11,0%

Примечание: * - p между основной и контрольной группами.

134,4±2,47 мм рт.ст. В основной группе ДАД аналогично: до ПМТ изначально > нормы 97,4±3,08 мм рт.ст., после ПМТ наблюдается повышение до 104,6±3,28 мм рт.ст., но оно недостоверно (p > 0,1). В контрольной группе: ДАД изначально до ПМТ – МС нормальное 80,0±2,39 мм рт.ст., после ПМТ наблюдается увеличение до 88,6±2,58 мм рт.ст. (p < 0,025).

Динамика ЧСС при ПМТ – МС в основной и контрольной группах представлена на рисунке 7. В основной группе до ПМТ ЧСС 71,3±2,68 уд/мин, после ПМТ рост до 90,0±3,55 уд/мин (p < 0,001), что выше нормы. В контрольной группе до ПМТ – МС ЧСС 73,4±2,46 уд/мин, после ПМТ увеличение до 81,3±2,57 уд/мин (p < 0,05).

Различия в увеличении средних величин АД и ЧСС после выполнения ПМТ (чтение

незнакомого текста) в основной и контрольной группах представлены в таблице 1.

После ПМТ – чтение незнакомого текста, имитирующего психоэмоциональный стресс, увеличение САД – 11,9% и ЧСС – 21,2% (p < 0,01) было выше в основной группе по сравнению с контрольной: повышение САД – 7,7% и ЧСС – 8,0%, т.е. стресс-реактивность в группе с АГ была выше (p < 0,01).

Различия в росте средних величин АД и ЧСС после ПМТ – МС, в основной и контрольной группах представлены в таблице 2.

После выполнения ПМТ – МС, имитирующего психоэмоциональный стресс, повышение САД – 17,1% и ЧСС – 28,9% (p < 0,05) было выше в основной группе по сравнению с контрольной: рост САД – 13,9% и ЧСС – 11,0%, т.е. стресс-реактивность в группе лиц с АГ была выше (p < 0,05).

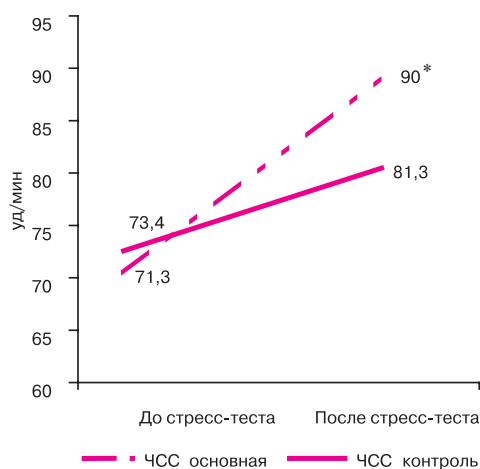
Полученные данные свидетельствуют о том, что стрессоустойчивость в основной группе ниже, чем в контрольной (p < 0,05).

Исследование показало, что у большинства машинистов и их помощников (58,0%) АГ развивалась в первые 10 лет работы; при этом средний возраст составил 30±2,7 лет.

Выводы

У машинистов и их помощников имеют место особенности психологического статуса и стресс-реактивности.

В основной группе (лица с АГ) выявлена достоверно большая доля лиц с высоким уровнем личностной тревожности, с ориентацией



Примечание: * - p < 0,05 между основной и контрольной группами.

Рис. 7 Динамика ЧСС при выполнении ПМТ – МС в основной и контрольной группах.

на покой и низкой вероятностью успешной деятельности в условиях стресса по сравнению с контрольной группой (лица без АГ). Это косвенно свидетельствует о снижении «барьера адаптации» (стрессоустойчивости) в основной группе и предполагает необходимость психокоррекционных мероприятий, в первую очередь, у лиц основной группы.

После выполнения ПМТ, имитирующих психоэмоциональный стресс, отмечалось достоверное увеличение САД и ЧСС в основной и контрольной группах; в основной группе это увеличение было достоверно выше, чем в контрольной группе, т.е. стресс-реактивность была достоверно более выражена в основной группе.

Литература

1. Остроумова О.Д. Гипертензия на рабочем месте (современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение). РМЖ 2002; 10(4): 3-6.
2. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Самара 2003.
3. Собчик Л.Н. Практикум по психодиагностике. Санкт-Петербург 2001.
4. Цфасман А.З. Внезапная сердечная смерть. Москва 2003; 302 с.
5. Шабалин А.В., Гуляева Е.Н., Веркошанская Э.М. и др. Клиническая значимость оценки стресс-реактивности у больных артериальной гипертензией. Кардиоваск тер профил 2004; 3 (1): 28-35.
6. По материалам: D. Einecke «Normoton in der Praxis, Hyperton bei der Arbeit. Die unerkannten Infarkt Kandidaten». J. Schrader, S. Luders, P. Dominiak «Arbeit, Stress und Hypertonie. Hintergrund der STARLET Studie». Satelliten - Symposium anlässlich der 107. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM). Работа, стресс и артериальная гипертензия. Москва 2004; 82 с.
7. Cottington EM, Matthews KA, Talbot D, et al. Occupational stress suppressed anger and hypertension Psychosom Med 1986; 48: 249-60.
8. Kollmann K, Liiders S, Eckardt R, et al. Blutdruckverhalten von Patient mit Hypertonie bei der Arbeit im Vergleich zur Freizeit Nieren – und Hochdruckkrankheiten 1996; 8: 334-52.
9. Stork J, Schrader J, Labrot B, et al. Arbeitsassoziierter Blutdruckanstieg und Hypertonieprävalenz – eine Querschnittuntersushung Zbl Arbeitsmed 42 Mr. 1992; 11: 468-72.
10. Stork J, Schrader J, Noring R, et al. (1993): Verschiedene Reaktionsmuster von Blutdruck und Herzfrequenz bei körperlicher und psychome – ntaler Belastung 2 Arb Wiss 47: 11-6.
11. Georgiades A, Sherwood A, Gullette E, et al. Effects of Exercise and Weight Loss on Mental Stress-Indused Cardiovascular Responses in Individuals With High Blood Pressure. Hypertension 2000; 36: 171-8.
12. Steptol A, Sawade Y. Assessment of baroreceptor reflex function during mental stress and relaxation. Psychophysiology 1989; 26: 140-7.

Поступила 11/05-2005

Хроническая артериальная гипертензия и особенности ее течения в различные сроки беременности (по данным суточного мониторингирования артериального давления)

Н.К. Рунихина, М.П. Михайлусова, Б.Я. Барт

Российский государственный медицинский университет Росздрава. Москва, Россия

Chronic arterial hypertension and its clinical course at various pregnancy stages (24-hour blood pressure monitoring data)

N.K. Runikhina, M.P. Mikhaylusova, B.Ya. Bart

Russian State Medical University, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia.

Цель. Изучить суточный профиль артериального давления (АД) при хронической форме артериальной гипертензии (АГ) в различные сроки беременности.

Материал и методы. Под наблюдением находилась 61 беременная женщина с хронической АГ (средний возраст – $27,9 \pm 0,8$ лет). Контрольную группу составили 50 женщин с нормальными цифрами АД на протяжении всей беременности. Все беременные с АГ наблюдались в конце первого – начале второго триместра. Суточное мониторирование АД (СМАД) всем наблюдавшимся женщинам выполняли в амбулаторных условиях в привычной для них обстановке в разные сроки беременности. Определяли основные, используемые обычно во врачебной практике, параметры.

Результаты. При хронической АГ было выявлено сохранение суточного ритма АД, повышение суточного диастолического АД к началу третьего триместра. В этот же период отмечено достоверное уменьшение ночного снижения АД. Показатели вариабельности АД у беременных с АГ были достоверно выше таковых у женщин с нормальными цифрами давления.

Заключение. СМАД у беременных с хронической АГ является важным методом оценки АД в различные сроки беременности. Полученные изменения могут быть использованы для назначения или коррекции антигипертензивной терапии с целью предупреждения осложнений, возможных у этой категории пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, суточное мониторирование артериального давления.

Aim. To study circadian blood pressure (BP) profile in chronic arterial hypertension (CAH) at various pregnancy stages.

Material and methods. In total, 61 pregnant women with CAH (mean age $27,9 \pm 0,8$ years) were recruited in the main group. Control group included 50 normotensive pregnant women. All CAH participants were followed-up since late first – early second pregnancy trimester. Ambulatory 24-hour BP monitoring (BPM) was performed at various pregnancy stages, with standard parameter assessment.

Results. In CAH, circadian BP rhythm was unchanged, with increased 24-hour diastolic BP and decreased nighttime BP fall by early third trimester. BP variability parameters in CAH women were significantly higher than in normotensive women.

Conclusion. 24-hour BPM in CAH pregnant women is an important method for AH assessment at various pregnancy stages. Parameters obtained could be used for antihypertensive treatment initiation or correction, to prevent possible complications in this special patient group.

Key words: Arterial hypertension, pregnancy, 24-hour blood pressure monitoring.

Артериальная гипертензия (АГ) различного генеза у беременных продолжает оставаться в центре внимания интернистов и акушеров, что подтверждается многочисленными публикациями в отечественной и зарубежной литературе [1,3,4,6,8,13, 21,25,26]. Столь пристальное внимание к данной проблеме объясняется тем, что АГ, предшествующая беременности или возникшая во время нее, является значимой причиной осложнений у матери и плода [7,10,12,13,14,28]. Наиболее частыми формами являются гестационная и хроническая АГ. Последняя, которая встречается у 3-5% беременных, определяется как АГ любой этиологии, предшествующая беременности или диагностированная до 20 недели ее. Наличие хронической АГ, особенно в случаях отсутствия адекватной антигипертензивной терапии, в значительной степени (25-70%) повышает риск развития такого опасного и тяжелого осложнения как преэклампсия [9,13].

В повседневной жизни об уровне артериального давления (АД) у пациентов, включая женщин во время беременности, судят на основании одного-трехразовых измерений его по Короткову Н.С. В то же время установлено, что традиционное измерение АД в домашних условиях или медицинском учреждении в большинстве случаев не отражает истинной величины этого гемодинамического показателя. АД присущи колебания в течение суток в ответ на сам факт выполнения этой процедуры, воздействия небольших, обыденных (еда, чтение, одевание, умывание и др.) физических и психоэмоциональных нагрузок. Это в полной мере, если не в большей степени, относится к беременным женщинам. Ситуация существенным образом изменилась с появлением метода суточного мониторирования АД (СМАД) и возможностью более широкого использования его в практике врачей первичного звена здравоохранения. Основная масса имеющихся в литературе сведений по СМАД относится к больным АГ в общей популяции населения. Работ, посвященных использованию метода при АГ у беременных, определению его диагностической и прогностической значимости у данной категории пациентов, немного [5,8,11,17,24,19,22]. Содержащаяся в них информация носит противоречивый характер, имеет неоднозначную оценку.

Целью настоящей работы было изучить суточный профиль (СП) АД у беременных с хро-

нической формой АГ, особенности его изменения на различных сроках в сравнении с данными у нормотензивных женщин при неосложненном течении беременности.

Материал и методы

В исследование включена 61 беременная женщина с хронической АГ в возрасте 18-38 лет (средний возраст — $27,9 \pm 0,8$), 48 из которых были первородящими и 13 — повторнородящими. Диагноз АГ устанавливали при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. Об АГ судили на основании величины диастолического АД (ДАД) по V тону Короткова, определяемого ртутным сфигмоманометром в положении женщины полулежа (угол с горизонтальной плоскостью $15-30^\circ$). Именно такое положение женщины при измерении АД позволяет устранить гемодинамические сдвиги, обусловленные беременностью [27]. АД измеряли дважды с интервалом ≥ 4 часа. Все пациентки наблюдались с конца первого — начала второго триместра врачами женской консультации одной из базовых поликлиник кафедры. У всех женщин АГ предшествовала либо диагностировалась до 20 недели беременности, поэтому согласно рекомендациям ВОЗ и Международного общества изучения гипертонии при беременности, выявленное повышение АД было расценено как хроническая форма. «Гипертонический» анамнез отмечался у 28 из 61 (45,9%) женщины. У них гипертония носила мягкий и нестойкий характер, в связи с чем регулярная антигипертензивная терапия им не проводилась. У 6 пациенток в анамнезе имелось указание на наличие хронического пиелонефрита. В исследовании не участвовали женщины с преэклампсией (АГ с протеинурией и отеками в конце беременности). У всех женщин с диагнозом АГ регулярно определялись клиническое АД, масса тела (МТ), биохимические показатели — глюкоза, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин, К, Na, мочевая кислота, показатели свертывающей системы крови, а также повторно проводилось амбулаторное мониторирование АД.

Группу контроля составили 50 беременных в возрасте 18-38 лет (средний возраст — $23,9 \pm 0,7$) с нормальными цифрами АД на протяжении всей беременности, которым также назначали СМАД. Характеристика обеих групп представлена в таблице 1.

Беременность у всех женщин в контрольной группе закончилась срочными родами. В группе женщин-гипертоников у 46 (75,4%) она завершилась срочными родами, у 11 (18%) было проведено кесарево сечение и у 4 (6,6%) роды были преждевременными. Особенности перинатального периода у наблюдавшихся женщин не анализировались.

СМАД (портативный прибор фирмы «Shiller») выполняли в амбулаторных условиях в привычной для женщины обстановке в сроки: на 10-11, 21-22 и 32-33 неделях беременности. АД измеряли в стандартном режиме с интервалами в дневные часы 15 мин, в ночное время — 30 мин. Результаты представляли в виде графического изображения и табличных данных. Рассчитывали средние за сутки, день и ночь цифры систолического АД (САД) и ДАД. Степень ночного снижения АД или суточный индекс (СИ), определяли как соотношение разницы дневного и ночного АД к дневному АД, выраженное в %. Для характеристики вариабельности АД использовали пока-

Таблица 1

Характеристика пациенток с АГ и без нее

Характеристика пациенток	Больные хронической АГ (n=61)	Пациентки с нормальным АД (n=50)
Средний возраст, лет	27,9±0,8	23,9 ±0,7
ИМТ, кг/м ²	25,9±0,9*	21,7 ±0,5
Первородящие	48 (79%)	37 (74%)
Повторнородящие	13 (21%)	13 (26%)
Срочные роды	46 (75,4%)	50 (100%)
Кесарево сечение	11 (18%)	-
Преждевременные роды	4 (6,6%)	-

Примечание: * - $p < 0,001$.

затель стандарта отклонения (STD) САД и ДАД за сутки, день и ночь.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием компьютерных программ Excel-2000 и Statistica 6,0. Связь показателей исследовалась корреляционным методом. Достоверность отличий оценивали при помощи непарного и парного критериев Стьюдента. Данные представлены в виде $M \pm m$; различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основные результаты СМАД, полученные у беременных с нормальными цифрами АД и АГ в различные сроки наблюдения представлены в таблице 2. У женщин с нормальными цифрами АД до и во время беременности в первых двух триместрах наблюдалась артериальная гипотония. Это вполне закономерно, ибо для беременности без АГ характерна системная вазодилатация, приводящая к снижению АД и, прежде всего, ДАД. В третьем триместре показатели АД как САД, так и ДАД были достоверно повышены на $3,3 \pm 0,9$ и $5,9 \pm 1,5$ мм рт.ст. соответственно ($p < 0,001$ для каждого показателя). Повышение АД оказалось более значимым в ночные часы.

Женщины-гипертоники имели достоверно более высокие цифры АД среднего за сутки по сравнению с контрольной группой на всех этапах наблюдения. Наиболее существенная разница отмечена к концу первого триместра. У женщин с хронической АГ АД среднее за сутки составило $109,6 \pm 1,7 / 66 \pm 1,5$ мм рт.ст. vs $95,7 \pm 1,2 / 59,9 \pm 0,9$ мм рт.ст. у нормотоников ($p < 0,001$). К началу третьего триместра наблюдалось повышение САД суточного на $4,3 \pm 1,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Показатели САД во всех точках исследования достоверно не отличались.

В исследовании была изучена возможность взаимосвязи между возрастом больных АГ и величиной АД. Оказалось, что в начале третьего триместра имела место положительная корреляционная связь между возрастом и показателями суточного САД, ДАД — $r = 0,49$ ($p < 0,05$) и $r = 0,53$ ($p < 0,001$) соответственно. В то же время отдельные авторы [14] сообщают, что у беременных женщин с возрастом отмечается повышение только суточного ДАД.

Наблюдавшиеся беременные с хронической АГ чаще имели избыточный вес по сравнению с беременными без АГ. Каждая вторая женщина с АГ имела избыточную МТ — индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м², ВОЗ, 1998; 23 (37,7%) женщины страдали ожирением I-II степеней. ИМТ у женщин-гипертоников в среднем по группе исходно был достоверно выше по сравнению с контрольной группой — $25,9 \pm 0,9$ кг/м² vs $21,7 \pm 0,5$ кг/м² ($p < 0,001$).

У женщин-нормотоников в первом триместре беременности суточное АД было положительно взаимосвязано с ИМТ ($r = 0,48$, $p < 0,05$), тогда как у женщин-гипертоников такая корреляция отсутствовала.

У нормотензивных женщин к началу третьего триместра была выявлена положительная корреляция между увеличением ИМТ и повышением САД и ДАД — $r = 0,51$ и $r = 0,48$ ($p < 0,05$) соответственно. В группе гипертоников такая взаимосвязь не обнаружена.

У нормотензивных женщин к началу третьего триместра была выявлена положительная корреляция между увеличением ИМТ и повышением САД и ДАД — $r = 0,51$ и $r = 0,48$ ($p < 0,05$) соответственно. В группе гипертоников такая взаимосвязь не обнаружена.

В этот же период в обеих группах наблюдения отмечалось прибавление МТ. Увеличение ИМТ в среднем по группе нормотоников составило $3,4 \pm 0,2$ кг/м², в группе гипертоников — $3,2 \pm 0,3$ кг/м². Таким образом, неосложненное течение беременности у женщин с хронической АГ сопровождалось аналогичной нормотоникам динамикой увеличения МТ.

Несмотря на достаточное количество публикаций [15,17,18,19,21,30] по проблеме АГ у беременных, общепринятые критерии границ нормального суточного АД и АГ по результатам СМАД не установлены. По мнению отдельных клиницистов [23] диагностика хронической

Таблица 2

Показатели СП АД у нормотензивных женщин и гипертоников на различных сроках беременности (M±m)

Показатели СП АД	I триместр	II триместр	III триместр
	N (n=30)	AG (n=29)	N (n=38)
САДсут., мм рт.ст.	95,7±1,2	109,6±1,7***	98,6±1,2
ДАДсут., мм рт.ст.	59,9±0,9	66±1,5***	59,9±1,1
STDсут. САД, мм рт.ст.	12,6±0,3	14,6±0,5***	13,6±0,4
STDсут. ДАД, мм рт.ст.	11,1±0,3	12,9±0,4***	11,5±0,3
САДдневн., мм рт.ст.	99,2±1,4	114,1±1,8***	103±1,3
ДАДдневн., мм рт.ст.	63,1±1,0	69,5±1,7***	63,3±1,2
STDдневн. САД, мм рт.ст.	11,4±0,4	12,3±0,4	12,6±0,5
STDдневн. ДАД, мм рт.ст.	10±0,4	11,6±0,5*	10,5±0,3
САДночн. мм рт.ст.	85,5±0,9	96,8±1,9***	86,3±1
ДАДночн., мм рт.ст.	50,4±0,9	51,1±1,5***	50,7±1
STDночн. САД, мм рт.ст.	9,5±0,5	11,3±0,6*	9,3±0,4
STDночн. ДАД, мм рт.ст.	8,3±0,5	10±0,5*	8,4±0,4
СИ САД, %	13,5±0,9	15±1,4	16,1±0,7
СИ ДАД, %	19,9±1,1	19,2±1,6	19,9±0,9

Примечание: *** - $p < 0,001$, * - $p < 0,05$; показатели АД в группе с АГ даны в сравнении с данными нормотензивных женщин на каждом этапе обследования.

ческой АГ при СМАД должна основываться на значительно более низких уровнях АД, нежели те, что в настоящее время используются в общей практике. В литературе приводятся данные ряда клиницистов о различных уровнях АД, обладающих свойствами предикторов в отношении развития осложнений, связанных с АГ во время беременности. В одной из работ [21] авторы пришли к выводу о том, что выявленные при амбулаторном СМАД величины АД $< 125/75$ мм рт.ст. в дневные часы и $< 105/65$ мм рт.ст. ночью в первом и во втором триместрах, а в третьем триместре $< 130/80$ мм рт.ст. и $110/70$ мм рт.ст. соответственно, являются безопасными и могут рассматриваться как нормальные. В другой работе [19] при изучении суточных ритмов АД у женщин с высоким и низким риском развития гестоза, обнаружено, что во втором триместре наибольшей предикторной значимостью в группе с низким риском развития обладает САД среднее за сутки ≥ 115 мм рт.ст., а во время сна ≥ 106 мм рт.ст. В группе с высоким риском наибольшее значение имели показатели ДАД. Уровень последнего ≥ 62 мм рт.ст. служил предиктором развития гестоза у женщин с исходными нормальными цифрами АД [14]. Другие клиницисты, используя СМАД у беременных во втором триместре, у которых в дальнейшем обнаруживали внутриутробную задержку развития плода и гестационную АГ, отмечали значимость уровня суточного ДАД > 67 мм рт.ст. в первом слу-

чае и > 68 мм рт.ст. во втором [30]. Поскольку у беременных с хронической АГ исходный уровень АД повышенный, то, можно предположить, что признаками присоединившейся преэклампсии/гестоза могут быть более высокие значения АД.

У наблюдавшихся женщин суточный ритм (СР) АД у гипертоников и нормотоников во всех триместрах беременности характеризовался достаточно выраженным перепадом давления день-ночь и не отличался по группам. Анализ данных литературы [16,21] подтверждает тот факт, что СР АД у женщин на всем протяжении беременности имеет нормальное ночное снижение = 10-20%. В некоторых работах [24] сообщается об уменьшении ночного снижения АД при мягко выраженной преэклампсии, в то время как при наиболее тяжелых ее формах отмечалось высокое ночное АД. Однако СР АД во время беременности может меняться. В литературе содержатся сведения о том, что почти у трети нормотензивных женщин хотя бы раз регистрируется СП АД без достаточного ночного снижения АД [29]. При хронической АГ отмечен более выраженный перепад давления день-ночь во втором триместре по сравнению с нормотониками [22]. В настоящем исследовании динамика СП АД от триместра к триместру в группе женщин гипертоников была в целом аналогична изменениям АД у нормотензивных женщин. К началу третьего триместра у женщин-нормотоников

СИ САД и ДАД уменьшается на $5,7 \pm 1,1 / 5 \pm 1,8\%$ ($p < 0,001$). Для СР АД при хронической АГ также характерно снижение к концу беременности СИ САД и ДАД на $4,9 \pm 1,2 / 6,5 \pm 2,6\%$ ($p < 0,001$).

Среди женщин, у которых на основании результатов клинического измерения АД определяли АГ, было выявлено 7 пациенток, имевших при СМ нормальные показатели среднесуточного АД. Феномен гипертонии «белого халата» является достаточно распространенным среди беременных. В этом исследовании его наблюдали у 7 (11%) беременных в первом триместре; это подтверждают и другие авторы [17,20] — гипертония «белого халата» в конце беременности наблюдалась у ~ 30% и 32% женщин, половина из которых и в первом триместре имела этот феномен. Вместе с тем роды у всех этих женщин закончились благополучно.

У находившихся под наблюдением женщин показатели STD в группе гипертоников были выше на протяжении всей беременности, но наиболее значимо в конце первого триместра — $14,6 \pm 0,5 / 12,9 \pm 0,4$ мм рт.ст. vs $12,6 \pm 0,3 / 11,1 \pm 0,3$ мм рт.ст. в контрольной группе ($p < 0,001$). Следует отметить, что показатели STD у женщин с гипертонией «белого халата» были выше, чем в группе нормотоников, и сопоставимы с таковыми у беременных с хронической АГ.

О пятикратном увеличении частоты распространения повышенной STD среди беременных с АГ по сравнению с женщинами с нормальным среднесуточным АД в первой половине беременности свидетельствуют и другие работы [8]. Значение высокой STD при беременности, ее возможное патологическое влияние на организм матери и плода являются предметами дальнейших исследований.

Выводы

- Динамика суточного ДАД при хронической АГ аналогична изменениям АД у беременных нормотоников и характеризуется повышением ДАД к началу третьего триместра. Суточное САД у гипертоников на протяжении беременности достоверно не меняется.

- СР АД при хронической АГ сохранен. К началу третьего триместра отмечается достоверное уменьшение степени ночного снижения АД.

- Гипертония «белого халата» в первом триместре беременности наблюдалась у 11% женщин. СП АД у данной категории пациенток характеризовался нормальными среднесуточными цифрами АД и повышенной STD.

- Показатели STD беременных с хронической АГ были достоверно выше таковых у беременных с нормальными величинами АД.

Литература

1. Адашева Т.В., Демичева О.Ю. Артериальная гипертония у беременных: патогенез, классификация, подходы к лечению. Леч врач 2004; 2: 43-7.
2. Вихляева Е.М., Супряга О.М. Артериальная гипертония у беременных: клинко-эпидемиологическое исследование. Тер архив 1998; 10: 29-32.
3. Вихляева Е.М. Медикаментозная профилактика осложнений гестационного процесса. Тер архив 1999; 10: 49-53.
4. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Васильева А.В. и др. Отдаленный прогноз при артериальной гипертонии в период гестации. РКЖ 2004; 3: 42-6.
5. Верткин А.Л., Барабашкина А.В., Ткачева О.Н., Васильева А.В. и др. Влияние небиволола на состояние сердечно-сосудистой системы и почек при сохраняющейся после родов артериальной гипертонии. РКЖ 2005; 2: 55-9.
6. Елисеева Л.Н., Агапова Е.Н., Ткаченко А.М. и др. Опыт применения атеналолола при артериальной гипертонии (АГ) у беременных женщин. Артериальная гипертония у женщин. Современные проблемы. Сборник статей научных конференций. Москва 1999; 83-5.
7. Кобалава Ж.Д., Серебрянникова К.Г. Артериальная гипертония и ассоциированные расстройства при беременности. Сердце 2002; 1(5): 244-50.
8. Полятыкина Т.С., Мишина И.Е., Андреева С.В., Масленникова О.М. Амбулаторное наблюдение и ведение женщин с артериальной гипертонией в период беременности. Тер архив 2005; 1: 18-21.
9. Расуль-Заде Ю.Г., Шехтман М.М. Клинические особенности позднего токсикоза у беременных с ожирением, сочетающимся с гипертонической болезнью. Тер архив 1997; 10: 61-3.
10. Рогов В.А., Тареева И.Е., Сидорова И.С. и др. Механизмы развития осложнений беременности при гипертонической болезни и гломерулонефрите. Тер архив 1994; 10: 35-9.
11. Рунихина Н.К., Кошелева Л.С., Табакина Л.Б. Суточное мониторирование артериального давления во время беременности при хронической гипертонии. РКЖ 1999; 4(Приложение): 176.
12. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сигинова Л.Г. Плацентарная недостаточность. Москва 1991.
13. Шехтман М.М., Елохина Т.Б. Некоторые методы прогнозирования позднего токсикоза у беременных. Акушер гинекол 1996; 3: 3-6.
14. Шехтман М.М., Расуль-Заде Ю.Г. Поздний токсикоз беременных, развивающийся на фоне экстрагенитальной патологии, и его профилактика. Тер архив 1997; 10: 56-9.
15. Ayala D, Hermida R. Influence of parity and age on ambulatory monitored blood pressure during pregnancy. Hypertension 2001; 38(3pt2): 753-8.
16. Baszak E, Baszak J, Sikorski R, Radomanski T. Nocturnal fall of

- blood pressure in the first half of pregnancy. *Ginekol Pol* 2001; 72(12A): 1582-7.
17. Bellomo G, Narducci PL, Rondoni E, et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure in pregnancy. *JAMA* 1999; 282: 1447-52.
 18. Bombelli R, Sega R, Picciolo C, et al. Ambulatory Blood Pressure Normalcy in Pregnancy. *JACC* 1998; Suppl.: 2119.
 19. Brown M, Bowyer L, McHugh L. Twenty-four-hour automated blood pressure monitoring as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(3): 618-22.
 20. Brown M, Mangos G, Davis G, Homer C. The natural history of white coat hypertension during pregnancy. *BJOG* 2005; 112(1): 601-6.
 21. Hermida R, Ayala D. Evaluation of the blood pressure load in the diagnosis of hypertension in pregnancy. *Hypertension* 2001; 38(3pt2): 723-9.
 22. Hermida R, Ayala D, Iglesias M. Circadian blood pressure variability as a function of parity in normotensive pregnant women. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6(3): 126-33.
 23. Hermida R, Ayala D. Reference thresholds for 24-h diurnal, and nocturnal ambulatory blood pressure mean values in pregnancy. *Blood Press Monit* 2005; 10(1): 33-41.
 24. Larry C, Yeo S. The circadian rhythm of blood pressure during pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2000; 29(5): 500-8.
 25. Lip G, Churchill D, Zaritis J, et al. Antihypertensive Drugs in Early Pregnancy: Are Beta Blockers Safe? Seventh European Meeting on Hypertension (Abstracts) 1995; 462.
 26. Marin R, Corostidi M, Portal C, et al. Long-term prognosis of Hypertension in pregnancy. *J Hypertens* 1999; 17(Suppl.3): 397.
 27. Rubin P. Measuring diastolic blood pressure in pregnancy. Use the fifth Korotkoff sound. *BMJ* 1996; 313: 4-5.
 28. Shibai B. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100(2): 369-77.
 29. Taylor R, Gambl G, McCowan L, North RA. Sleep effects on ambulatory blood pressure measurements in pregnant women. *Am J Hypertens* 2001; 14(1): 38-43.
 30. Tranquilli A, Giannubilo S, Dell'Uomo B, Corradetti A. Prediction of gestational hypertension or intrauterine fetal growth restriction by mid-trimester 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *Int J Gynecol Obstet* 2004; 85(2): 126-31.

Поступила 12/04-2006

Эффективность фиксированной комбинации периндоприла и индапамида у больных артериальной гипертензией в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна в госпитальных условиях

А.Ю. Литвин, И.Е. Чазова, А.В. Аксенова, И.П. Колос

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

Fixed-dose perindopril and indapamide combination: in-hospital effectiveness in arterial hypertension patients with obstructive sleep apnoea syndrome

A.Yu. Litvin, I.E. Chazova, A.V. Aksenova, I.P. Kolos

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

Цель. Оценить эффективность, безопасность и переносимость терапии фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида (Нолипрел® форте) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) в госпитальных условиях.

Материал и методы. Обследованы 20 больных мягкой и умеренной АГ и СОАС. Больные были госпитализированы до выдачи первой таблетки Нолипрела® форте. В течение 10 дней ежедневно измерялось артериальное давление (АД) по методу Короткова. Проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) на чистом фоне до включения в исследование, на 2 и 4 неделе приема Нолипрела® форте, биохимический анализ крови в начале и на 2 неделе исследования.

Результаты. По данным ежедневного измерения АД в период госпитализации наблюдалось максимальное снижение АД к четвертому дню приема препарата с сохранением антигипертензивного эффекта к концу 2 недели. Отмечалось достоверное снижение основных показателей суточного профиля (СП) АД к концу 2 недели приема Нолипрела® форте. Динамика СП АД между визитом 3 и исходными данными по абсолютным значениям и по результатам СМАД сохраняла ту же тенденцию, которая наблюдалась ко 2 визиту. Достоверная динамика показателей СП АД по данным СМАД у всей группы больных между визитом 2 и визитом 3 отсутствовала. Биохимические показатели крови достоверно не изменялись. Приверженность лечению составила 100% через 4 недели терапии.

Заключение. Терапия Нолипрелом® форте эффективна и безопасна в госпитальных условиях у больных АГ с наличием дополнительного фактора риска в виде СОАС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, фиксированная комбинация, периндоприл, индапамид.

Aim. To investigate effectiveness, safety, and tolerability of fixed-dose combined treatment with perindopril and indapamide (Noliprel® forte) in hospitalized patients with arterial hypertension (AH) and obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS).

Material and methods. The study included 20 patients with mild to moderate AH and OSAS. All participants were hospitalized before starting Noliprel® forte therapy. For 10 days, blood pressure (BP) was measured daily, by Korotkoff method. 24-hour blood pressure monitoring (BMP) was performed at baseline, at Weeks 2 and 4 of Noliprel® forte treatment, blood biochemical assay — at baseline and at Week 2.

Results. According to daily BP measurement data, maximal BP reduction was observed by Day 4 of the treatment, and antihypertensive effect lasted till the end of Week 2. Significant reduction in main BP circadian profile (CP) param-

ters was observed by the end of Week 2. BP CP dynamics from baseline to Visit 3 was similar to that by visit 2, according to absolute figures and 24-hour BPM data. No significant BP CP dynamics between Visits 2 and 3 was registered in all patients. Therapy compliance was as high as 100% after 4 weeks of the treatment.

Conclusion. Noliprel® forte therapy is effective and safe in hospitalized AH patients with an additional risk factor, OSAS.

Key words: Arterial hypertension, obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome, fixed-dose combination, perindopril, indapamide.

Введение

В настоящее время синдром обструктивно-го апноэ сна (СОАС) является актуальной медицинской и социальной проблемой [1]. Ее значимость определяется широкой распространенностью СОАС, высокой частотой тяжелых осложнений, отрицательным влиянием на качество жизни и значительной летальностью. Распространенность СОАС у мужчин в зависимости от возраста составляет от 0,4% в младших возрастных группах до 9,1% в старших; у женщин от 4% до 4,4% соответственно. Если распространенность СОАС в общей популяции варьирует в пределах 0,3-1,1%, то среди мужчин > 60 лет она достигает 15% и даже 73%. Распространенность СОАС у больных артериальной гипертензией (АГ) составляет 26-40% vs 1-12% в контрольной группе. Установлено, что так называемая естественная внезапная смерть (ВС) пожилых людей, наступающая во время сна, нередко обусловлена проявлениями СОАС [2,3]. Очевидна взаимосвязь СОАС и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно АГ. В ряде эпидемиологических исследований с проведением многофакторного анализа было показано, что апноэ во время сна у пациентов с АГ следует рассматривать как фактор риска (ФР) ранней смерти от ССЗ. Было установлено также, что возраст, индекс массы тела (ИМТ), АГ и индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) ≥ 5 относятся к достоверным ФР смерти от ССЗ [4,5]. Популяционное исследование показало, что у больных с ИАГ ≥ 5 наблюдались более высокие уровни систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), а также среднего АД (АДср.) как во время сна, так и в период бодрствования. У этих больных отмечено также статистически значимое повышение индекса нагрузки САД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время сна и индекса нагрузки ДАД в состоянии бодрствования [6,7].

Механизмы и причины развития ССЗ у пациентов с СОАС и АГ изучены недостаточно. Предполагают, что периоды обструкции верх-

них дыхательных путей во сне, вызывающие циклические эпизоды гипоксемии в сочетании с перепадами внутригрудного давления и нарушениями микроструктуры сна, приводят к существенному повышению симпатического тонуса. В свою очередь это может явиться причиной повышения АД, нарушений сердечного ритма и проводимости, инфаркта миокарда (ИМ) и ВС. Учитывая резистентность к проводимой антигипертензивной терапии, большое количество сопутствующих заболеваний (ожирение, сахарный диабет и т.д.) часто приходится назначать несколько препаратов, что существенно снижает приверженность больного проводимому лечению и его эффективность [8,9]. Данные о переносимости и эффективности фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов при СОАС и АГ многочисленны и разноречивы. Основным методом лечения СОАС в настоящее время является терапия по созданию положительного давления воздуха в дыхательных путях — СИПАП-терапия. Данный метод был предложен в 1981г Sullivan СЕ. и заключался в подаче через специальный наконечник, фиксируемый в ноздрях больного, воздуха под давлением [11]. В 1983г метод был модифицирован; с тех пор подача воздуха производится через маску. Принцип метода — расширение воздухоносных путей под давлением нагнетаемого воздуха, препятствующего их спадению.

В связи с вышеизложенным, учитывая, что СОАС является дополнительным ФР у больных АГ, было запланировано исследование по изучению возможности влияния Нолипрела® форте — фиксированной комбинации периндоприла 4 мг и индапамида 1,25 мг (Лаборатории Сервье, Франция) на динамику АД в госпитальных условиях. Целью его было оценить эффективность, безопасность и переносимость терапии Нолипрелом® форте у пациентов с АГ и сопутствующим СОАС в госпитальных условиях. В задачи исследования входили: определение эффективности фиксированной комби-

нации периндоприла с индапамидом в качестве препарата первого ряда у пациентов с АГ и СОАС; оценка безопасности (частота отмены препарата, побочные эффекты и т.д.), переносимости и приверженности лечению Нолипрелом® форте у пациентов с АГ и СОАС.

Материал и методы

Дизайн исследования — открытое, проспективное, несравнительное исследование, в течение 4 недель наблюдения. Всем больным за 7 дней до включения в исследование отменяли антигипертензивную терапию. После включения госпитализированные больные получали Нолипрел® форте по 1 таблетке 1 раз в сутки. Во время госпитализации у больных ежедневно контролировали АД по методу Короткова с целью оценки его динамики. Через 10–14 дней пребывания в стационаре оценивался антигипертензивный эффект. При недостаточном антигипертензивном эффекте в зависимости от ЧСС к терапии добавляли антагонист кальция или β -адреноблокатор; при возникновении гипотонии Нолипрел® форте заменяли на Нолипрел® (периндоприл 2 мг, индапамид 625 мкг). На 4 неделе повторно окончательно оценивали эффективность и безопасность проводимой терапии.

Критериями включения в исследование служили: возраст > 18 и < 70 лет; больные, находящиеся на госпитализации и способные отказаться от предшествующей антигипертензивной терапии, как минимум на 5 периодов полувыведения, САД < 180 мм рт.ст. и ДАД < 110 мм рт.ст. (без лечения, сидя, после 5 минут отдыха по методу Короткова); ИАГ ≥ 5 эпизодов за 1 час сна.

Критериями исключения из исследования являлись: беременность, лактация, симптоматическая АГ, острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до включения в исследование, острый ИМ в течение последних 6 месяцев, постинфарктная стенокардия вне зависимости от срока давности острого коронарного синдрома, стенокардия напряжения III–IV функциональных классов по классификации Канадской ассоциации кардиологов, почечная, печеночная и сердечная недостаточность, сахарный диабет I и II типов, отягощенный аллергологический анамнез на любой из компонентов исследуемого препарата, тромбоз легочных вен или легочная эмболия за последние 6 месяцев.

Клиническое АД (АДкл.) определяли как среднее 3 измерений АД ртутным сфигмоманометром в положении сидя после 5-минутного отдыха. Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли исходно и через 2 и 4 недели терапии с использованием аппарата SL 90207 («SpaceLabs Medical», США). Периоды бодрствования и сна устанавливали индивидуально. Оценивали следующие показатели: усредненные значения САД и ДАД за 3 временных периода: 24 часа (САД₂₄, ДАД₂₄), день (САД_д, ДАД_д) и ночь (САД_н, ДАД_н) [12].

Критерием эффективности антигипертензивной терапии по АДкл. считали снижение ДАДкл. и САДкл. на 10% от исходного уровня и/или достижение целевого уровня — АД $< 140/90$ мм рт.ст. По данным СМАД — снижение среднесуточного ДАД ≥ 5 мм рт.ст. от исходного. В качестве целевого принимали уровень АД $\leq 135/85$ мм рт.ст. для дневных и АД $\leq 125/75$ мм рт.ст. для ночных часов.

Полисомнологическое исследование проводили на диагностическом комплексе «Embla» («Flaga» Австралия) с использованием программного обеспечения Somnologica 2.0.2. Это исследование включало в себя мониторинг во время сна электроокулограммы, электромиограммы (подбородочной и голени), ротоносового потока воздуха, движений грудной клетки и брюшной стенки, пульсоксиметрии (насыщение артериальной крови кислородом), электрокардиограммы (ЭКГ), положения тела больного, храпа. Под апноэ понимали полную остановку дыхания не менее чем на 10 сек., под гипопноэ — уменьшение дыхательного потока $\geq 50\%$ со снижением насыщения крови кислородом $\geq 4\%$.

Диагностическими критериями СОАС считали ИАГ > 5 эпизодов за 1 час сна. Этот показатель отражает количество эпизодов остановок дыхания за 1 час сна и характеризует тяжесть течения СОАС. ИАГ > 30 свидетельствует о тяжелом течении СОАС.

Биохимический анализ крови проводили в начале и на 2 неделе исследования с определением следующих показателей: холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой (ЛНП) и высокой (ЛВП) плотности, общего билирубина, глюкозы, К, Na, мочевины, креатинина, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы на автоматическом анализаторе HITACHI 912 (Япония) с целью оценки безопасности лекарственной терапии и соответствия больных критериям включения/исключения.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы Graph Pad InStat 3.0. Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовался парный критерий Уилкоксона, ANOVA для парных значений. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M — выборочное среднее, SD — стандартное отклонение, 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 20 пациентов (11 мужчин и 9 женщин), средний возраст составил 54 ± 8 года. Все больные имели мягкую и умеренную АГ. По данным клинического измерения, исходно САДкл. составило 153 ± 11 мм рт.ст. ДАДкл. — 93 ± 9 мм рт.ст.; 12 больных мягкой АГ (ДАДкл. < 95 мм рт.ст.) и 8 больных — с умеренной АГ (ДАДкл. > 95 мм рт.ст.). 8 больных имели впервые выявленную АГ. Средняя продолжительность АГ в целом по группе — $6,3 \pm 4,7$ года. У всех пациентов по данным полисомнологического исследования подтвердился СОАС, из них 2 пациента находились на СИПАП-терапии. ИАГ в целом по группе составил $34,9 \pm 28,4$. Все больные были госпитализированы до выдачи первой таблетки Нолипрела® форте.

Средний индекс массы тела (ИМТ) составил $34,7 \pm 4,6$ кг/м², соответствующий I степени ожирения.

При анализе результатов в целом по группе после 4 недель активной терапии обнаружено

Таблица 1

Динамика АД на фоне лечения Нолипрелом® форте у больных АГ в сочетании с СОАС (n=20)

	Визит 1 0 день	1 день	2 день	3 день	4 день	5 день	6 день	7 день	8 день	9 день	10 день
САД	153,40	135,40	130,95	128,57	127,70	130,10	128,65	132,85	130,30	130,70	128,70
ДАД	92,63	86,15	84,15	83,12	80,65	82,70	81,40	82,30	80,45	82,20	82,20

достоверное снижение АДкл.: САДкл. со $153,4 \pm 11,1$ до $127,1 \pm 12,4$ ($p < 0,001$); ДАДкл. с $92,6 \pm 8,6$ до $83,1 \pm 7,5$ ($p < 0,01$).

Ко 2 неделе, по данным офисного измерения АД, произошла следующая динамика в целом по группе: САДкл. снизилось со $153,4 \pm 11,1$ до $133,2 \pm 8,5$ мм рт.ст. — $\Delta = -20,2$; 95% ДИ $12,4-28,1$ ($p < 0,001$); ДАДкл. с $92,6 \pm 8,6$ до $85,9 \pm 9,8$ мм рт.ст. — $\Delta = -6,6$; 95% ДИ $0,8-12,6$ ($p < 0,05$).

По данным ежедневного измерения АДкл. в период госпитализации в течение первых 10 дней приема препарата наблюдалось максимальное снижение АД к четвертому дню: 65% больных достигли целевых уровней АД $< 140/90$ мм рт.ст. (таблица 1, рисунок 1).

Через 2 недели у 2 больных Нолипрел® форте был заменен на Нолипрел® в связи с возникновением тенденции к гипотонии. Из-за недостаточного антигипертензивного эффекта 4 больным к терапии был добавлен антагонист кальция и 1 больному β -адреноблокатор, остальные 13 продолжили терапию Нолипрелом® форте по 1 таблетке 1 раз в день. К 4 неделе лечения по сравнению со 2 неделей, была выявлена следующая динамика: САДкл. снизилось со $133,2 \pm 8,55$ до $127,1 \pm 12,4$ мм рт.ст. — $\Delta 6,1$; 95% ДИ $-1,7-13,9$ ($p > 0,05$); ДАДкл. с $86,0 \pm 9,7$ до $83,1 \pm 7,5$ мм рт.ст. — $\Delta -2,9$ —95% CI от $-3,1$ до $8,8$, $p > 0,05$).

При анализе динамики основных показателей суточного профиля (СП) АД, по данным СМАД, исходно и через 10-12 дней лечения в целом по всей группе больных (таблица 2) было отмечено достоверное снижение САД и ДАД в течение 24 часов: САД₂₄ снизилось со $138,6 \pm 10,5$ до $125,5 \pm 9,6$ мм рт.ст. ($p < 0,001$); ДАД₂₄ — с $86,1 \pm 9,9$ до $75,9 \pm 7,3$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Также достоверным было снижение САДд. и ДАДд.: САДд. снизилось со $142,1 \pm 11,6$ до $129,4 \pm 10,1$ мм рт.ст. ($p < 0,001$); ДАДд. снизилось с $89,3 \pm 9,6$ до $79,9 \pm 7,3$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) и САД и ДАД в ночные часы: САДн. снизилось со $130,5 \pm 11,6$ до $118,2 \pm 11,7$ мм рт.ст. ($p < 0,001$); ДАДн. с $77,8 \pm 9,9$ до $69,8 \pm 9,2$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Достоверно снижались показатели нагрузки давлением — индексы площади (ИП):

ИП САД₂₄ снизился с $66,9 \pm 20,9$ мм рт.ст. х ч/24ч до $34,3 \pm 25,2$ мм рт.ст. х ч/24ч ($p < 0,001$); ИП ДАД₂₄ с $59,9 \pm 24,6$ мм рт.ст. х ч/24ч. до $34,8 \pm 25,8$ мм рт.ст. х ч/24ч. ($p < 0,001$); ИП САДд. и ДАДд.: ИП САДд. снизился с $64,2 \pm 22,6$ мм рт.ст. х ч/24ч. до $29,5 \pm 26,6$ мм рт.ст. х ч/24ч. ($p < 0,001$); ИП ДАДд. с $89,2 \pm 9,6$ мм рт.ст. х ч/24ч. до $79,2 \pm 7,2$ мм рт.ст. х ч/24ч. ($p < 0,001$). С меньшей степенью достоверности снижались показатели ИП в ночные часы: ИП САДн. уменьшился с $68,9 \pm 29,0$ мм рт.ст. х ч/24ч. до $44,1 \pm 31,5$ мм рт.ст. х ч/24ч. ($p < 0,01$); ИП ДАДн. — с $68,4 \pm 29,1$ мм рт.ст. х ч/24ч. до $46,8 \pm 32,8$ мм рт.ст. х ч/24ч. ($p < 0,05$).

Изменение СП АД оценивалось по степени ночного снижения АД (СНС, %). У всей группы больных исходно нарушенный СП АД достоверно не изменялся по данным СНС САД и ДАД.

Динамика СП АД между визитом 3 и исходными данными по абсолютным значениям и по большинству других показателей сохраняла ту же тенденцию, которая наблюдалась ко 2 визиту. Достоверной динамики показателей СП АД по данным СМАД у всей группы больных между визитом 2 и визитом 3 не отмечалось.

Таким образом, терапия Нолипрелом® форте показала его эффективность в госпитальных условиях у больных АГ с наличием такого дополнительного ФР как СОАС. На фоне терапии Нолипрелом® форте отмечалось достоверное снижение АД за время наблюдения, с максимальным развитием антигипертензивного эффекта уже к 4 дню лечения, и с сохра-

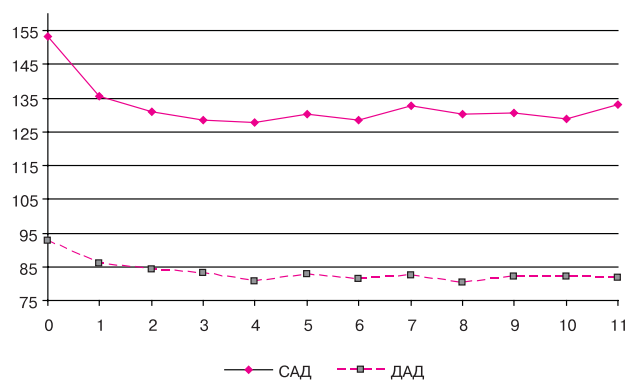


Рис. 1 Динамика АД через 10 дней приема Нолипрела® форте.

Таблица 2

Динамика СП АД на фоне лечения Нолипрелом® форте
у больных АГ в сочетании с СОАС (n=20)

Показатель	Исходно	10-14 день Визит 2	20-28 день Визит 3	Δ (исходно- 10-14 день)	Δ (исходно- 20-28 день)	Δ (10-14 день- 20-28 день)
САД24, мм рт.ст.	138,6±10,45	125,5±9,6	122,5±9,5	-13,1***	-16,2***	-3,1
ДАД24, мм рт.ст.	86,0±9,9	75,9±7,3	74,8±6,6	-10,1***	-11,2***	-1,2
САДд., мм рт.ст.	142,1±11,6	129,4±10,1	125,4±10,6	-12,7***	-16,6***	-4,1
ДАДд., мм рт.ст.	89,2±9,6	79,2±7,3	77,6±7,2	-10,0***	-11,6***	-1,6
САДн., мм рт.ст.	130,5±11,6	118,2±11,7	115±10,1	-12,2***	-14,5***	-2,28
ДАДн., мм рт.ст.	77,7±9,9	69,8±9,2	68,9±6,8	-7,9***	-8,8***	-0,87
ИП САД24, мм рт.ст.х ч/24ч.	66,9±20,9	34,3±25,2	26,9±20,0	-32,6***	-39,9***	-7,3
ИП САДд., мм рт.ст.х ч/24ч.	64,2±22,6	29,5±26,6	22,7±22,3	-34,7***	-41,5***	-6,7
ИП САДн., мм рт.ст.х ч/24ч.	68,9±29,0	44,1±31,5	33,8±22,7	-24,8**	-35,1***	-10,3
ИП ДАД24, мм рт.ст.х ч/24ч.	59,9±24,6	34,8±25,8	30,3±20,0	-25,179***	-29,6***	4,5
ИП ДАДд., мм рт.ст.х ч/24ч.	89,2±9,6	79,2±7,2	77,6±7,2	-28,3***	-31,5***	-3,3
ИП ДАДн., мм рт.ст.х ч/24ч.	68,4±29,1	46,8±32,8	39,2±24,9	-21,6*	-29,2***	-7,6
СНС САД, %	7,9±6,9	8,5±7,23	7,2±7,4	-0,5	-1,3	-0,8
СНС ДАД, %	12,7±8,7	11,9±7,9	10,9±7,9	-0,7	-1,0	-1,8

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001.

нением его в последующем периоде наблюдения. У больных был исходно нарушен суточный ритм АД, что, скорее всего, обусловлено наличием СОАС и связанной с ним гипоксией. Из всех пациентов только 2 находились на СИ-ПАП-терапии, что не могло оказать существенного влияния на показатели суточного ритма АД в целом. Отсутствовали достоверные изменения показателей СНС АД, что говорит о необходимости для таких больных комбинированного лечения в виде антигипертензивной терапии и мероприятий по созданию постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях, так называемой СИПАП-терапии.

Литература

1. Quan SF, Gersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future. Report of a Workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation 2004; 109: 951-7.13. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults.
2. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. Sleep 1980; 3(3-4): 221-4.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993; 328: 1230-5.
4. Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea among patients with essential hypertension. Am Heart J 1984; 108: 373-6.
5. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. JAMA 2000; 283(14): 1829-36.
6. Peppard PE, Young T, Palta M, Scatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000; 342(18): 1378-84.

Выводы

У больных мягкой и умеренной АГ и нарушением дыхания во время сна Нолипрел® форте в качестве терапии первого ряда приводит к достоверному снижению как САД, так и ДАД, с достижением максимального антигипертензивного эффекта к 4 дню госпитализации.

Нолипрел® форте приводит к достоверному снижению всех основных показателей СП АД, не изменяя суточный ритм АД.

Терапия фиксированной комбинацией периндоприла с индапамидом была безопасна и хорошо переносилась больными; приверженность лечению через 4 недели составила 100%.

7. Aardweg van den JG, Karemaker JM. Repetitive apneas induce periodic hypertension in normal subjects through hypoxia. J Appl Physiol 1992; 72(3): 821-7.
8. Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, et al. Is high and fluctuating muscle-nerve sympathetic activity in the sleep apnea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? J Hypertens 1988; 6(4) Suppl.: 5520-37.
9. Fletcher EC, Bao G, Li R. Renin activity and blood pressure in response to chronic episodic hypoxia. Hypertension 1999; 34(2): 309-14.
10. Carlson JT, Hedner J, Elam M, et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. Chest 1993; 103(6): 1763-8.
11. Sullivan CE, Issa FG, Berton-Johnes M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure therapy. Lancet 1981; I: 862-5.
12. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления. (Методические вопросы). Под ред. Г.Г.Арабидзе и О.Ю.Атькова. Москва 1997.

Поступила 30/10-2006

Антигипертензивная активность спираприла у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией

М.М. Берая, В.В. Петрий, Н.Г. Сергушкина, В.И. Маколкин

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

Antihypertensive spirapril effectiveness in patients with mild to moderate arterial hypertension

M.M. Beraya, V.V. Petriy, N.G. Sergushkina, V.I. Makolkin

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

Цель. Изучить эффект терапии спираприлом (Квадроприлом®) у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ) в течение 12 недель.

Материал и методы. 62 больных мягкой и умеренной АГ получали спираприл в течение 12 недель в дозе 6 мг/сут. При недостаточном антигипертензивном эффекте добавлялись диуретики (гидрохлортиазид или Арифон®-ретард).

Результаты. У 25,8% больных была получена нормализация АД. Добавление диуретиков (гидрохлортиазид в дозе 25 мг/сут. или Арифона® ретард в дозе 1,5 мг/сут.) позволило добиться нормализации АД у остальных больных. Отмечена нормализация суточного ритма АД. Переносимость спираприла оказалась вполне удовлетворительной.

Заключение. Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента спираприл эффективно нормализует АД у больных мягкой и умеренной АГ. При недостаточном антигипертензивном эффекте добавление диуретиков позволяет добиться нормализации в 87% случаев.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, спираприл, суточный ритм артериального давления, комбинированная терапия.

Aim. To study 12-week spirapril (Quadropril®) therapy effectiveness in patients with mild to moderate arterial hypertension (AH).

Material and methods. For 12 weeks, 62 patients with mild to moderate AH received spirapril (6 mg/d), with diuretics (hydrochlorthiazide or Arifon retard) added if antihypertensive effect was insufficient.

Results. Blood pressure (BP) normalized in 25,8% of the patients. Adding diuretics (hydrochlorthiazide, 25 mg/d, or Arifon® retard, 1,5 mg/d) normalized BP in the rest of the participants. Circadian BP rhythm was also normalized. Spirapril was well tolerated by the patients.

Conclusion. ACE inhibitor spirapril (Quadropril®) effectively normalizes BP in patients with mild to moderate AH. In case of insufficient antihypertensive effect, combination with diuretics allows to normalize BP in extra 87% of the patients.

Key words: Arterial hypertension, spirapril, circadian blood pressure rhythm, combined therapy.

Общеизвестно, что ряд сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — гипертоническая болезнь (ГБ), сердечная недостаточность (СН), атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС) имеют общие патогенетические механизмы, которые необходимо учитывать при лечении. Среди них ведущее место зани-

мает активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), центральным звеном которой является ангиотензин II (АТ II). АТ II обуславливает ряд процессов, каждый из которых участвует в патогенезе указанных заболеваний. К этим процессам можно отнести:

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (495) 248-77-15

E-mail: dvmak@mail.ru

- рост (пролиферацию и гипертрофию) гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки;
- миграцию ГМК в очаг атеросклеротического поражения;
- образование суперокислительных радикалов;
- активацию молекул адгезии и медиаторов воспаления;
- активацию моноцитов /макрофагов;
- стимуляцию выработки ингибитора активатора плазминогена (ИАП);
- влияние АТ II на тромбоциты.

Повышение активности плазменной, и в особенности, тканевой РААС можно обнаружить уже на ранних стадиях артериальной гипертензии (АГ), атеросклеротического процесса и хронической СН (ХСН). Естественно, что в воздействии на эту патологическую цепь могут иметь существенное значение ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Эти препараты обладают широким спектром действия, потенциально «полезным» при нарушениях нейрогормональной регуляции не только при АГ и ИБС, но и при ХСН. По современным представлениям ИАПФ вызывают снижение тканевого и плазменного АПФ, активности симпатико-адреналовой системы (САС), при этом увеличивая продукцию брадикинина. Снижение деградации брадикинина вызывает вазодилаторный эффект, повышение продукции оксида азота (NO), простациклина, тканевого активатора плазминогена (ТАП). NO кроме мощной вазодилатации предупреждает агрегацию тромбоцитов и активацию ряда клеток, особенно моноцитов, способных трансформироваться в липидсодержащие макрофаги, а также тормозит пролиферацию ГМК – неотъемлемых компонентов атеросклеротического поражения артерий.

При АГ (на органном уровне) ИАПФ, прежде всего, влияют на степень выраженности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), являющейся независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В исследованиях TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study), CAPPP (the Captopril Precentation Project) была убедительно показана способность ИАПФ столь же эффективно, как диуретики и β -адреноблокаторы, предупреждать развитие ССО у больных АГ.

В настоящее время существует более тридцати оригинальных ИАПФ и их генериков; их совершенствование шло по пути создания препаратов с большей специфичностью к тканевым АПФ. Одним из таких препаратов является спираприл, зарегистрированный в России под названием Квадро-прил® – жирорастворимый препарат II класса (по классификации Орие), быстро гидролизующийся в активный диацид спираприлат. Выведение спираприлата носит двухфазный характер, причем период его конечного полувыведения достигает 30-40 часов, что является наибольшим среди современных антигипертензивных препаратов [1]. В связи с этими особенностями спираприл можно назначать 1 раз в сутки, что увеличивает приверженность больного лечению. Выводится препарат в равной степени печенью и почками (50/50), что не требует терапевтической коррекции препарата при снижении почечного клиренса у больных с нарушением функции почек. Максимальный терапевтический эффект обнаруживается через 6 часов, и сохраняется достаточный уровень снижения АД в течение суток [2]. В этой же работе было проведено тестирование эффективности различных доз препарата (от 3 мг/сут. до 24 мг/сут.), показавшее, что оптимальной является доза 6 мг/сут.; дальнейшее увеличение дозы не приводит к существенному приросту антигипертензивного эффекта, но увеличивает число нежелательных эффектов.

Целый ряд проведенных исследований показал высокую эффективность спираприла при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Проводилось сравнение эффективности спираприла и эналаприла у больных легкой и умеренной АГ [3]. В исследовании участвовал 251 пациент; использовали 4-недельный период отмыкания, в течение которого принимали только плацебо. Далее 100 больных принимали спираприл в дозе 6 мг/сут., 101 больной получал эналаприл в дозе 5-20 мг/сут., 50 больных – плацебо. Артериальное давление (АД) измеряли во время визитов в клинику каждые 2 недели. При пиковых и самых низких концентрациях препарата в плазме (спустя 2-4 часа и 24-36 часов после приема дозы, соответственно) АД определяли на исходном уровне и спустя 4 и 8 недель после начала двойной слепой фазы лече-

ния. По сравнению с плацебо лечение обоими препаратами — спираприлом и эналаприлом, привело к значительному снижению ($p < 0,001$) диастолического (ДАД) и систолического (САД) АД. ДАД успешнее снижалось при приеме спираприла, чем при приеме эналаприла как во время пиковой ($-17,4$ мм рт.ст. по сравнению с $-14,8$ мм рт.ст.), так и при самой низкой ($-14,7$ мм рт.ст. по сравнению с $-12,4$ мм рт.ст.) плазменной концентрации. Следовательно, хотя соотношение пиковой/самой низкой плазменной концентрации для спираприла и эналаприла в отношении ДАД было почти одинаковым — 84% и 82% соответственно, действительное снижение ДАД было различным. Лечение обоими препаратами приводило к снижению САД как при пиковой, так и самой низкой плазменной концентрации.

Оба препарата хорошо переносились, в ходе исследования было отмечено небольшое количество нежелательных явлений или изменений в биохимических параметрах.

Сравнение Квадроприла® с другими антигипертензивными препаратами показало сходные результаты по влиянию на повышенное АД, однако амлодипин переносился хуже Квадроприла® [4]. По результатам другой работы монотерапия Квадроприлом® была более эффективна и безопасна, нежели терапия каптоприлом [5]. В отечественном исследовании КВАДРИГА (КВАДРоприл И Гипертензия Артериальная) в течение 12 недель проводилось лечение Квадроприлом® (6 мг/сут.) 235 больных АГ в виде монотерапии и у 51% больных в комбинации с диуретиком (гидрохлортиазидом) [6]. Исходно САД было в пределах 140–179 мм рт.ст. и/или ДАД — в пределах 100–109 мм рт.ст. (антигипертензивная терапия отсутствовала в течение 2 недель). По данным суточного мониторингирования (СМ) АД наблюдалось достоверное снижение величин суточного, дневного и ночного АД. Квадроприл® значительно снижал АД — в среднем с 160/98 до 133/83 мм рт.ст. Весьма существенно, что лечение Квадроприлом® имело тенденцию к снижению среднесуточного пульсового АД (ПАД) (до 6,4 мм рт.ст.), что представляется весьма важным. По данным Фремингемского исследования и исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) ПАД является независимым фактором риска (ФР)

развития ССЗ. В исследовании КВАДРИГА показано, что Квадроприл® адекватно контролировал АД в утренние часы; хорошо известно, что подъем АД в утренние часы повышает риск ССО. В исследовании с участием 5 тыс. амбулаторных больных мягкой и умеренной АГ, лечившихся в течение 3 месяцев Квадроприлом®, был продемонстрирован хороший антигипертензивный эффект более, чем в 80% случаев, при этом хорошая и очень хорошая переносимость препарата отмечена в 95% случаев [7].

В другом отечественном исследовании «ПРОЛОГ» (ПРОфилактика и Лечение Осложнений Гипертензии), оценивали влияние Квадроприла® на развитие осложнений АГ в сравнении с обычной антигипертензивной терапией, назначаемой в реальной амбулаторной практике больным мягкой и умеренной АГ [8]. В исследование были включены 1742 больных АГ (к моменту завершения 12-месячного исследования оставалось 1522 больных). Контрольную группу составили 888 больных АГ, получавших плацебо наряду с антигипертензивной терапией иными препаратами. Уже на 3 месяце терапии Квадроприлом® целевые величины АД (140/90 мм рт.ст.) были получены у 69,4% больных, а к концу исследования — у 83,6%. Квадроприл® хорошо переносился: побочные эффекты отмечены лишь в 1,6% случаев, тогда как в группе плацебо — в 2,3% случаев.

В последние годы выбор лекарственного средства из многочисленной группы ИАПФ во многом определяется комплаентностью, т.е. способностью при высокой эффективности вызывать минимум побочных действий, а также удобством приема и ценовой доступностью. Всеми этими качествами обладает спираприл (Квадроприл®), относящийся по классификации Оrie ко II В классу ИАПФ.

Целью настоящего исследования было изучение гемодинамической эффективности нового ИАПФ спираприла (Квадроприла®, PLIVA, Хорватия) у больных мягкой и умеренной АГ.

Материал и методы

В открытое, сравнительное, рандомизированное исследование были включены 62 пациента (средний возраст $51,7 \pm 6,7$ года), страдавших эссенциальной АГ, из них 29 (46,8%) мужчин (средний возраст $51,3 \pm 6,8$ года) и 33 (53,2%) женщины (средний возраст $56,7 \pm 5,3$ года).

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Исходные данные	Абс. (n)	%
Всего больных	62	100
Мужчины/Женщины	29/ 33	46,8/ 53,2
Средний возраст	51,7±2,7	
Длительность ГБ	12,3	
Степень повышения АД		
Мягкая	20	32,3
Умеренная	42	67,7
Регулярное лечение до госпитализации	36	58
ИБС	38	61,3
ЖЭ	12	19,4
СД-2	7	11,3
ГЛЖ	62	100
Курение	29	46,7
ИМТ, кг/м²	32	51,6

Примечание: ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; СД-2 – сахарный диабет 2 типа.

I степень повышения АД (мягкая АГ) согласно классификации ВОЗ и Международного общества по гипертонии 2003 и Второго пересмотра отечественных рекомендаций 2004 была выявлена у 20 (32,3%) пациентов, II степень (умеренная АГ) диагностирована у 42 (67,7%) пациентов. Длительность заболевания составила 10-15 лет (в среднем 12,3 года).

Наследственная предрасположенность к АГ (хотя бы по одной из родительских линий) отмечена у 100% больных. Другие факторы сердечно-сосудистого риска обнаружены со следующей частотой: курение – у 29 (46,7%) больных, избыточная масса тела (МТ) – у 32 (51,6%), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – у 10 (16%) больных.

8 (13%) пациентов ранее не получали антигипертензивную терапию, 36 (58%) принимали антигипертензивные средства постоянно и 18 (29%) лечились эпизодически обычно в случае ухудшения самочувствия или значительного повышения АД.

Клиническая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

Критерием включения больных в исследование были: уровень АД при офисном измерении > 140/90 мм рт.ст. либо превышение одного из нормативов СМАД и наличие ГЛЖ, которая диагностировалась на основании стандартного способа оценки гипертрофии по вольтажным критериям на электрокардиограмме (ЭКГ) или методом эхокардиографии (ЭхоКГ).

Квадроприл® назначали в дозе 6 мг/сут. однократно утром; продолжительность лечения – 12 недель.

Протокол исследования включал офисное измерение АД, СМ АД, определение показателей электролитного, липидного и углеводного обменов. При недостаточном антигипертензивном эффекте (ДАД > 90 мм рт.ст. или снижение менее чем на 10 мм рт.ст.) через 12 недель больным добавляли мочегонный препарат – гидрохлортиазид 25 мг или Арифон® ретард 1,5 мг/сут.

Офисное АД измеряли по методу Короткова. СМ АД выполняли портативной системой BR 102 фирмы «Shiller» (Германия), которая обеспечивала автоматические измерения аускультативным и осцилометрическим методами одновременно.

Результаты СМ АД обрабатывали статистически с

вычислением следующих параметров: средние значения (ср) САД, ДАД за сутки (сут), день (д) и ночь (н); вариабельность (Var) АД за сут, д и н; «нагрузка давлением» (индекс времени гипертонии – ИВ) – % измерений, превышающих нормальные показатели отдельно для каждого времени суток (д > 140/90 мм рт.ст., н > 120/80 мм рт.ст.); суточный индекс (СИ) или перепад «день-ночь», который оценивает выраженность двухфазного ритма АД и рассчитывается по следующим формулам:

$(\text{срСАДд} - \text{срСАДн}) \times 100\% / \text{срСАДд}$ – для САД;

$(\text{срДАДд} - \text{срДАДн}) \times 100\% / \text{срДАДд}$ – для ДАД;

На основании данных о степени ночного снижения (СНС) АД применяли классификацию больных (отдельно по критериям САД и ДАД):

– нормальная (оптимальная) СНС АД (в англоязычной литературе «dipper») – $10\% < \text{СИ} < 20\%$;

– недостаточная СНС АД (в англоязычной литературе «non-dipper») – $0 < \text{СИ} < 10\%$;

– повышенная СНС АД (в англоязычной литературе «over-dipper») – $20\% < \text{СИ}$;

– устойчивое повышение ночного АД (в англоязычной литературе «night-peaker») – $\text{СИ} < 0$.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета статистических программ Exel-97 и StatGraph. Результаты обрабатывались в соответствии с правилами вариационной статистики. Достоверность межгрупповых различий средних величин оценивали при помощи критерия t Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$, обладали тенденцией к различию при $0,05 < p < 0,1$.

Результаты и обсуждение

При физикальном обследовании исходно АД по методу Короткова составило в среднем по группе: САД $156,2 \pm 3,86$ мм рт.ст., ДАД – $96,4 \pm 2,92$ мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – $72,4 \pm 34$ уд./мин.

Первые 3 месяца лечения Квадроприлом® показали, что монотерапия оказалась эффективной у 16 (25,8%) больных: у 4 (25%) пациентов

Таблица 2

Динамика АД на фоне терапии Квадроприлом® через 12 недель

Показатель	Исходно	4 неделя	8 неделя	12 неделя
срСАД	156,2	149,8	140,8* -9,9%	136,8 ** -12,4%
срДАД	96,4	93,7	86,7* -10,1%	83,1 ** -13,8%

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ – достоверность различия до и после лечения.

отмечался отличный эффект (снижение ДАД < 90 мм рт.ст.); у 9 (56,3%) пациентов – хороший эффект (снижение ДАД $> 10\%$); у 3 (18,7%) – удовлетворительный (снижение ДАД $< 10\%$).

В целом за 12 недель терапии срСАД снизилось на 19,4 мм рт.ст. ($p < 0,001$) и срДАД – на 13,3 мм рт.ст. ($p < 0,001$) (таблица 2).

Анализ показателей СМ АД также выявил высокую антигипертензивную эффективность Квадроприла® в ходе 3-месячной терапии. При достаточном снижении среднедневных и средненочных значений САД и ДАД отмечено значительное уменьшение ИВ АГ (таблица 3).

При анализе исходной СНС САД выявлены следующие типы суточных кривых: 49 (80%) пациентов имели суточную кривую non-dipper, 9 (15%) – dipper и 4 (5%) – night-peaker. Для ДАД типы суточных кривых распределились следующим образом: у 44 (71%) пациентов – non-dipper, у 15 (24%) – dipper и у 3 (4%) – night-peaker.

В процессе 12-недельного лечения Квадроприлом® отмечена положительная динамика суточных профилей (СП) АД. Для САД произошло увеличение числа пациентов с суточной кривой dipper с 9 до 28 (на 30%) за счет уменьшения non-dipper с 49 до 34 (на 25%) и исчезновения night-peaker ($p < 0,001$).

Для ДАД прирост пациентов с кривой dipper с 15 до 42 (на 44%) был обусловлен уменьшением числа пациентов non-dipper с 44 до 20 (на 38,8%) и исчезновения night-peaker ($p < 0,001$).

Таким образом, Квадраприл®, представляющий новое поколение ИАПФ, обладает высокой клинической эффективностью при лечении пациентов с АГ. В течение непродолжительного 12-недельного периода выявлено достоверное снижение среднедневных и средненочных значений САД и ДАД, уменьшение ИВ АГ, а также отмечена положительная динамика СП АД, что согласуется с результатами антигипертензивной эффективности в исследованиях ПРОЛОГ [8] и КВАДРИГА [6].

Максимально достигнутый антигипертензивный эффект наступал не сразу, а постепенно в течение 12 недель лечения, в связи с этим не возникало нежелательных побочных реакций. Важное клиническое значение имеет тот факт, что спираприл не вызывает избыточной гипотензии у пациентов с мягкой АГ. Анализируя степень снижения ср.САД и ср.ДАД, выявлено чуть более заметное снижение офисного ДАД.

Таким образом, результаты настоящего исследования полностью подтверждают целесообразность использования Квадроприла® у больных мягкой и умеренной АГ, что доказано в многочисленных плацебо-контролируемых исследованиях и открытых, клинических испытаниях [9–11].

Однако монотерапия оказалась эффективной лишь у 16 (25,8%) больных. Это означает, что 74% больным для адекватного контроля АД была необходима комбинированная терапия, что подтверждено в международных рекоменда-

Таблица 3

Данные СМ АД через 12 недель терапии Квадроприлом®

Показатель	САД мм рт.ст.	ДАД мм рт.ст.
срАД		
д	155,6±3,3 138,2±3,1 -11,2%	94,5±1,4 88,2±3,5 -9,8%
н	142,8±3,8 129,5±3,2 -12,7%	85,9±1,7 78,5±3,8 -10,9%
сут	152,6±3,2 136,6±3,8 -11,6%	92,5±1,8 83,3±3,1 -12%
Вар		
д	12,3±2,1 10,8±2,1 -12,2%	10,1±1,1 9,4±1,8 -7,8%
н	10,1±1,8 9,1±1,7 -9%	9,3±0,8 8,8±0,7 -6,4%
ИВ %		
д	68,7±4,2 54,8±3,2 -20,2%	73,8±2,6 61,6±2,3 -16,5%
н	61,4±4,7 51,5±4,1 -16%	63,5±3,4 56,4±2,8 -11,2%
сут	65,0±4,5 53,8±3,2 -17,2%	69,2±4,6 59,1±2,4 -14,5%
СНС	8,2±1,7 11,7±1,2	10,7±1,5 14,4±1,7

Таблица 4

Характеристика больных АГ по подгруппам			
Показатели	I подгруппа (Квадроприл®)	II подгруппа (Квадроприл® + гидрохлортиазид)	III подгруппа (Квадроприл® + Арифон® ретард)
Количество больных (n)	16	22	24
Мужчины/Женщины (n)	9/7	10/12	10/14
Мягкая АГ (n)	16	2	2
Умеренная АГ (n)	-	20	22
Ср. САД (мм рт.ст.)	129,8±3,4	139,7± 4,3	141,6±3,5
Ср.ДАД (мм рт.ст.)	78,2±2,6	84,8±3,3	86,5±3,8

Таблица 5

Динамика АД на фоне комбинированной терапии			
Показатель	I подгруппа	II подгруппа	III подгруппа
срСАД исходно, через 12 недель	129,8±3,4 122,6±2,1 -5,5%	139,7± 4,3 128,7±2,5 -8,8%*	141,6±3,5 124,6±2,4 -12% **
срДАД исходно, через 12 недель	78,2±2,6 70,1±1,7 -10,3% **	84,8±3,3 73,9±2,1 -12,8% **	86,5±3,8 73,6±2,3 -14,9% **

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ – достоверность различия до и после лечения.

дациях: WHO-ISH (World Health Organization/International Society of Hypertension); JNC VII (Joint National Committee VII); ESH/ESC 2003 (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology); отечественных Рекомендациях 2-ого пересмотра 2004.

В связи с этим, следующим этапом данного исследования было выделение 3 подгрупп пациентов: 12 (25,8%) больных (I подгруппа) продолжили прием Квадроприла® в качестве монотерапии, 22 (35,5%) пациентам (II подгруппа) был добавлен гидрохлортиазид в дозе 25 мг/сут., а 24 (38,7%) (III подгруппа) – Арифон® ретард 1,5 мг/сут. (таблица 4).

В целом еще за следующие 12 недель терапии в I подгруппе срСАД снизилось на 7,2 мм рт.ст. (5,5%), срДАД – на 8,1 мм рт.ст. (10,3%) ($p < 0,05$); во II подгруппе – на 11 мм рт.ст. (8,8%) ($p < 0,05$) и 10,9 мм рт.ст. (на 12,8%) ($p < 0,001$); в III подгруппе – на 17 мм рт.ст. (12%) ($p < 0,001$) и 12,9 мм рт.ст. (14,9%) ($p < 0,001$) (таблица 5).

Таким образом, еще за 12 недель лечения в целом у больных трех подгрупп отмечено снижение срСАД и срДАД, однако более заметное у пациентов II и III подгрупп. Снижение было выраженнее для ДАД, чем для САД. Комбинация Квадроприла® с Арифоном® ретард оказалась более эффективной, нежели комбинация Квадроприла® с гидрохлортиазидом.

Применение комбинации представителей разных классов антигипертензивных средств, в частности ИАПФ Квадроприла®, и диурети-

ков приводит к потенцированию антигипертензивного эффекта. Оба мочегонных препарата (Гипотиазид и Арифон® ретард) доказали свою эффективность, однако в подгруппе пациентов, получавших Арифон® ретард, отмечалась значительно лучшая динамика АД. Следует отметить, что Квадроприл® был эффективен и при лечении АГ у лиц с хронической обструктивной болезнью легких [12].

Выводы

12-недельная монотерапия спираприлом оказывает корригирующее влияние на показатели СМ АД: достоверно снижает срСАД и срДАД в дневные и ночные часы, уменьшает прессорную нагрузку, улучшает СП АД. Эффективность монотерапии по клиническим данным составила 26% с достижением целевого уровня АД.

Выявлена прямая связь степени выраженности антигипертензивного эффекта с исходным уровнем АД: чем выше исходное АД, тем заметнее антигипертензивный эффект. Спиреприл не вызывает избыточной гипотензии у больных мягкой формой АГ.

Комбинация спираприла с диуретиками (гидрохлортиазидом или Арифоном® ретард) приводит к потенцированию антигипертензивного эффекта – целевые уровни АД были получены в 80% случаев. Комбинация спираприла с Арифоном® ретард более заметно снижает САД и ДАД. Показано преобладающее влияние на ДАД обеих комбинаций.

Литература

1. GrassP, Gerbean C, Kutz K. Spirapril: pharmacokinetic properties and drug interactions. Blood Pressure 1994; 3(Suppl 2): 7-13.
2. Guitard C, Alvisi V, Maibach E, et al. Placebo-controlled comparison of spirapril at 6, 12 and 24 mg/day in mild to severe essential hypertension. Blood Pressure 1994; 3(Suppl 2): 81-7.
3. Guitard C, Lohmann FW, Alfiero R et al. Comparison of efficacy of spirapril and enalapril in control of mild-to-moderate hypertension. Cardiovasc Drugs Ther 1997; 11(3): 449-57.
4. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение эффективности спираприла (квадроприла) и амлодипина. Результаты рандомизированного исследования у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Тер архив 2000; 10: 86-9.
5. Полимбетов Д.С., Крайсман В.А., Исаева Б.Г., Алиев Ф.Р. Эффективность квадроприла (спираприла) и каптоприла при эссенциальной гипертензии (гипертонической болезни) Тер архив 2000; 10: 94-6.
6. Карпов Ю.А., Деев А.Д. по поручению рабочей группы. Российское исследование эффективности и переносимости квадроприла (спираприла) у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (КВАДРИГА-КВАДРоприл И Гипертензия Артериальная). Сердце 2003; 3: 144-6.
7. Шмидт И., Крауль Х. Применение спираприла у пациентов с артериальной гипертензией — клинический опыт в Германии. Тер архив 2000; 10: 90-4.
8. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.А. Артериальная гипертензия в России: исследование ПРОЛОГ как способ доказательства возможностей современной терапии. РФК 2005; 1: 4-8.
9. Якусевич В.В. Новый ингибитор АПФ спираприл: клинические исследования. Практик врач 2001; 20: 56-8.
10. Якусевич В.В. Спиреприл — эффективность и безопасность у больных АГ в сочетании с нарушенной функцией почек. Тер архив 2000; 10: 82-6.
11. Трусев В.В., Филимонов М.А., Аксенов К.В. Спиреприл в лечении изолированной систолической гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Кардиология 2006; 7: 52-4.
12. Барбараш О.Л., Смакотина С.А., Кондрикова Н.В. Клиническое применение спираприла у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Кардиология 2006; 8: 14-7.

Поступила 13/11-2006

Артериальная гипертензия и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в студенческой популяции

А.А. Эльгаров, Л.В. Эльгарова

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

Arterial hypertension and cardiovascular risk factors in student population

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

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

Цель. Изучить распространенность артериальной гипертензии (АГ) и других факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в студенческой популяции.

Материал и методы. Клинико-эпидемиологическими методами обследованы 508 студентов Кабардино-Балкарского госуниверситета, из них 150 юношей и 358 девушек. Средний возраст – $19,5 \pm 1,5$ лет. На подвыборках проведено анонимное анкетирование для определения реальной распространенности курения и оценки уровня личностной (ЛТ) и ситуационной тревожности (СТ) по методике Спилбергера-Ханина. Определены средние уровни систолического и диастолического артериального давления, антропометрических показателей и липидного спектра крови.

Результаты. В обследованной выборке установлена высокая распространенность ФР ССЗ. У юношей достоверно чаще, чем у девушек диагностировали АГ, избыточную массу тела, гиперхолестеринемию и курение. Практически каждый второй студент, независимо от пола, потребляет алкоголь. У большинства обследованных обнаружен высокий уровень как личностной ЛТ, так и СТ.

Заключение. Выявлена неблагоприятная эпидемиологическая ситуация в отношении АГ и отдельных ФР ССЗ в студенческой среде, что свидетельствует об уязвимости молодых людей и требует активного внедрения системы профилактических мероприятий.

Ключевые слова: эпидемиология, артериальная гипертензия, студенты, факторы риска.

Aim. To study the prevalence of arterial hypertension (AH) and other cardiovascular disease (CVD) risk factors (RF) in student population.

Material and methods. In total, 508 students of Kabardino-Balkar State University (150 men, 358 women) were examined clinically and epidemiologically (mean age $19,5 \pm 1,5$ years). In sub-samples, anonymous questionnaire survey was performed, to investigate actual smoking prevalence, and to assess personal and reactive anxiety levels by Spielberger-Khanin method.

Results. Mean levels of systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP), anthropometry parameters, and lipid profile were assessed. CVD RF were widely prevalent in the student population. In males, AH, overweight (OW), hypercholesterolemia (HCH), and smoking were diagnosed significantly more often than in females. Regardless of gender, every second student consumed alcohol. Most participants demonstrated high levels of personal and reactive anxiety.

Conclusion. Adverse epidemiological situation with AH and other CVD RF was observed in students. This points to young persons' vulnerability, and the need for active implementation of preventive measures.

Key words: Epidemiology, arterial hypertension, students, risk factors.

Введение

Проблема предупреждения развития ССЗ остается одной из важнейших задач современной кардиологии. Это связано не только с резким увеличением смертности от ССЗ за последние годы, но и с тем, что ее рост касается в основном лиц молодого, репродуктивного и трудоспособного возраста [5]. Научной основой для снижения заболеваемости и смертности от ССЗ служит концепция ФР. Для России среди корригируемых ФР ССЗ наиболее значимые — психосоциальный стресс, злоупотребление алкоголем, курение, АГ, дислипидемия (ДЛП). Результаты многих проспективных исследований, проведенных в стране, показывают высокую распространенность этих ФР и доказывают их влияние на показатели и динамику смертности от ССЗ [3].

В настоящее время из-за экономических трудностей основная активность по профилактике ССЗ должна быть проявлена на региональном и местном уровнях [3]. Для планирования превентивных программ необходимо знать частоту основных ФР ССЗ, влияющих на состояние здоровья различных групп населения. Студенческая популяция представляет собой один из самых уязвимых контингентов, с которым приходится работать практическим врачам. Это явилось основанием для изучения распространенности АГ и других ФР ССЗ в студенческой популяции.

Материал и методы

В 1999–2003 гг. проведены клинико-эпидемиологические исследования студентов Кабардино-Балкарского государственного университета. Обследованы 508 студентов (отклик составил 78,1%), из них 150 юношей и 358 девушек. Средний возраст участников исследования — $19,5 \pm 1,5$. В работе использовались стандартные анкеты ГНИЦ ПМ Росздрава. Одновременно у 100 студентов (43 юношей и 57 девушек) определены уровни общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ). Для установления реальной распространенности курения в студенческой среде параллельно на подвы-

борке в 130 человек был проведен анонимный опрос по специально разработанной анкете. К курящим относили студентов, выкуривающих хотя бы 1 сигарету в сутки. Для оценки уровней личностной (ЛТ) и ситуационной тревожности (СТ) протестированы 114 студентов по методике Спилберга-Ханина. Использованы следующие критерии ФР: категории АД фиксировались в соответствии с рекомендациями ВНОК 2004 [4], ДЛП — согласно Российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена [2]. Физическое развитие определяли путем измерения антропометрических показателей — роста и массы тела (МТ) с последующим вычислением индекса МТ (ИМТ). ИМТ оценивали согласно рекомендациям экспертов ВОЗ: нормальные значения ИМТ — $18,5$ – 25 кг/м²; недостаточное питание, ИМТ $< 18,5$ кг/м²; избыточная МТ, ИМТ — $25,1$ – 30 кг/м²; ожирение, ИМТ — $30,1$ – 40 кг/м²; резко выраженное ожирение, ИМТ > 40 кг/м². К категории лиц с низкой физической активностью (НФА) относили студентов, не занимающихся в спортивных секциях.

Обработка результатов осуществлялась с использованием пакета статистических программ STATISTICA 6.0. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

В результате обследования установлены средние уровни и отрезные точки процентильного распределения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) (таблица 1). Показатели САД и ДАД у юношей были выше, чем у девушек: САД — $121,6 \pm 1,4$ мм рт.ст. vs $113,5 \pm 0,6$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), ДАД — $76,8 \pm 1,0$ мм рт.ст. vs $73,0 \pm 0,5$ мм рт.ст. соответственно ($p < 0,001$). Характеристика уровней АД у студентов по категориям АД представлена в таблице 2. В целом, АГ обнаружена у 6,5% обследованных. В мужской популяции частота АГ оказалась в 6,4 выше по сравнению с женской — 16,0% vs 2,5%. Обращает на себя внимание тот факт, в 45,5% случаев АГ была обусловлена повышением ДАД и только в 24,2% увеличением САД. Высокое нормальное АД выявлено у 6,7%, опять же чаще среди юношей (14%), чем среди девушек (3,6%). В 14,0% случаев опрошенные указали на периодическое повышение АД в анамнезе — 15,3% юношей и 13,4% девушек. У большинства (80,3%) молодых людей с АГ (у 65,2% юношей и у 87,5% девушек)

Таблица 1

Средние уровни и отрезные точки процентильного распределения САД и ДАД (мм рт.ст.) у студентов

Пол	N	M	m	Процентили						
				5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
САД										
Юноши	150	123,2	0,9	105	110	117	121	130	139	142
Девушки	358	113,4	0,5	98	100	108	115	120	124	128
ДАД										
Юноши	150	77,1	0,8	60	64	70	79	82	90	90
Девушки	358	72,3	0,4	60	61	68	72	79	80	84

Таблица 2

Характеристика АД студентов

Категории АД	Юноши (%)	Девушки (%)	Всего
Оптимальное АД	28,7	64,8	54,1
Нормальное АД	41,3	29,1	32,7
Высокое нормальное АД	14,0	3,6	6,7
АГ I степени	9,3	2,0	4,1
АГ II степени	2,0	0,3	0,8
АГ III степени	-	-	-
ИСАГ	4,7	0,2	1,6

Примечание: ИСАГ – изолированная систолическая АГ.

АД стало повышаться в течение последнего года. У 40,7% обследованных (39,8% юношей и 41,1% девушек) имела место отягощенная наследственность по ССЗ: у студентов с нормальными уровнями АД – в 19,5%, у лиц с АГ – в 21,2% случаев.

Средний рост юношей составил $177,2 \pm 7,0$ см, МТ – $70,8 \pm 11,2$ кг, ИМТ – $22,5 \pm 2,9$ кг/м²; у девушек антропометрические показатели – $164,1 \pm 5,6$ см, $56,7 \pm 7,6$ кг, $21,0 \pm 2,7$ кг/м² ($p < 0,001$) соответственно. Отмечены достоверно более высокие показатели ИМТ у лиц с АГ – $23,7$ кг/м², и высоким нормальным АД – $22,5$ кг/м² по сравнению со студентами с нормальным АД – $21,2$ кг/м² ($p < 0,001$): у юношей $23,5$ кг/м² и $22,1$ кг/м², у девушек – $24,3$ кг/м² и $21,0$ кг/м² соответственно. Самый высокий ИМТ – $24,6$ кг/м² выявлен у девушек с АГ и отягощенной наследственностью по ССЗ. Установлена положительная корреляция между уровнями АД и ИМТ: для САД – $r = 0,29$, $p < 0,001$; для ДАД – $r = 0,21$, $p < 0,01$.

Показатели ИМТ у юношей и девушек представлены в таблице 3. Большая часть студентов (78,7%) имели нормальную МТ. Обращает на себя внимание значительный процент лиц с дефицитом МТ (11,6%), особенно среди девушек (16,9%). Избыточная МТ имела место у 8,5% обследованных, ожирение у 1,2%; среди юношей процент лиц с избыточной МТ и ожирением оказался значимо больше, чем среди девушек. И это несмотря на то, что юноши, по сравнению с девушками, более физически активны: в большей степени вовлечены в спортив-

ные секции – 27,3% vs 15,6% ($p < 0,01$) и гораздо больше свободного времени посвящают регулярным занятиям спортом – $7 \pm 3,7$ часов vs $4,7 \pm 3,1$ часов в неделю ($p < 0,01$). Продолжительность сна у молодых людей практически одинакова: у юношей – $7,4 \pm 1,4$ часа, у девушек – $7,2 \pm 1,5$. В среднем в обычный учебный день малоподвижный образ жизни занимает до 6,8 часов; у 42,2% студентов > 5 часов. В целом, НФА наблюдается у 80,9% обследованных студентов – 72,7% юношей и 84,4% девушек.

Заслуживают внимания результаты исследования липидного спектра крови студентов (таблица 4). Средние уровни всех анализируемых показателей оказались достоверно выше у юношей по сравнению с девушками. Наибольшие различия отмечены в содержании ОХС – $174,2 \pm 5,3$ мг/дл у юношей и $156,1 \pm 3,1$ мг/дл у девушек ($p < 0,01$), что объясняет существенную разницу в частоте ГХС – 17,4% vs 1,8%, соответственно. У девушек, напротив, обнаружена высокая распространенность гипоальфахолестеринемии (26,3%). Для обследованной выборки характерны довольно низкие концентрации ТГ, ТГ > 150 мг/дл не зафиксированы ни у одного из студентов. В целом, ДЛП отмечена у 25,0% молодых людей, что значительно ниже, чем у студентов г. Томска [2], но сопоставимо с результатами обследования взрослого населения республики [7].

Одним из основных ФР, влияющих на формирование ССЗ, является табакокурение [6]. Методом прямого опроса показано, что 24,7% юношей и 2,2% девушек подвержены табакоку-

Таблица 3

Показатели ИМТ у юношей и девушек

Категории МТ	ИМТ, кг/м ²	Юноши	Девушки	Всего
Дефицит МТ	<18,5	4,7	16,9	11,6
Нормальная МТ	18,5-25,0	80,6	74,3	78,7
Избыточная МТ	25,1-30,0	12,7	7,8	8,5
Ожирение	30,1-40,0	2,0	1,0	1,2

Таблица 4

Средние уровни ОХС, ХС ЛВП и ТГ (мг/дл) у студентов

Пол	ОХС	ХС ЛВП	ТГ
юноши	174,2±5,3	63,0±2,7	66,5±0,5
девушки	156,1±3,1	56,5±1,3	60,8±1,5

рению. Существенные различия существуют не только в распространенности, но и в интенсивности курения. Если девушки в подавляющем большинстве (87,5%) выкуривают 1 сигарету в день, то для молодых людей характерно более частое курение: 45,9% выкуривают от 2 до 10 сигарет в день и 43,2% — 11-20. В среднем, молодой человек выкуривает 16,5 сигарет в сутки, девушка — 1 сигарету в день. Установлен возраст приобщения к курению: у юношей — 16,2±2,8 года, у девушек — 16,4±0,9 лет. Параллельно на подвыборке анонимным анкетированием оценена реальная ситуация с табакокурением в молодежной среде. Курящие среди молодых людей составили 57,1%, а среди девушек — 12,3%. Таким образом, по сравнению с данными прямого опроса число курильщиков оказалось в 2,3 раза выше среди юношей и в 5,6 раз среди девушек. Опрос зафиксировал высокий процент курящих среди сельской молодежи (56,8%), выявил низкий уровень информированности о вреде курения и установил число лиц, бросивших курить к моменту анкетирования — 8,9% юношей и 1,1% девушек. Сравнение с данными аналогичного исследования, проведенного авторами в 1995г [7], показало значительный рост табакокурения среди студентов — в 2,9 раза среди юношей и в 3,4 раза среди девушек.

К важным факторам, определяющим показатели смертности от ССЗ, относят злоупотребление алкоголем. Результаты настоящего обследования продемонстрировали высокую степень алкоголизации в студенческой среде. В течение последнего года хотя бы раз употребляли алкогольные напитки 48,8% опрошенных. Число потребляющих алкоголь среди девушек и юношей практически одинаково — 48,9% и 48,7% соответственно. Мало существенных различий в частоте принимаемых алкогольных напитков: ежедневно употребляют алкоголь 1,2% опрошенных (1,3% юношей и 1,1% девушек), 3-4 раза в неделю — 0,4% студентов (0% и 0,6% соответственно), 1-2 раза в неделю — 0,4% (0,7% и 0,3% соответственно), 1-2 раза в месяц — 9,7% (14,0% и 7,8%) и реже 1 раза в месяц — 37,2% (32,0% и 39,4%).

Сравнение результатов этой работы с аналогичными исследованиями студентов других ВУЗов [1] свидетельствует о напряженности эпидемиологической ситуации в отношении основных ФР ССЗ в молодежной среде. Особое беспокойство вызывает состояние здоровья юношей, у которых наблюдаются высокая частота распространения АГ (16,0%), табакокурения (57,1%), потребления алкоголя (48,7%), избыточной МТ (12,7%), т.к. сегодня стало очевидным, что сочетание нескольких ФР значительно увеличивает риск развития ССЗ у индивидуума [3].

Для развития и прогрессирования ССЗ большое значение имеют психосоциальные факторы. Эмоциональное напряжение сопровождается выраженными нарушениями функций отдельных органов и систем организма [4]. В проспективном исследовании [8] установлено, что тревожно-депрессивные состояния, независимо от других ФР служат предиктором развития АГ. Поэтому наличие объективной и достоверной информации о психологическом статусе студента является важным для оценки состояния здоровья молодых людей. В результате тестирования установлены некоторые особенности психологического реагирования. В частности, из 114 обследуемых повышенный уровень ЛТ наблюдался у 53%, средний — у 42%, низкий — лишь у 5% студентов. Высокий уровень СТ выявлен у 55%, средний — у 42% и низкий — у 3% обследуемых. Из 53% молодых людей с высоким уровнем ЛТ, у 49% наблюдался повышенный уровень СТ, у 2,4% — средний уровень и только у 1,6% — низкий уровень СТ. Из 5% студентов с низким уровнем ЛТ высокий уровень СТ наблюдался у 0,8%, средний — у 1,7%, низкий — у 2,5% студентов. Приведенные данные свидетельствуют о психологической уязвимости молодых людей, что требует разработки и реализации комплекса мер, направленных на снижение уровня стресс-реактивности у студентов. В этом плане должны помочь такие мероприятия, как рациональное распределение учебной нагрузки, создание института кураторства, функционирующего на протяжении всего периода обучения, а также совершенствование

рейтинговой системы. Учебные программы не включают дисциплины, способные научить молодых людей сохранять свое здоровье; поэтому введение с первого курса факультатива по здоровому образу жизни в определенной мере позволит решить эту задачу. Программы обучения должны включать в себя методы сохранения оптимального психического и физического благополучия. Необходимо научить молодых людей социально приемлемым методам релаксации, приемам преодоления тревожных состояний. Этому могут помочь занятия аутогенной тренировкой, дыхательной гимнастикой и другие психотерапевтические методы. Вполне обоснованным и реальным является создание психологической службы при университете. Учитывая, что большинство студентов нуждается в психологической помощи, такая служба поможет снизить количество психических дезадапций.

Заключение

Таким образом, обследованная выборка студентов характеризуется достаточно высокой распространенностью АГ и других ФР ССЗ. Чаще всего в студенческой среде встречается НФА (80,9%), что требует коренного пересмотра программ физического воспитания: от повышения мотивации занятиями спортом до увеличения часов физической культуры в вузовских учебных программах. Вторым по частоте ФР является курение — 57,1% среди юношей и 12,3% среди девушек. Использование двух методических подходов к определению распространенности табакокурения в молодежной среде продемонстрировало неприемлемость прямого опроса, по крайней мере для национальных республик, для выявления вредных привычек в молодежной среде. Результаты анонимного анкетирования

оказались среди юношей в 2 раза, а среди девушек — в 6 раз выше результатов прямого опроса. Сравнение с распространенностью курения взрослого населения показало: частота молодых курильщиков сопоставима с аналогичным показателем в мужской популяции [6]. Данное обстоятельство, а также рост табакокурения в студенческой среде за последние 9 лет достаточно красноречиво свидетельствуют о неэффективности антитабачной пропаганды. Обращает на себя внимание высокий уровень потребления алкоголя студентами — фактически каждой второй девушкой и каждым вторым юношей. Вызывает обеспокоенность психологическое состояние студентов: у большинства обследованных отмечен высокий уровень ЛТ и СТ. Конечно же, основная причина высокого уровня стресс-реактивности студенческой молодежи — это большие интеллектуальные нагрузки. Исключить их из студенческой жизни невозможно, но многое можно сделать для сохранения психического здоровья студентов.

Неблагоприятная эпидемиологическая ситуация в отношении АГ и отдельных ФР ССЗ свидетельствует об уязвимости молодых людей и требует активного внедрения в студенческую среду системы профилактических мероприятий. Они должны включать в себя образовательные спецкурсы по здоровому образу жизни на протяжении всего периода обучения, коррекцию образовательного процесса в сторону снижения учебной нагрузки и увеличения занятий физической культурой, создание психологической службы при университете, а также широкое использование возможностей лечебно-профилактических баз университета (студенческая поликлиника, профилакторий, базы отдыха в Приэльбрусье и на Черноморском побережье).

Литература

1. Конобеевская И.Н., Гуляева Т.В. Эпидемиологические особенности факторов риска неинфекционных заболеваний у студентов г.Томска. Матер конгресса «Российская кардиология: от центра к регионам». Томск 2004; 242.
2. Кухарчук В.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. (Российские рекомендации). Кардиоваск тер профил 2004; 3(2): 133-44.
3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Развитие профилактической кардиологии в России. Кардиоваск тер профил 2004; 3(3) ч.1: 10-4.
4. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Приложение к журналу Кардиоваск тер профил 2004; 20 с.
5. Чазов Е.И. Будущее кардиологии в свете успехов медицинской науки. Кардиоваск тер профил 2004; 3(3) ч.1: 6-9.
6. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Распространенность курения в России. Результаты обследования представительной национальной выборки населения. Профил забот укрепл здор 1998; 3: 9-12.
7. Эльгаров А.А., Эльгарова Л.В. Здоровье школьников: как его сохранить? Нальчик «Эльбрус» 1997; 112 с.
8. Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Makovitz JH. Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Arch Intern Med 2000; 160 (10): 1495-500.

Поступила 14/06-2005

ID полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у больных с острым коронарным синдромом

Р.Т. Сайгитов, М.Г. Глезер*, Д.П. Семенцов*, Н.А. Малыгина

Российский научно-исследовательский институт геронтологии. Москва, Россия; *НИЦ Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова на базе городской клинической больницы №59. Москва, Россия

ACE gene ID polymorphism in acute coronary syndrome patients

R.T. Saygitov, M.G. Glezer*, D.P. Sementsov*, N.A. Malygina

Russian Research Institute of Gerontology. Moscow, Russia; *Research Center, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, City Clinical Hospital No 59. Moscow, Russia

Цель. Изучить ассоциацию ID полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) с развитием и течением острого коронарного синдрома.

Материал и методы. В проспективном исследовании анализировались госпитальные и постгоспитальные (в течение 1 года) исходы у больных (n=376) инфарктом миокарда (ИМ) и нестабильной стенокардией (НС) и их связь с ID полиморфизмом гена АПФ.

Результаты. Риск развития ИМ с зубцом Q у больных с DD генотипом гена АПФ превышал аналогичный у носителей ID и II генотипов в 2,1 и 2,5 раза соответственно. Напротив, эпизоды НС у таких больных регистрировались значительно реже – 24,8%, 45,8% и 52,3% больных с DD, ID и II генотипами (df=2; p<0,001). Максимальная частота DD генотипа отмечена среди больных с уровнем креатинфосфокиназы и/или ее МВ фракции (КФК/КФК-МВ) позитивным ИМ, особенно в возрастной группе <65 лет. Напротив, при КФК/КФК-МВ негативном ИМ и при НС преобладали больные с ID и II генотипами. Генотипы ID и II гена АПФ ассоциировали с благоприятным прогнозом и после эпизода острой ишемии миокарда, но только в возрасте < 75 лет. В старческом возрасте у таких больных отмечается резкое увеличение риска летального события, величина которого у носителей II генотипа более чем вдвое превышает аналогичный риск у больных с DD генотипом.

Заключение. Генотип DD гена АПФ ассоциирует с развитием крупноочагового ИМ, преимущественно в молодом возрасте. Генотипы ID и II являются протективными и отличаются относительно благоприятным прогнозом в возрасте < 75 лет.

Ключевые слова: ангиотензин-превращающий фермент, полиморфизм гена, острый коронарный синдром, прогноз.

Aim. To investigate the association between ID polymorphism of ACE gene and acute coronary syndrome (ACS) development and progression.

Material and methods. This prospective study analyzed hospital and post-hospital (one-year) outcomes in 376 patients with myocardial infarction (MI) or unstable angina (UA), as well as outcome association with ACE gene ID polymorphism.

Results. Q-wave MI risk in ACE gene DD genotype patients was 2,1 and 2,5 times higher than in participants with ID or II genotypes, respectively. On the contrary, UA episodes in these patients were significantly less frequent, being registered in 24,8%, 45,8%, and 52,3% of the subjects with DD, ID, and II genotypes, respectively (df=2; p<0,001). Maximal DD genotype prevalence was observed in individuals with creatine kinase and/or its MB-fraction (CK/MB-CK) positive MI, especially in patients under 65. In CK/MB-CK negative MI, as well as in UA, ID and II genotype patients were more prevalent. ACE gene ID and II genotypes were associated with better outcomes after acute myocardial ischemia episodes, but only in those under 75. In the elderly, fatal event risk increased abruptly, being at least twice as high in II genotype individuals than in DD genotype patients.

Conclusion. ACE gene DD genotype is associated with Q-wave MI, especially in younger individuals. ID and II genotypes are protective and associated with better outcomes in patients under 75.

Key words: Angiotensin-converting enzyme, gene polymorphism, acute coronary syndrome, prognosis.

Острый коронарный синдром (ОКС) включает любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать развитие инфаркта миокарда (ИМ) и нестабильной стенокардии (НС) [1]. Исследование острой ишемии миокарда в рамках ОКС является необходимым условием проспективного изучения случаев ИМ и НС уже с первых часов госпитализации. В свою очередь, прогнозирование исходов указанных состояний является важным направлением по снижению смертности от ишемической болезни сердца (ИБС). Использование в этой связи генетических маркеров позволит не только заблаговременно определять группы риска неблагоприятного развития ИБС, но и сделать очередной шаг в изучении мультифакториальной природы сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Одним из ключевых генов, определяющих гомеостаз сердечно-сосудистой системы (ССС), является ген ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Инсерционно-делеционный (ID) полиморфизм данного гена ассоциирован с уровнем соответствующего фермента, причем у гомозигот по делеции (DD генотип) уровень АПФ почти вдвое превосходит таковой у носителей II генотипа (гомозиготы по инсерции) [2]. Как следствие, частота носителей генотипа DD может быть повышена при патологических состояниях СССР – в частности при ИМ [3,4]. Роль ID полиморфизма гена АПФ в подобном развитии ишемии миокарда, реализуемая через соответствующий фермент, многогранна. Экспериментальные данные свидетельствуют о связи DD генотипа гена АПФ с избыточной вазоконстрикцией, склонностью к тромбообразованию, нарушением эндотелиальной функции [5,6]. В то же время, мнения о роли полиморфизма гена АПФ в развитии и течении ИМ отличаются крайним разнообразием. По данным одних авторов среди больных ИМ в сравнении со здоровой популяцией значительно увеличена доля носителей DD генотипа [3,4]. Другие утверждают, что указанные различия минимальны [7], отсутствуют [8] или, напротив, частота DD генотипа у больных ИМ ниже, чем у здоровых людей [9]. Подобные различия наблюдаются и при анализе исходов ИМ и их связи с полиморфными вариантами гена АПФ [8,10,11]. Обращает на себя внимание и то обстоятельство, что в подавляющем большинстве случаев роль ID полиморфизма

гена АПФ в развитии острых коронарных событий изучается только на примере ИМ. Подобный подход не позволяет оценить значение генетической компоненты в индукции такого неоднородного состояния как ОКС.

Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации ID полиморфизма гена АПФ с развитием и течением ОКС.

Материал и методы

Генетическое исследование проводилось в рамках сплошного проспективного исследования случаев ОКС (n=1035) на базе отделения кардиореанимации ГКБ №59 с 1.05.2003 по 31.12.2003. У 417 из них определен полиморфизм гена АПФ (среди них 376 больных ИМ или НС); у 618 пациентов генетический полиморфизм не определялся (среди них 540 больных ИМ или НС) [12].

Критериями включения являлись клинические признаки или симптомы, которые позволяли подозревать острый ИМ или НС в момент госпитализации. Ограничения по возрасту, срокам госпитализации и иным признакам не вводились. В качестве клинических вариантов ОКС рассматривались: ИМ с формированием патологического зубца Q на электрокардиограмме (ЭКГ) – Q-ИМ; неQ-ИМ – без патологического зубца Q; НС. Формирование зубца Q на ЭКГ и/или диагностическое повышение уровня креатинфосфокиназы и/или ее МВ-фракции (КФК/КФК-МВ) > 348/24 ЕД/л рассматривали в качестве эквивалентов крупноочагового ИМ. Случаи, когда факт острой ишемии миокарда, как причины госпитализации, в ходе наблюдения был отвергнут; «другой» сердечный/несердечный диагноз (n=41) в рамках данной публикации не анализировался. Этнический состав исследованной выборки не изучался, все исследованные пациенты – жители г. Москвы и Московской области.

Эпизоды кардиоваскулярных осложнений ОКС – кардиальная смерть, нефатальный ИМ или инсульт, регистрировались в течение всего срока госпитализации. Постгоспитальные исходы были определены в течение 1 года у 267 больных и проанализированы с учетом характера и сроков развития, указанных выше осложнений.

Взятие крови (v=10 мл, консервант 0,5М ЭДТА) производилось в момент госпитализации больного в стационар с последующим замораживанием и хранением при температуре -20°C. Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) осуществляли солевым методом по Miller SA, et al. 1988 [13] в собственной модификации. Определяли полиморфные варианты гена АПФ по методике Rigat B, et al. 1992 [14] с использованием праймеров фирмы «Синтол» (Россия), ДНК-полимеразы Taq от ЗАО «Диалат-ЛТД» (Россия). При обнаружении DD генотипа гена АПФ его определение дублировали.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы SPSS 11.0. Сравнение переменных с интервальной шкалой измерения, представленных в виде медианы (25;75 процентиль), осуществлялось по методу Крускала-Уоллеса (сравнение более двух независимых выборок одновременно, df ≥ 2 и более). Для оценки различий дискретных величин использован критерий χ^2 для произвольной таблицы сопряженности (df ≥ 2 при сравнении трех и более групп одновременно) с

Таблица 1

Общая характеристика больных с ОКС

Показатели	Генотипы гена АПФ, абс (%)			p ¹
	DD	ID	II	
Всего, (n)	101	168	107	
Мужчины n, %	59 (58,4)	86 (51,2)	53 (49,5)	-
В анамнезе:				
АГ (0%*)	83 (82,2)	155 (92,3)	92 (86,0)	0,040
ИБС (1,3%)	81 (81,0)	135 (81,8)	89 (84,0)	0,844
Аритмия (2,4%)	9 (9,2)	34 (20,7)	29 (27,6)	0,004
Хроническая СН (2,4%)	19 (19,4)	15 (9,1)	25 (23,8)	0,004
Диабет (0%)	20 (19,8)	32 (19,0)	19 (17,8)	0,929
ИМ (1,3%)	42 (42,0)	76 (46,1)	55 (51,9)	0,357
Инсульт (2,4%)	10 (10,2)	18 (11,0)	14 (13,3)	0,758
Курение (40,7%)	27 (41,5)	34 (34,0)	10 (17,2)	0,013
Наследственность ² (56,4%)	8 (18,2)	20 (26,0)	11 (25,6)	0,594
Структура ОКС:				
Q-ИМ	41 (40,5)	41 (24,4)	23 (21,5)	0,004
неQ-ИМ	35 (34,7)	50 (29,8)	28 (26,2)	0,408
НС	25 (24,8)	77 (45,8)	56 (52,3)	0,001

Примечание: * в скобках указан процент случаев, для которых характеристика показателя не была зафиксирована; ¹ - при df=2; ² - случаи ИМ и/или инсульта у родственников первой степени родства в возрасте < 65 лет.

введением поправки на непрерывность (по Йетсу) при анализе частотной таблицы 2x2. Влияние переменной на вероятность клинического события определялось отношением шансов (ОШ) и соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ), рассчитанным методом логистической регрессии (для госпитальных событий), а также Соx регрессионным анализом (для событий, зафиксированных в ходе постгоспитального наблюдения).

Результаты

Распределение генотипов DD, ID и II в общей группе больных с подтвержденным ОКС составило 26,9%, 44,7% и 28,4% соответственно (таблица 1). Указанные группы были сопоставимы по полу и возрасту – медиана 66 (56;76), 70 (60;75) и 70 (59;77) лет, соответственно (p=0,385). Среди носителей аллеля I в анамнезе чаще регистрировались артериальная гипертензия (АГ) и аритмия, у больных с гомозиготными генотипами (DD и II) – признаки сердечной недостаточности (СН). Среди носителей D аллеля, особенно среди пациентов с DD генотипом, отмечено максимальное число курильщиков – 41,5%, 34,0% и 17,2% соответственно (df=2; p=0,013). Носители DD генотипа чаще поступали с Q-ИМ, риск развития которого превосходил таковой у носителей ID и II генотипов в 2,1 (1,2;3,6) и 2,5 (1,4;4,6) раза. Напротив, эпизоды НС чаще регистрировались среди носителей ID и II генотипов – 45,8% и 52,3% в сравнении с 24,8% у больных с DD генотипом (df=2; p<0,001). Частота случаев неQ-ИМ в группах сравнения не различалась.

Сопоставимым было распределение генотипов гена АПФ в клинических группах у мужчин и женщин (таблица 2). В то же время было показано, что среди больных Q-ИМ частота DD генотипа в 2,4 раза, а у больных неQ-ИМ в 2,0 раза, превышала аналогичный показатель в группе больных НС. Напротив, среди больных НС доля больных с ID и II генотипами была наиболее значительна, составив ~ 85% всех проанализированных случаев.

Распределение генотипов гена АПФ у больных ИМ в значительной степени зависело от объемов повреждения сердечной мышцы, а также от возраста развития клинического события. В частности, максимальная частота DD генотипа была зарегистрирована у больных с крупноочаговым ИМ, причем в возрастной группе < 65 лет она была даже выше таковой у пожилых. В случае же ИМ, не сопровождавшегося диагностически значимым повышением уровня КФК/КФК-МВ (ИМ у пожилых, неQ-ИМ в возрасте <65 лет), распределение генотипов соответствовало таковому у больных НС (рисунок 1). Необходимо отметить, что распределение генотипов гена АПФ у больных НС в возрастной группе < 65 лет – 17,7%, 50,0% и 32,3% носителей DD, ID и II генотипов, не отличалось от такового у больных пожилого возраста – 14,6%, 47,9% и 37,5% соответственно (p=0,755).

В ходе госпитального наблюдения [медиана 20 (16;23) дней] было зарегистрировано 12

Таблица 2

Распределение генотипов гена АПФ в клинических группах у мужчин и женщин

Тип ОКС	Пол	Генотип, % больных			p
		DD	ID	II	
Q-ИМ	Мужчины (n=64)	39,1	37,5	23,4	0,871*
	Женщины (n=41)	39,0	41,5	19,5	
	Все	39,0	39,0	22,0	
неQ-ИМ	Мужчины (n=58)	36,2	43,1	20,7	0,388*
	Женщины (n=55)	25,5	45,5	29,1	
	Все	31,0	44,2	24,8	
НС	Мужчины (n=76)	17,1	48,7	34,2	0,898*
	Женщины (n=82)	14,6	48,8	36,6	
	Все	15,8	48,7	35,4	

Примечание: * - p при сравнении распределения генотипов в группе мужчин и женщин (df=2); ** - p при сравнении распределения генотипов в клинической группе с таковым у пациентов с НС (df=2).

летальных событий: 4 – пациенты с DD, 5 – с ID, 3 – с II генотипом. При этом случаи смерти в ранние сроки госпитального наблюдения (<3 суток) наблюдались преимущественно среди носителей D аллеля гена АПФ: 3 пациента – с DD и 1 – с ID генотипом. В целом, летальность в исследованной выборке составила 2,9%, рецидив ИМ был зарегистрирован у 9,6% больных, инсульт у 1 больного (0,3%). Частота летальных исходов среди носителей DD, ID и II генотипов составила 3,0%, 3,0% и 2,8% соответственно; 3,9%, 5,5% и 5,9%, соответственно, в группе больных с ИМ (df=2; p>0,05). Нефатальные осложнения ОКС (рецидив ИМ, инсульт) чаще регистрировались у больных с гомозиготными вариантами гена АПФ – 9,2%, 5,5% и 12,5% у больных с DD, ID и II генотипами. В случае с II генотипом риск развития указанных осложнений в 2,4 (1,0;6,0) раза превысил аналогичный у больных с ID генотипом. При коррекции по полу, возрасту и клиническому диагнозу величина указанного риска практически не изменилась – ОШ 2,7 (1,1;6,7).

В ходе постгоспитального наблюдения [медиана длительности наблюдения 403 (384;418) дня] было зафиксировано 44 летальных события, из них 39 случаев смерти в течение первого года (летальность 14,6%). Частота случаев смерти от кардиоваскулярных причин в первый год наблюдения (n=35) среди больных с DD, ID и II генотипами практически не различалась, составив 13,4%, 11,4% и 16,4%, соответственно. При этом больные с гомозиготными вариантами гена АПФ с равной вероятностью умирали как после ИМ, так и после перенесенной НС, тогда как среди носителей ID генотипа летальность в указанных группах составила 19,0% и 3,3%, соответственно (p=0,009). Как и следовало ожи-

дать, частота летальных исходов с возрастом значительно увеличивалась, закономерно достигая максимальных значений в группе больных > 75 лет (таблица 3). В то же время, у носителей DD и ID генотипов данное увеличение носило линейный характер, тогда как у носителей II генотипа – J-образный. У носителей DD генотипа на каждые 10 лет начиная с 55-летнего возраста, приходилось наименьшее увеличение риска смерти – ОШ 1,7 (0,9;3,5). В случае с ID и II генотипами изменение данного показателя было более выраженным, характеризуюсь увеличением риска смерти в 2,1 (1,1;4,1) и 2,8 (1,2;6,5) раза, соответственно. У больных с II генотипом наиболее существенное увеличение риска приходилось на возраст > 75 лет, когда вероятность летального исхода превосходила таковую у пациентов < 75 лет в 8,7 (2,3;32,1) раза.

Обсуждение

Зарегистрированное в настоящем исследовании распределение генотипов гена АПФ практически не отличалось от такового у лиц без признаков ССЗ, исследованных ранее – 21%, 50% и 29% носителей DD, ID и II генотипов (n=66) [4]. Выделение клинических групп, характеризующихся разной степенью ишемии миокарда, позволило выявить высокую частоту носителей DD генотипа при крупноочаговом (Q/КФК/КФК-МВ позитивном) ИМ. Напротив, распределение генотипов в группе больных с КФК/КФК-МВ негативным ИМ соответствовало таковому у больных НС. В обоих случаях преобладали пациенты с ID и II генотипами. В этой связи важно напомнить, что определение «инфаркт миокарда» объединяет весь спектр локальных изменений от крупноочагового ИМ до ИМ с минимальным повреждением

Таблица 3

Постгоспитальная летальность (в течение 1 года) в возрастных группах носителей DD, ID и II генотипов гена АПФ

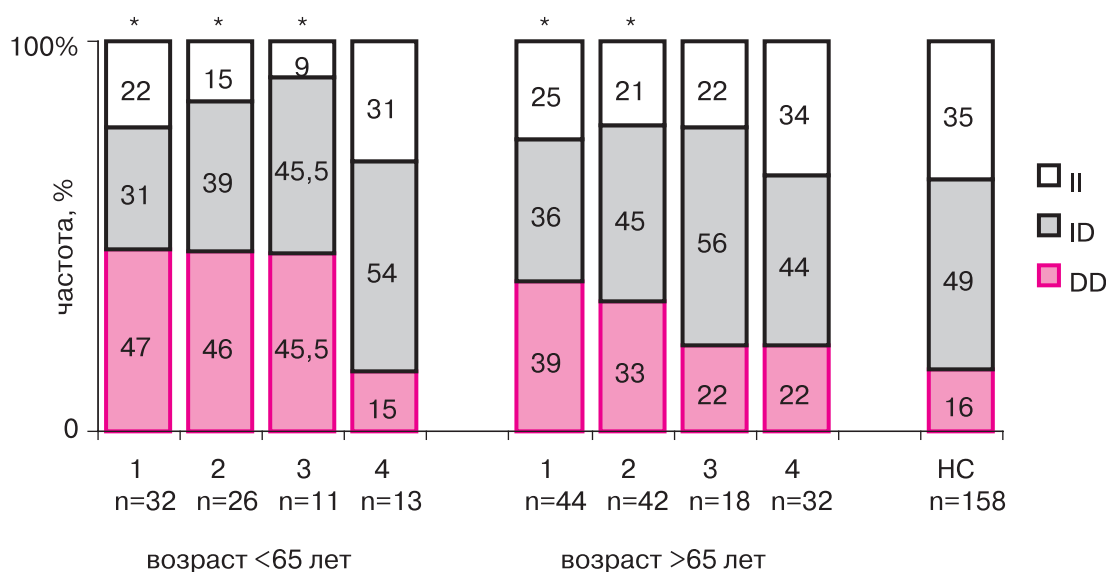
Генотипы	Возрастные группы, n (%) умерших				p**
	<55 лет	55-64 года	65-74 года	>75 лет	
DD	13 (0)	17 (11,8)	17 (17,6)	20 (20,0)	0,383
ID	18 (0)	26 (7,7)	46 (10,9)	33 (21,2)	0,120
II	7 (14,3)	17 (5,9)	27 (3,7)	22 (40,9)	0,003
p*	0,103	0,815	0,312	0,198	

Примечание: * – df=2 при определении межгенотипических различий; ** – df=3 при определении различий в возрастных группах у носителей одного генотипа.

ем сердечной мышцы (necrosette infarction). Следовательно, несмотря на очевидный «пороговый» эффект, наблюдающийся при развитии данного состояния, нельзя не учитывать существование континуума, условно соответствующего массе поврежденного миокарда. Вероятно, и на это указывают результаты исследования, у носителей DD генотипа гена АПФ чаще развиваются именно массивные повреждения миокарда, тогда как среди больных с мелкоочаговым ИМ или обратимой ишемией миокарда преобладают пациенты с ID и II генотипами. В пользу этого свидетельствуют и результаты исследования, выявившие с помощью перфузионной томографии сравнительно большие объемы инфаркт-связанной ишемии миокарда у больных с DD генотипом [15].

Доля КФК/КФК-МВ негативных случаев в общей структуре ИМ от исследования к исследованию может сильно варьировать, особенно на фоне неодинаково частого использования

диагностических тестов по определению тропонинов [16]. Активное использование последних приводит к значительному увеличению доли таких больных (в этом случае это каждый третий ИМ) [16,17], включаемых, в т.ч. и в генетические исследования. С учетом же схожести распределения генотипов гена АПФ среди больных с КФК/КФК-МВ негативным ИМ и НС именно количество случаев мелкоочагового ИМ может определить успех при изучении ассоциации генетического маркера с развитием заболевания. В настоящем исследовании распределение генотипов в общей группе больных ИМ не отличалось от такового у здоровых лиц [4], тогда как сравнение частот без учета больных КФК/КФК-МВ негативным ИМ приводило к статистически значимому результату. Интересно, что указанные различия сохранялись до тех пор, пока доля КФК/КФК-МВ негативных случаев составляла не более 20% от общего числа больных ИМ.



Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с распределением генотипов у больных с НС (при $df=2$); 1, 2 – Q, неQ-ИМ с диагностическим повышением КФК/КФК-МВ ($>348/24$ ЕД/л); 3, 4 – Q, неQ-ИМ без повышения КФК/КФК-МВ.

Рис. 1. Распределение полиморфных вариантов гена АПФ в группе больных ИМ.

Помимо неоднородности ИМ, на результаты генетического исследования может повлиять и возрастная структура исследуемой выборки. В частности, преобладание пожилых больных способно существенно снизить шансы получения положительного результата [18]. Согласно данным, даже при КФК/КФК-МВ позитивном ИМ распределение генотипов среди больных пожилого возраста не отличалось от такового у здоровых лиц, а частота DD генотипа была ниже аналогичной в группе больных < 65 лет. Вместе с тем, частоты генотипов при КФК/КФК-МВ позитивном ИМ, в т.ч. и у пожилых, значимо отличались от аналогичных показателей в группе больных НС. В этой связи, необходимо указать на ограничения, возникающие при проведении исследований по типу «случай-контроль». С одной стороны, это неоднородность анализируемой патологии и определяемые ею различия в частотах генотипов, о чем говорилось выше. С другой стороны, использование для сравнения группы здоровых лиц не позволяет исключить существования у них предрасположенности к развитию заболевания, изучение которой, по сути, и является основной целью исследований подобного рода. Показательны в этом смысле результаты проспективного наблюдения за лицами без признаков патологии ССС. Согласно данным 6-летнего исследования кардиоваскулярные события — случаи АГ, СН, ОКС, отмечались у каждого четвертого исходно здорового носителя DD генотипа, тогда как у носителей ID и II генотипов подобные случаи регистрировались лишь в 5,9% и 2,4% случаев, соответственно [19]. Кроме того, согласно полученным данным, ~ 10% больных ИМ (~ 20% в возрасте < 65 лет) в период, предшествовавший госпитализации, были практически здоровы, т.е. не имели признаков АГ и ИБС в анамнезе. В подобной ситуации, использование случаев НС в качестве «внутреннего» контроля при оценке роли генов-кандидатов в развитии ИМ представляется методологически более оправданным и как следствие более информативным. Такой подход позволяет судить об эффекте полиморфных генетических маркеров как с позиции риска развития ИБС для впервые возникших случаев ишемии миокарда, так и с позиции прогнозирования течения заболевания.

При изучении роли ID полиморфизма гена АПФ в летальном развитии ОКС было обнаружено, что летальность, зарегистрированная в настоящем исследовании (2,9%), была значительно ниже аналогичных показателей, отмеченных по результатам регистров ОКС [20]. Летальные события среди больных ИМ и НС, госпитализированных в период проведения генетического исследования (n=540), но по разным причинам не включенных в него, также развивались значительно чаще — госпитальная летальность 8,4% (df=2; p=0,002). Подобное смещение выборки отчасти может быть связано с выпадением из генетического исследования случаев с летальным исходом, развившимся в ранние сроки госпитального наблюдения. В первые 3 дня с момента поступления было зарегистрировано 27,3% всех случаев смерти, тогда как в группе больных, не включенных в исследование, данный показатель составил 83,3% (df=2; p<0,001). Интересно отметить, что случаи ранней госпитальной летальности были зафиксированы, главным образом, среди носителей DD генотипа. Принимая во внимание тот факт, что в первые трое суток регистрируются наибольшее количество летальных событий (до 75% всех смертей), роль DD генотипа в неблагоприятном развитии острой ишемии миокарда представляется еще более весомой. На это указывают результаты, основанные на анализе аутопсийного материала больных, умерших от ИМ [21].

В ходе постгоспитального наблюдения риск летального события после перенесенного ИМ практически не зависел от генотипа больного, что находит подтверждение и в ряде других исследований [8]. Напротив, в случаях НС зарегистрировано, что наименьший риск смерти был связан с гетерозиготным вариантом гена АПФ. В то же время, возрастной анализ этих данных показал, что вероятность летального исхода определяется не столько характером первичного коронарного события, сколько возрастом пациента. В частности, высокая частота летальных исходов после выписки из стационара среди носителей II генотипа была связана преимущественно со смертностью больных старческого возраста. Подобный сценарий развития ИБС был зафиксирован в работе датских ученых, указавших на высокий уровень смертности носителей II генотипа в старших возрастных группах (средний возраст — 78

лет) [22]. И хотя сами авторы предпочли отнести данное наблюдение к разряду случайных, вероятность высокой частоты летальных исходов среди носителей II генотипа находит косвенное подтверждение при изучении полиморфизма гена АПФ у долгожителей. Среди больных ИБС старческого возраста (80-90 лет) не только не наблюдается ожидаемого, в силу его признанных протективных свойств, увеличения частоты носителей II генотипа, а, напротив, отмечается более чем двукратное снижение частоты данного генотипа в сравнении с аналогичным показателем у детей [4,23]. Схожие результаты были получены в ряде европейских исследований, указывающих к тому же на возможность градиентного, с севера на юг, увеличения как в популяции, так и у долгожителей частоты D аллеля гена АПФ [24].

Механизмы неблагоприятного развития ИБС у пациентов с II генотипом в старческом возрасте, по всей видимости, имеют общебиологическую природу и напрямую связаны с лимитом протективных эффектов вне зависимости от их источника. Аналогичная носителям II генотипа ситуация наблюдается у женщин, протективные свойства пола которых в отношении кардиоваскулярной патологии общеизвестны, но ограничены младшей возрастной группой [25]. В то же время, нельзя исключать существование и более конкретных механизмов, определяющих неблагоприятное течение

ИБС у носителей II генотипа. На это указывает связанная с возрастом J-образная, с первым пиком в возрасте < 55 лет, динамика частот летальных исходов у таких больных. Данное наблюдение позволяет предположить, что в качестве причин подобного развития ИБС у пациентов с II генотипом могут выступать иные, ассоциированные с ним, генетические факторы [26,27]. Возможно, именно с этими факторами связано развитие гипертрофических изменений миокарда, интенсивность которых у носителей II генотипа по некоторым данным может превосходить таковую для случаев DD генотипа [28,29].

Таким образом, при проведении генетического исследования оптимально использование в качестве контрольной группы случаев с относительно благоприятной формой заболевания. При острой ишемии миокарда изучение в этом качестве случаев НС наиболее информативно. Указанный подход позволил подтвердить, что развитие ИМ, главным образом крупноочагового, ассоциирует с DD генотипом гена АПФ преимущественно в молодом возрасте. Относительно благоприятное течение ОКС (мелкоочаговый ИМ, НС) чаще отмечается среди носителей ID и II генотипов. В старческом возрасте риск летальных событий у таких больных увеличивается более интенсивно, свидетельствуя о существовании парадоксального эффекта протективного гена.

Литература

1. Рекомендации ВНОК по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Кардиология 2004; 4: 9-15.
2. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. J Clin Invest 1990; 86(4): 1343-6.
3. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. Nature 1992; 359(6396): 641-4.
4. Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Мелентьев И.А. и др. Связь ID полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента с наследственной предрасположенностью к инфаркту миокарда и прогнозу течения ИБС у больных пожилого возраста. Клин мед 2002; 8: 56-9.
5. Taniguchi I, Yamazaki T, Wagatsuma K, et al. The DD genotype of angiotensin converting enzyme polymorphism is a risk factor for coronary artery disease and coronary stent restenosis in Japanese patients. Jpn Circ J 2001; 65: 897-900.
6. Buikema H, Pinto YM, Rooks G, et al. The deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is related to phenotypic differences in human arteries. Eur Heart J 1996; 17(5): 787-94.
7. Leatham E, Barley J, Redwood S, et al. Angiotensin-1 converting enzyme (ACE) polymorphism in patients presenting with myocardial infarction or unstable angina. J Hum Hypertens 1994; 8(8): 635-8.
8. Samani NJ, O'Toole L, Martin D, et al. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene and risk of and prognosis after myocardial infarction. JACC 1996; 28(2): 338-44.
9. Andrikopoulos GK, Richter DJ, Needham EW, et al. The paradoxical association of common polymorphisms of the renin-angiotensin system genes with risk of myocardial infarction. Eur J Cardiovasc Prev Rehab 2004; 11(6): 477-83.
10. Sayed-Tabatabaei FA, Schut AF, Vasquez AA, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular morbidity and mortality: the Rotterdam Study. J Med Genet 2005; 42(11): 26-30.
11. Tokunaga S, Tsuji H, Nishiue T, et al. Lower mortality in patients with the DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene after acute myocardial infarction. Acta Cardiol 2001; 56(6): 351-5.
12. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т., Семенов Д.П. и др. Острый коронарный синдром у пожилых: прогноз госпитальной смертности. Клин геронт 2005; 11(1): 13-20.
13. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res 1988; 16(3): 1215.
14. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin con-

- verting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). Nucleic Acids Res 1992; 20: 1433.
15. Dakik HA, Mahmarian JJ, Verani MS, et al. Association of angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism with myocardial ischemia and patency of infarct-related artery in patients with acute myocardial infarction. JACC 1997; 29(7): 1468-73.
 16. Kontos MC, Fritz LM, Anderson P, et al. Impact of troponin standard on the prevalence of acute myocardial infarction. Am Heart J 2003; 146: 446-52.
 17. Поляков С.В., Глезер М.Г., Персиянов-Дубров И.В., и др. Экономическая эффективность введения в клиническую практику современных методов лабораторной диагностики при остром коронарном синдроме. Эконом здравоохран 2002; 2: 18-20.
 18. Gardemann A, Fink M, Stricker J, et al. ACE I/D gene polymorphism: presence of the ACE D allele increases the risk of coronary artery disease in younger individuals. Atherosclerosis 1998; 139(1): 153-9.
 19. Di Pasquale P, Cannizzaro S, Paterna S. Does angiotensin-converting enzyme gene polymorphism affect blood pressure? Findings after 6 years of follow-up in healthy subjects. Eur J Heart Fail 2004; 6(1): 11-6.
 20. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). Eur Heart J 2002; 23(15): 1190-201.
 21. Evans AE, Poirier O, Kee F, et al. Polymorphisms of the angiotensin-converting-enzyme gene in subjects who die from coronary heart disease. Q J Med 1994; 87(4): 211-4.
 22. Frederksen H, Gaist D, Bathum L, et al. Angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene polymorphism in relation to physical performance, cognition and survival. A follow-up study of elderly Danish twins. Ann Epidemiol 2003; 13: 57-65.
 23. Милосердова О.В., Сломинский П.А., Лимборская С.А. Возраставаемое изменение частоты аллелей и генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента. Генетика 2002; 38(1): 87-9.
 24. Panza F, Solfrizzi V, D'Introno A, et al. Angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphism in centenarians: different allele frequencies between the North and South of Europe. Exp Gerontol 2003; 38(9): 1015-20.
 25. Rosengren A, Wallentin L, K Gitt A, et al. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. Eur Heart J 2004; 25(8): 663-70.
 26. Tsai CT, Fallin D, Chiang FT, et al. Angiotensinogen gene haplotype and hypertension: interaction with ACE gene I allele. Hypertension 2003; 41(1): 9-15.
 27. Perola M, Sajantila A, Sarti C, et al. Angiotensin-converting enzyme genotypes in the high- and low-risk area for coronary heart disease in Finland. Genet Epidemiol 1995; 12(4): 391-9.
 28. Сайгитов Р.Т., Малыгина Н.А., Бойко Н.В. и др. Полиморфизм ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и эффективность монотерапии ингибиторами АПФ гипертрофии миокарда левого желудочка, развившейся на фоне гипертонической болезни. Альманах «Геронт гериат» 2003; 2: 263-7.
 29. Kuznetsova T, Staessen JA, Stolarz K, et al. Relationship between left ventricular mass and the ACE D/I polymorphism varies according to sodium intake. J Hypertens 2004; 22(2): 287-95.

Поступила 25/05-2006

Новые возможности профилактики рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца

С.Н. Терещенко, Н.Г. Чуич*, П.С. Галактионов

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

New perspectives of recurrent atrial fibrillation prevention in coronary heart disease patients

S.N. Tereshchenko, N.G. Chuich*, P.S. Galaktionov

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

Цель. Изучить клиническую эффективность применения симvastатина у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. Обследованы 32 пациента с ИБС, средний возраст $53 \pm 2,7$ лет, с пароксизмальной формой ФП и восстановленным синусовым ритмом электрической кардиоверсией. Пациенты методом случайной выборки были распределены в 2 группы. В I группу ($n=12$) вошли больные, которым помимо стандартной антиаритмической терапии был назначен симvastатин, во II группе пациенты находились на стандартной терапии. Методы исследования включали: общеклиническое обследование; ЭКГ в 12 стандартных отведениях с определением интервала QT, дисперсии величины интервала QT (QTd), скорректированного интервала QT (QTc) и дисперсии скорректированного интервала QT; ЭКГ мониторингом определялась частота сердечных сокращений (ЧСС), частота и характер экстрасистол, количество эпизодов ишемической депрессии сегмента ST. Лабораторные исследования включали определение липидного профиля и печеночных трансаминаз.

Результаты. За время наблюдения частота развития рецидива ФП была достоверно ($p < 0,001$) меньше у пациентов I группы (27%), чем у пациентов II группы (76%). Результаты мониторинга продемонстрировали помимо некоторого преимущества по степени достоверности в урежении ЧСС и уменьшении количества эпизодов синусовой тахикардии в группе пациентов, получающих симvastатин, не только антиаритмические, но и дополнительные антиишемические свойства препарата. Изменения длительности и дисперсии QTc были статистически значимыми только в I группе ($p < 0,001$).

Заключение. Учитывая то, что статины обладают противовоспалительной активностью и могут влиять на патогенетические механизмы развития ФП, применение их можно рассматривать как новые возможности профилактики развития ФП.

Ключевые слова: статины, фибрилляция предсердий, профилактика.

Aim. To assess clinical effectiveness of simvastatin in coronary heart disease (CHD) patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF).

Material and methods. Thirty-two CHD patients (mean age $53 \pm 2,7$ years) with paroxysmal AF and cardioversion-restored sinus rhythm were randomized into two groups. Group I ($n=12$) included patients receiving standard antiarrhythmic therapy and simvastatin, Group II — only standard therapy. Examination methods included: physical examination; standard 12-lead ECG with QT interval, QT dispersion (QTd), corrected QT (QTc), and QTc dispersion measurement; ECG-monitoring with assessment of heart rate (HR), incidence and features of extrasystoles, and number of ischemic ST depression episodes. Laboratory tests included lipid profile and hepatic transaminase levels assessment.

Results. During the follow-up period, recurrent AF incidence was significantly lower ($p < 0,001$) in Group I (27%),

comparing with Group II (76%). Monitoring results demonstrated some benefits, e.g., decreased HR and reduced sinus tachyarrhythmia episode rate in simvastatin group, as well as antiarrhythmic and anti-ischemic effects. QTc duration and dispersion dynamics was statistically significant in Group I only ($p < 0,001$).

Conclusion. As statins demonstrate anti-inflammatory activity and may affect pathogenetic AF mechanisms, their administration can be regarded as a new strategy for AF prevention.

Key words: Statins, atrial fibrillation, prevention.

Фибрилляция предсердий (ФП) — является независимым предиктором смерти [1], а также причиной > 50% всех госпитализаций с сердечными аритмиями. По данным Фремингемского исследования ФП страдает 4% взрослого населения земного шара. Наличие пароксизмальной формы ФП увеличивает число повторных госпитализаций пациентов, вызывает тяжелые расстройства гемодинамики, приводит к снижению или потере трудоспособности, ухудшению качества жизни (КЖ) [2], а также является причиной ~ 70% тромбоэмболических осложнений [3]. После успешного восстановления ритма при мерцательной аритмии (МА) сохраняется высокий риск повторных пароксизмов. При отсутствии профилактической антиаритмической терапии МА рецидивирует с частотой 44–85% через 12 месяцев после кардиоверсии (КВ) [4,5].

Несмотря на эффективность антиаритмических препаратов, главной проблемой в их широком применении является их недостаточная безопасность (гемодинамические и проаритмогенные осложнения).

В связи с этим актуален поиск принципиально новых подходов в профилактике рецидивов при пароксизмальной форме ФП. Учитывая связь факторов риска (ФР) развития ИБС с нарастанием риска развития ФП [6], а также явные антиишемическое [7], противовоспалительное [8], антипролиферативное [9,10] и кардиопротективное [11] действия статинов можно предполагать наличие антиаритмического эффекта у этой группы препаратов.

Имеются единичные работы по применению статинов у пациентов с ФП. В первом исследовании была показана эффективность статинов в снижении уровня рецидивов ФП после успешной КВ [12]. Одно из возможных объяснений этому, влияние статинов на процессы воспаления, которые связаны с длительностью и тяжестью заболевания [13,14]. Возможно, что наличие воспаления у этих пациентов вызвано ишемией предсердий вследствие субклиничес-

кого течения ИБС [15]. В дополнение к противовоспалительному эффекту, статины могут также оказывать прямые антиаритмические эффекты, изменяя состав жирных кислот (ЖК) и физико-химические свойства клеточных мембран [16,17].

В проспективном исследовании при наблюдении группы пациентов различных возрастов со стабильной ИБС без предшествующих эпизодов мерцания предсердий продемонстрировано, что применение статинов связано со значительным снижением риска развития ФП: среди принимавших статины у 9% (24 из 263) развилась ФП, в то время как в группе, не принимавших статины, развитие ФП наблюдалось в 15% случаев (28 из 186). В пересчете на число случаев на 1000 пациентов в год, было получено 18 и 37 соответственно [18]. Результаты этого наблюдения подтверждают гипотезу о том, что применение статинов способствует снижению развития МА у пациентов с хронической ИБС. Действие терапии статинами на развитии ФП не было связано с уровнем липидов, как в начале исследования, так и на его протяжении.

В связи с этим целью исследования явилось изучение клинической эффективности применения симvastатина у больных ИБС с пароксизмальной формой ФП.

Материал и методы

Проведено открытое, контролируемое, рандомизированное исследование влияния симvastатина на развитие рецидивов у пациентов с пароксизмальной формой ФП и ИБС. В исследование были включены 32 пациента в возрасте 42–65 лет с пароксизмальной формой ФП, диагностируемой согласно Российским рекомендациям [19]. Основные критерии включения в исследование: наличие пароксизмальной формы ФП у пациентов с ИБС и восстановление синусового ритма электрической КВ.

Критериями исключения из исследования служили семейная гиперхолестеринемия, плохая переносимость статинов, пациенты с проведенной в анамнезе реваскуляризацией, тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца — NYHA, с клапанными пороками сердца и тяжелыми со-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании (исходно)

Показатель	I группа, n=12 (%)	II группа, n=20 (%)
Возраст, годы (M±m)	57,6±2,9	54,2±4,2
Мужчины/женщины	6/6	11/9
АГ	9 (77%)	14 (72%)
ХСН, I-II(НУНА)	4(33)	5(25)
Перенесенные ИМ	5 (41%)	7 (35%)
СД 2 типа	5 (41%)	8 (40%)
ИМТ >25кг/м ²	9 (75%)	15 (75%)
Длительность аритмического анамнеза, лет	3,7±1,3	5,0±2,8
Частота пароксизмов в год	4,3±2,3	5,5±3,1
ГЛЖ	7(58%)	15(75%)
ЛП, мм	42±4,3	41±3,7
ФВ, %	51±3,4	48±4,7
Терапия соталолом	2(17%)	4(20%)
Терапия амиодароном	5(41%)	7(35%)
Терапия β-адреноблокаторами	5(41%)	9(45%)

Примечание: АГ – артериальная гипертония; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; ЛП – левое предсердие; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ФВ – фракция выброса.

путствующими заболеваниями, ограничивающими выживаемость. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Первичной конечной точкой было развитие у пациента рецидива МА за период наблюдения. Все случаи мерцания предсердий документировались при электрокардиографии (ЭКГ); находки при холтеровском мониторингировании не учитывались. В среднем период наблюдения составил 12±1мес.

Пациенты методом случайной выборки были распределены в 2 группы. В I группу (n=12) вошли больные, которым помимо стандартной антиаритмической терапии был назначен симвастатин. Доза симвастатина определялась в зависимости от исходного уровня общего холестерина (ОХС): при уровне ОХС < 6,2 ммоль/л симвастатин назначался в дозе 20 мг/сут; при ОХС > 6,2 ммоль/л первоначальная доза симвастатина составляла 30 мг/сут. Во II группе (n=20) больные получали стандартную антиаритмическую терапию, включавшую β-адреноблокаторы, амиодарон, соталол, антикоагулянты.

В ходе исследования изучалась динамика клинических и лабораторно-инструментальных параметров. ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях с определением интервала QT, дисперсии величины интервала QT (QTd), скорректированного интервала QT (QTc) по формуле Bazett НС 1992 [20] и дисперсии QTc. На основании холтеровского мониторингирования (ХМ) ЭКГ определялись частота и характер экстрасистол, количество эпизодов ишемической депрессии сегмента ST. Изменения выражались в абсолютных цифрах и процентах. ХМ ЭКГ выполняли в первые сутки после восстановления ритма КВ и в конце исследования.

Лабораторные исследования включали определение содержания (в ммоль/л) ОХС, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), уровней аспарагиновой и аланиновой трансаминаз (АЛТ, АСТ). Содержание ОХС в сыворотке крови определяли после ферментативного гидролиза с помощью стандартных наборов реактивов, готовых к использованию (фирма LAB SYSTEM) на биохимическом анализаторе FR-901M при длине волны 546 нм. Уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Friedwald W, et al. 1972 [21], ин-

декс атерогенности (ИА) – по формуле А.Н.Климова [22].

При статистической обработке материала использовались методы вариационной статистики. По результатам вычислений для всех показателей рассчитывался критерий t Стьюдента для определения статистически достоверных различий параметров в группах сравнения и непараметрическим методом (критерий χ^2). Парноно взаимосвязь между непрерывными и независимыми признаками определяли методом корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

На фоне проводимого лечения самочувствие пациентов было относительно удовлетворительным, снижение КЖ пациентами не отмечалось. В целом переносимость симвастатина была хорошей. При анализе побочных эффектов препарата у одного пациента наблюдали повышение активности АЛТ до 65 ед/л, доза симвастатина была снижена вдвое, после чего в течение 1 недели показатели АЛТ оставались в пределах нормы.

За время наблюдения частота развития

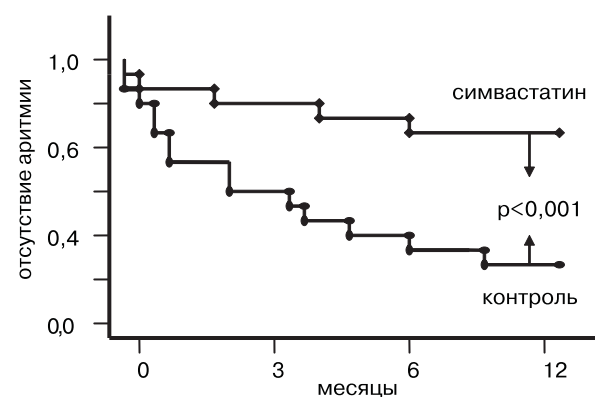


Рис. 1 Частота рецидивов ФП у пациентов с пароксизмальной формой МА.

Таблица 2

Частота и градации аритмий		
Градации аритмий (по B.Lowp и M.Wolf)	I группа (n=12) (статины)	II группа (n=20) (контроль)
Число в час	265,4±40,2	358,6±54,7
I	2 (10,0%)	—
II	18 (90,0%)	12 (100%)
III	8 (40,0%)	10 (66,6%)
IVa	5 (25,0%)	5 (41,6%)
IVb	2 (10,0%)	2 (16,6%)
V	—	1 (8,3%)

первичной конечной точки различалась по группам достоверно ($p<0,001$) (рисунок 1). Среди пациентов I группы рецидив ФП зарегистрирован у 3 (27%); для больных, не получающих симвастатин, рецидив ФП зафиксирован у 15 (76%). Рецидивы ФП регистрировали при обращении пациентов за медицинской помощью и предъявлении характерных жалоб. Ритм восстанавливался повторной электрической или медикаментозной КВ на стационарном этапе лечения, после чего корректировалась доза антиаритмических препаратов.

По результатам ХМ ЭКГ исходные нарушения ритма сердца определялись с одинаковой частотой у пациентов обеих групп. При оценке изменений основных показателей ХМ ЭКГ в ходе исследования было зарегистрировано достоверное урежение ЧСС в обеих группах больных на 11,3% и 9,5% соответственно ($p<0,001$ и $p<0,01$). Количество эпизодов синусовой тахикардии (СТ) в I и во II группах уменьшилось на 52,3% и 48,5% соответственно ($p<0,001$ и $p<0,01$). Обнаружено преобладание уменьшения суточного количества суправентрикулярных экстрасистол (СВЭ) у пациентов I группы по сравнению со II — 5,2% и 3,9% соответственно. У пациентов обеих групп было зарегистрировано уменьшение количества эпизодов ишемической и безболевого депрессии сегмента ST на 10,7% и 5,5% соответственно ($p<0,001$ и $p<0,05$), глубины и продолжительности ишемической депрессии сегмента ST на 10,8% и 7,4% соответственно ($p<0,01$). Таким образом, назначение симвастатина в комплексной терапии больным ИБС с ФП, учитывая некоторое преимущество по степени достоверности в урежении ЧСС и уменьшении количества эпизодов СТ, демонстрирует не только антиаритмические, но и дополнительные антиишемические свойства препарата.

При анализе количества и качества желудочковых экстрасистол (ЖЭ) у пациентов II

группы частота их была несколько выше, чем в I, хотя различия не достигли статистической значимости (таблица 2). Однако, желудочковые аритмии III, IVa градаций у пациентов, находящихся на стандартной антиаритмической терапии регистрировались почти в 1,5 раза чаще, чем у пациентов, лечившихся симвастатином ($\chi^2=4,097$, $p<0,043$ и $\chi^2=2,03$, $p<0,05$). После лечения симвастатином частота ЖЭ снизилась на 18,3±4,3% до 194,8±23,7 в час ($p<0,05$), у 2 (16%) пациентов исчезли ЖЭ высоких градаций. У пациентов II группы снижение частоты ЖЭ также достигло достоверных величин до 312,8±17,7 в час ($p<0,05$), хотя и было менее выраженным 13,5±3,7%. Полученные результаты подтверждают имеющиеся в литературе данные о влиянии статинов на желудочковые нарушения ритма [23,24].

В последние годы показано, что непременным условием электрической нестабильности миокарда помимо желудочковой аритмии является его негетомогенность, степень которой оценивают по дисперсии процессов реполяризации [25]. Одним из предикторов неблагоприятных событий, как известно, является увеличенная дисперсия интервала QT [26]. Через 12 месяцев терапия симвастатином (таблица 3) привела к достоверному ($p<0,05$) снижению: средних значений QT — с 349±3,7 до 335,3±4,8 мс; дисперсии QT — с 65,0±2,5 до 56,0±3,0 мс; QTс — с 400,4±4,7 до 381,2±4,8 мс; дисперсии QTс — с 68,1±2,6 до 57,7±3,4. Направленность изменений общего числа ЖЭ и конечной части желудочкового комплекса были идентичными в двух группах. Однако изменения длительности и дисперсии QTс были статистически значимыми только в I группе: снижение QTс на 5,2±1,9 и 1,6±2,5% соответственно, дисперсии QTс на 20,1±1,5 и 6,8±6,3% соответственно, у пациентов I и II групп. У пациентов, не получавших симвастатин, чаще регистрировали патологическое удлинение интервала QTс (7 vs 1

($\chi^2=8,7$, $p<0,003$).

Полученные данные указывают на способность симвастатина значительно уменьшать электрическую гетерогенность миокарда.

Изменений в липидном профиле (ЛП) через 12 месяцев терапии у пациентов I группы были недостоверны и не имели однонаправленной тенденции (таблица 3). Некоторое снижение уровня ХС ЛНП (на 10%) было, вероятно, связано с соблюдением контролируемой диеты с ограничением жиров, в то время как у пациентов I группы, которым дополнительно был назначен симвастатин, содержание ОХС достоверно снизилось с $7,1\pm1,32$ до $5,4\pm0,52$ ($p<0,001$), ХС ЛНП – с $5,70\pm1,28$ до $2,9\pm0,84$ ($p<0,001$), и ИА – с $6,64\pm2,52$ до $4,08\pm1,06$ ($p<0,001$). Указанная динамика изучаемых показателей ЛП была достигнута на дозе симвастатина $23,5\pm3,7$ мг.

При анализе взаимосвязи вариабельности показателей ЭКГ и желудочковых аритмий выявили прямую корреляцию между желудочковыми аритмиями III, IVa градаций и дисперсией QTc ($r=0,41$, $p<0,02$ и $r=0,39$, $p<0,03$ соответственно), также была установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем ОХС и дисперсией QTc ($r=0,46$, $p<0,01$).

Возможно, полученный эффект симвастатина связан с его влиянием на основные патогенетические механизмы развития ФП у пациентов с ИБС. При гистологическом исследовании миокарда у больных ИБС с ФП находят сходные изменения, это участки фиброза и жировой инфильтрации, которые могут быть следствием локального воспаления и дегенерации тканей [27]. Иногда единственным изменением является гипертрофия миофибрилл, которая очень часто встречается у пациентов с персистирующей формой ФП. При наличии застойной СН возникновению персистирующей формы аритмии способствует интенсивно развивающийся интерстициальный фиброз. У больных с генетической предрасположенностью к возникновению аритмий, у которых определяется высокий уровень антител к миозину тяжелых цепей в крови, важную роль в возникновении аритмии, по-видимому, играют аутоиммунные процессы [28]. Результаты клинических исследований свидетельствуют о присутствии воспалительных изменений в предсердиях у пациентов с ФП [27,29]. Обнару-

Таблица 3

Динамика числа ЖЭ и показателей ЭКГ

Показатели	I группа (n=12)	II группа (n=20)
Число ЖЭ в час	$-67,6\pm5,1$	$-39,5\pm7,8$
QT	$-5,7\pm0,8^*$	$-6,1\pm2,0^*$
Дисперсия QT	$-15,4\pm3,1^*$	$-14,3\pm3,9^*$
QTc	$-5,3\pm1,0^*$	$-3,4\pm1,6$
Дисперсия QTc	$-16,1\pm2,6^*$	$-10,5\pm4,6$

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

жено повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), чувствительного маркера системного воспаления. Эти находки подтверждают предположение, что ФП может быть вызвана воспалением, которое, в свою очередь, может способствовать персистированию ФП. Учитывая то, что статины обладают противовоспалительной активностью и снижают содержание СРБ, независимо от их липид-снижающих эффектов [30–32], применение их может рассматриваться как новая возможность профилактики развития ФП.

Таким образом, терапия статинами у пациентов с ИБС способствует профилактике рецидивов пароксизмальной МА. Результаты этого наблюдения подтверждают имеющиеся в литературе данные о том, что применение статинов связано со снижением случаев развития рецидивов МА у больных хронической ИБС. Вот почему можно рекомендовать включение симвастатина в комплекс противоаритмических средств с целью уменьшения электрической нестабильности миокарда и, учитывая способность симвастатина уменьшать дисперсию интервала QT, использовать его для профилактики нежелательного влияния противоаритмических препаратов III класса на процессы реполяризации.

В дальнейшем планируют продолжить исследование по изучению антиаритмических свойств статинов с контролем маркеров воспаления в динамике у больных ИБС с ФП, а также проведение генетического исследования у данной категории пациентов.

Таким образом, все вышеизложенное свидетельствует о том, что терапия статинами у пациентов с ИБС способствует как профилактике рецидивов ФП, так и предотвращению ее возникновения, поэтому необходимо дальнейшее изучение плеiotропных эффектов статинов и более широкое их применение в клинической практике.

Литература

1. Khand A, Cleland J, Deedwania P. Prevention of and medical therapy for atrial arrhythmias in heart failure. *Heart Fail Rev* 2002; 7: 267-83.
2. Kannel WB, Abbot RD, Savage D, McNamara PM. Epidemiological features of chronic atrial fibrillation: the Framingham Study. *N Engl J Med* 1982; 406: 1015-22.
3. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.
4. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
5. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-40.
6. Татарский Б.А. Фибрилляция предсердий: контроль частоты или контроль ритма. *Серд недостат* 2004; 5(3): 148-51.
7. Anderson TJ, Meredit IT, Yeung AC, et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332: 488-93.
8. Арутюнов ГП, Рылова А.К. Новые уроки исследования 4S и перспективы применения статинов. *Клин фармак тер* 2000; 4: 12-5.
9. Raiteri M, Arnaboldi L, Mc Geady P, et al. Pharmacological control of the mevalonate pathway: Effect on arterial smooth muscle cell proliferation. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 1144-53.
10. Soma MR, Donetti E, Parolini C, et al. CoA reductase inhibitors. In vivo effects on carotid intimal thickening in normocholesterolemic rabbits. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 571-8.
11. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem* 1998; 273: 24266-71.
12. Chung-Wah Siu, Chu-Pak Lau, Hung-Fat Tse. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J of Cardiol* 2003; 92: 1343-5.
13. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2886-91.
14. Dernellis J, Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 2001; 56: 375-80.
15. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101: 207-13.
16. Lamers JM, Hartog JM, Verdouw PD, Hulsmann WC. Dietary fatty acids and myocardial function. *Basic Res Cardiol* 1987; 82: 209-21.
17. Pound EM, Kang JX, Leaf A. Partitioning of polyunsaturated fatty acids, which prevent cardiac arrhythmias, into phospholipid cell membranes. *J Lipid Res* 2001; 42: 346-51.
18. Yinong Younong-Xu, Jabbour S, Goldberg R, et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1379-83.
19. Российские рекомендации. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. *Кардиоваск тер профил* 2005; 4(Приложение 2).
20. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1992; 7: 353-70.
21. Friedwald WT, Levy RI, Fredricson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
22. Климов А.Н., Деев А.Д., Шестов Д.Б. Оценка липидных показателей и индексов при ишемической болезни сердца. *Кардиология* 1983; 10: 82-6.
23. Mitchell LB, Powell JL, Gillis AM, et al. AVID Investigators. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial. *JACC* 2003; 42: 81-7.
24. De Sutter J, Tavernier R, De Buyezere M, et al. Lipid lowering drugs and recurrences of life-threatening ventricular arrhythmias in high-risk patients. *JACC* 2000; 36: 773-5.
25. Wellance H. Pulmonary vein ablation in atrial fibrillation: hype or hope. *Circulation* 2000; 102: 2562-4.
26. Glance J, Garrat C, Woods K, de Bono D. QT dispersion and mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 945-8.
27. Frustaci A. Histological substrat of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1180-4.
28. Мазур Н.А. Фибрилляция предсердий. *Клин фармак тер* 2003; 3: 32-5.
29. Boos CJ, Anderson RA, Lip GYH. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006; 27: 136-49.
30. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2886-91.
31. Dernellis J, Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 2001; 56: 375-80.
32. Strandberg TE, Vanhanen H, Tikkanen MJ. Effect of statins on C-reactive protein in patients with coronary artery disease. *Lancet* 1999; 353: 118-9.

Поступила 02/08-2006

Длительность и дисперсия интервалов QT и QTa при выполнении стресс-теста больными ишемической болезнью сердца с желудочковыми нарушениями ритма

Н.В. Фурман, С.С. Шматова, П.Я. Довгалецкий

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

QT and QTa interval duration and dispersion during stress test in coronary heart disease and ventricular arrhythmia patients

N.V. Furman, S.S. Shmatova, P.Ya. Dovgalevsky

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

Цель. Проследить связь изменений длительности и дисперсии (α) интервалов QT и QTa и скорректированных (с) интервалов QT (QTc) и QTa (QTac) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при выполнении стресс-теста на тредмиле с возникновением желудочковых нарушений ритма сердца.

Материал и методы. Обследованы 77 больных стенокардией II-IV функциональных классов. Средний возраст $51,1 \pm 8,1$ года. Всем пациентам проводили стресс-тест на тредмиле и коронароангиографию. По результатам стресс-теста выделены 2 группы: I ($n=63$) – без нарушений ритма сердца и II ($n=14$) – с желудочковой эктопической активностью. До и после стресс-теста рассчитывались длительность и дисперсия интервалов QT, QTa, QTc и QTac.

Результаты. На фоне нагрузки в обеих группах больных dQT и dQTc увеличились. У больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца средние значения dQTa и dQTac после стресс-теста уменьшились. Достоверные различия в средней длительности интервалов QT, QTc, QTa, QTac в обеих группах больных до и после нагрузки отсутствовали.

Заключение. Изменения dQT у больных ИБС, возникающие в ответ на ишемию, вероятно, обусловлены в основном изменчивостью конечной части зубца T. Уменьшение при выполнении стресс-теста dQTa, как и увеличение dQT, возможно, отражают повышенный риск развития желудочковых нарушений ритма сердца у больных ИБС.

Ключевые слова: дисперсия интервала QT, интервал QTa, желудочковые нарушения ритма сердца, стресс-тест, ишемическая болезнь сердца.

Aim. To investigate the link between dynamics of QT and QTa duration and dispersion, corrected QT and QTa (QTc, QTac) in coronary heart disease (CHD) patients undergoing treadmill stress test, with ventricular arrhythmia registration.

Material and methods. In total, 77 patients with Functional Class II-IV angina were examined (mean age $51,1 \pm 8,1$ years). All patients underwent treadmill stress test and coronary angiography. According to stress test results, two groups were identified: Group I ($n=63$) – without cardiac arrhythmias, and Group II ($n=14$) – with ventricular ectopic activity. Before and after stress test, QT, QTa, QTc, and QTac duration and dispersion were calculated.

Results. During stress test, dQT and dQTc increased in both groups. In patients with ventricular arrhythmias, mean dQTa and dQTac decreased after stress test. In both groups, there was no significant difference in mean QT, QTc, QTa, or QTac duration before and after stress test.

Conclusion. In CHD patients, ischemia-mediated dQT changes could be linked to terminal T wave variability. Reduced dQTa, as well as increased dQT, in stress test might reflect increased risk of ventricular arrhythmias in CHD patients.

Key words: QT interval dispersion, QTa interval, ventricular arrhythmias, stress test, coronary heart disease.

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (8452) 20-17-93

Факс: (8452) 29-99-26

E-mail: cardio@san.ru

Желудочковые нарушения ритма (ЖНР) сердца являются основной причиной внезапной смерти (ВС) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС); их возникновение предполагает взаимодействие множества факторов, таких как структурные изменения в миокарде, электрическая нестабильность миокарда, нейрогуморальных и других [1,2]. В основе электрической нестабильности миокарда лежит выраженная дисперсия в реполяризации различных участков миокарда, что создает условия для возникновения ранней постдеполяризации, которая служит одной из причин развития желудочковой тахикардии (ЖТ) [3].

ЖНР сердца чаще возникают после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), но возможно их возникновение у больных ИБС без предшествующего ИМ. Субстратом для развития ЖНР у таких больных является дисперсия проводимости и рефрактерности, которая обусловлена фрагментированностью миокарда [4].

Есть сообщения, что удлинение интервала QT можно рассматривать как независимый предиктор развития ЖНР сердца; оно наблюдается при ряде состояний, сопровождающихся органическим поражением миокарда, при применении некоторых лекарственных препаратов и у больных ИБС. Хотя существуют разногласия относительно пороговой величины интервала QT и скорректированного интервала QT (QTc), в настоящее время за норму у взрослых принимают значения QTc, не превышающие 440 мс [5].

Для оценки степени электрической негомогенности процессов реполяризации миокарда было предложено использовать вариабельность (дисперсию) интервала QT (dQT) [2,6], которая, по ряду причин является маркером повышенного риска смертности у больных ИМ и в общей популяции [7].

Увеличение dQT во время проведения стресс-теста связывают с повышенным риском развития желудочковых аритмий, и в ряде исследований наибольший рост dQT и dQTc был отмечен у больных с ЖНР [8,9].

Интерпретацию полученных данных затрудняет тот факт, что измерение интервала QT представляет определенную проблему, т.к. в ряде случаев трудно точно установить окончание зубца Т. Предложено исследовать интервал QTa — расстояние между началом комплекса QRS и временем достижения зубцом Т своего пикового значения, и дисперсию интервала QTa (dQTa), в

качестве более объективного и воспроизводимого аналога дисперсии интервала QT; при этом dQTa может оказаться достаточно информативным параметром для оценки процесса реполяризации миокарда. [10].

Цель работы — проследить изменения длительности и дисперсии интервалов QT и QTa, QTc и QTас у больных ИБС во время выполнения стресс-теста на тредмиле; оценить связь динамики этих показателей с возникновением ЖНР сердца у этой группы больных.

Материал и методы

В исследование были включены 77 больных стенокардией II-IV функциональных классов (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, проходившие обследование в клинике СарНИИК. Средний возраст обследованных — $51,1 \pm 8,1$ года. Всем пациентам выполняли стресс-тест на тредмиле по протоколу Bruce RA и коронароангиографию (КАГ). Из исследования исключались пациенты, у которых имелись противопоказания к проведению стресс-теста [11], перенесшие в течение последних 2 месяцев ИМ, имеющие электрокардиограмму (ЭКГ) с нечеткой визуализацией зубца Т более чем в 3 отведениях.

Селективная КАГ проводилась по методике Judkins М 1967. При анализе коронарограмм учитывались преимущественный тип кровоснабжения сердца, локализация, степень и распространенность коронарного атеросклероза. У всех пациентов было выявлено гемодинамически значимое поражение коронарных артерий (КА).

Стресс-тест проводили по ступенчато возрастающей методике, по протоколу Bruce RA [11], на тредмиле «HELIGE 2000» с синхронной регистрацией ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Длительность каждой ступени составляла 3 минуты. Критериями прекращения пробы служили: достижение субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), появление на ЭКГ горизонтального или косонисходящего снижения или подъема сегмента ST ≥ 1 мм, появление частых экстрасистол или других нарушений возбудимости и проводимости миокарда, развитие типичного приступа стенокардии, снижение артериального давления (АД) на 20-30% от исходного или повышение $> 230/120$ мм рт.ст., головокружение, резкая слабость, одышка, отказ больного от дальнейшего тестирования [12].

Стресс-тест считался положительным при появлении горизонтальной или косонисходящей депрессии или элевации сегмента ST с амплитудой ≥ 1 мм, локализуемой в 60-80 мс от конца комплекса QRS, во время или вскоре после прекращения нагрузки, с развитием типичного приступа стенокардии или без него. Отрицательным считали тест, если он был остановлен при достижении больным субмаксимальной ЧСС. В случае если стресс-тест был прекращен по причине усталости пациента, отказа от дальнейшего проведения пробы, появления нарушений ритма, без динамики на ЭКГ, результат считался сомнительным.

По результатам стресс-теста на тредмиле пациенты были разделены на 2 группы. В I группу вошли 63 человека, средний возраст — $50,5 \pm 8,2$ года, у которых не было выявлено нарушений ритма. II группу составили 14 па-

Таблица 1

Динамика средних значений длительности интервалов QT, QTc, QTa и QTас на фоне стресс-теста

Показатели	QT	QTc	QT	QTc	QTa	QTас	QTa	QTас
	Без аритмии		Аритмия		Без аритмии		Аритмия	
До нагрузки	371,1±28,7 ¹	403,7±26,8	370,5±27,4 ²	401,2±39	296,6±45,8 ³	326,4±27,9	303,7±26,6 ⁴	334,7±33,1
После нагрузки	335,08±30,9 ¹	401,8±39,7	338,5±14,9 ²	412,9±39,1	261,7±40,7 ³	320±30,7	266,6±22,3 ⁴	319±28,6

Примечание: ^{1,2,3,4} — различия показателей исходно и после нагрузки статистически достоверны ($p < 0,05$).

циентов, средний возраст $50,8 \pm 6,9$ лет, у которых во время стресс-теста появилась желудочковая эктопическая активность. Тяжесть поражения КА была сопоставимой в обеих группах обследованных.

Величину интервала QT рассчитывали по ЭКГ, зарегистрированной в 12 отведениях исходно, и сразу после прекращения нагрузки. Длительность интервала QT измеряли визуально. За начальную точку интервала QT принимали место перехода изоэлектрической линии сегмента PQ в зубец Q, а за конечную — максимально позднюю точку зубца T в месте его перехода в изоэлектрическую линию TP. Из анализа исключали отведения с нечеткой дифференциацией зубца T. Длительность интервала QT и предшествующего интервала RR в каждом из 12 отведений определяли независимо друг от друга 2 исследователя. На основе этих измерений рассчитывали среднюю величину интервала QT, длительность минимального (QTmin) и максимального интервала QT (QTmax). Дисперсию интервала QT (dQT) определяли как разность между QTmax и QTmin. Корригированный интервал QT (QTc) рассчитывался с использованием формулы Bazett HC 1920: $QTc = QT / \sqrt{RR}$. Определялись максимальное и минимальное значения интервала QTc; dQTc рассчитывалась как разница между максимальным и минимальным значением QTc в 12 отведениях ЭКГ [13].

Длительность интервала QTa рассчитывали в 12 отведениях ЭКГ до и сразу после прекращения стресс-теста. Интервал QTa рассчитывался как расстояние между началом комплекса QRS и временем достижения зубцом T своего пикового значения. Определяли минимальный и максимальный интервал QTa (QTamin и QTamax) и dQTa как разницу между QTamax и QTamin [10]. Используя формулу Базетта, рассчитывали QTас и dQTас.

При статистической обработке и последующем математическом анализе полученных результатов пользовались средними значениями величин (M) и стандартным отклонением (SD). Достоверность различий определялась по критерию Фишера (F) и критерию Стьюдента (t); достоверными считались различия при $p < 0,05$. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы «Microsoft Excel 2000».

Результаты и обсуждение

При анализе изменений длительности интервалов QT, QTc, QTa и QTас у больных I и II групп, было выявлено достоверное уменьшение

среднего значения длительности интервалов QT и QTa после стресс-теста. Средняя длительность интервалов QTc и QTас в I группе больных практически не менялась: средняя длительность интервала QTc исходно составила $403,7 \pm 26,8$ мс, а после стресс-теста $401,8 \pm 39,7$ мс; средняя длительность QTас до стресс-теста $326,4 \pm 27,9$ мс, после $320 \pm 30,7$ мс. В группе больных с нарушениями ритма изменения средней длительности интервалов QTc и QTa также не были достоверными: QTc до стресс-теста $404,2 \pm 39$ мс, после $412,9 \pm 39,1$ мс; QTас исходно $334,7 \pm 33,1$ мс, после стресс-теста $319 \pm 28,6$ мс (таблица 1). У 4 пациентов из I группы и у 2 из II исходная величина QTc была > 440 мс.

Средние значения dQT после выполнения стресс-теста незначительно увеличились в обеих группах больных. Средние значения dQTc достоверно увеличились после нагрузки в обеих группах: в I группе dQTc исходно составила $50,4 \pm 23,3$ мс, а после стресс-теста $60,7 \pm 25,7$ мс; во II группе dQTc до стресс-теста $63,2 \pm 21,5$ мс, после $71,9 \pm 36,8$ мс (таблица 2).

В I группе обследованных dQTa на фоне стресс-теста на тредмиле в среднем несколько уменьшилась, а средние значения dQTас остались прежними (таблица 3). Во II группе пациентов средние значения dQTa и dQTас достоверно уменьшились: dQTa до тредмил-теста $54,2 \pm 13,4$ мс, после $31,2 \pm 14,5$ мс; dQTас исходно составила $60,6 \pm 14,3$ мс, после нагрузки $36,3 \pm 15,8$ мс.

Средняя величина dQT, dQTc, dQTa и dQTас в группе больных с нарушениями ритма была исходно выше, чем в группе пациентов без нарушений ритма, что также как и у пациентов с острым ИМ можно объяснить более выраженным нарушением электрофизиологических свойств миокарда у этой категории больных, в основе кото-

Таблица 2

Динамика средних значений дисперсии интервалов QT и QTc на фоне стресс-теста у больных ИБС

Показатели	dQT	dQTc	dQT	dQTc
	Без аритмии		Аритмия	
До нагрузки	46,5±20,5	50,4±23,3 ¹	58,5±19,3	63,2±21,5 ²
После нагрузки	50,8±21,8	60,7±25,7 ¹	58,9±31,1	71,9±39,8 ²

Примечание: ^{1,2} — различия показателей исходно и после нагрузки статистически достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 3

Динамика средних значений дисперсии интервалов QTa и QTac на фоне стресс-теста у больных ИБС

Показатели	dQTa	dQTac	dQTa	dQTac
	Без аритмии		Аритмия	
До нагрузки	48,6±21,6	52,2±23,7	54,2±13,4 ¹	60,6±14,3 ²
После нагрузки	43,1±21	51,5±23,8	31,2±14,5 ¹	36,3±15,8 ²

Примечание: ^{1,2} — различия показателей исходно и после нагрузки статистически достоверны (p<0,05).

рого лежит усиление негомогенности процессов реполяризации [14].

Различия в динамике длительности и дисперсии интервалов QT, QTc и интервалов QTa и QTac в ответ на стресс-тест, по-видимому, можно объяснить тем, что в отличие от dQT, величина dQTa определяется формой пространственной петли Т [10], особенно конечной ее частью [15] и может оказаться более информативной для оценки процесса реполяризации миокарда.

В группе пациентов с ЖНР после проведения стресс-теста на тредмиле обращало на себя внимание выраженное уменьшение средней по группе величины dQTa и dQTac. В этом случае, вероятно, можно провести некоторую аналогию с синдромом укороченного QT, при котором велик риск развития аритмий из-за укорочения

рефрактерных периодов в предсердиях и желудочках и снижения порога фибрилляции желудочков [3]; причем, именно оценка QTa позволяет выявить этот синдром у больных ИБС с повышенным риском развития ЖНР сердца, что требует дальнейшего уточнения.

Таким образом, изменения dQT у больных ИБС, возникающие в ответ на ишемию, спровоцированную стресс-тестом, вероятно, обусловлены в основном изменчивостью конечной части зубца Т. Уменьшение в ходе выполнения стресс-теста dQTa, возможно, отражает повышенный риск развития желудочковых аритмий у больных ИБС также, как увеличение dQT. По-видимому, учет динамики dQT и dQTc более информативен для прогноза развития ЖНР сердца, чем расчет длительности этих интервалов.

Литература

- Шляхто Е.В., Новикова И.В., Рудаков М.М. и др. Желудочковые аритмии у больных ишемической болезнью сердца: современные концепции этиопатогенеза, диагностики и лечения. Вест аритм 2002; 30: 72-7.
- Бузиашивили Ю.И., Кабулова Р.И., Хананашвили Е.М. и др. Предикторы электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца (обзор на актуальную тему). Кардиоваск тер профил 2004; 3(1): 103-9.
- Мазур Н.А. Пароксизмальные тахикардии. Москва «ИД Медпрактика-М» 2005; 252 с.
- Бокерия Л.А., Ревитшвили А.Ш., Кабаев У.Т. и др. Коронарогенные желудочковые тахикардии: анатомический субстрат, электрофизиологические механизмы, идентификация источника их возникновения и эволюция хирургических и интервенционных методов лечения. Анн аритм 2004; 1: 32-42.
- Макаров Л.М. Особенности динамики и измерения интервала QT при холтеровском мониторингировании. Кардиология 2002; 1: 98-102.
- Радзевич А.Э., Сметнев А.С., Попов В.В. и др. Электрокардиографические маркеры риска внезапной сердечной смерти. Влияние ишемии и реваскуляризации миокарда. Кардиология 2001; 6: 99-104.
- Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского Кардиологического Общества. Москва «Медпрактика-М» 2003; 148 с.
- Бузиашивили Ю.И., Кабулова Р.И., Хананашвили Е.М. и др. Дисперсия интервала QT у больных ишемической болезнью сердца при физической нагрузке. Кардиоваск тер профил 2003; 2(2): 69-74.
- Степура О.Б., Остроумова О.Д., Курильченко И.Т. и др. Клиническая значимость изучения вариабельности процессов реполяризации по данным электрокардиографии (по материалам XVII и XVIII Конгрессов Европейского общества кардиологов). Кардиология 1997; 7: 73-6.
- Баум О.В., Попов Л.А., Волошин В.И. и др. Дисперсия интервала QTa. Аналог или альтернатива QT-дисперсии? Вест аритм 2002; 29: 10-8.
- Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Москва «МЕДпресс-информ» 2002; 296 с.
- ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: a report of the American College of Cardiology. American heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). 2002; American College of Cardiology Web site. Available at: www.acc.org/clinical/guidelines/exercise/dirIndex.htm.
- Макаров Л.М., Чупрова С.Н., Киселева И.И. Сравнение способов измерения интервала QT и их клиническое значение. Кардиология 2004; 5: 71-3.
- Болдуева С.А., Ечрак Т.Я., Жук В.С. и др. Дисперсия интервала QT у больных в различные сроки инфаркта миокарда. Вест аритм 2001; 22: 34-7.
- Kors JA, van Herpen G, van Bommel JH. QT Dispersion as an Attribute of T-Loop Morphology. Circulation 1999; 99: 1458-63.

Поступила 29/09-2005

Применение препарата триметазидина МВ у пациентов старше 75 лет с хронической сердечной недостаточностью

И.В. Игнатенко, А.А. Пирогов*, Д.А. Альтман*, А.С. Празднов, Н.К. Вереина

Челябинская государственная медицинская академия; *Челябинский областной
клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн, г. Челябинск, Россия

Trimetazidine in chronic heart failure patients aged above 75 years

I.V. Ignatenko, A.L. Pirogov*, D.A. Altman*, A.S. Prazdnov, N.K. Vereina

Chelyabinsk State Medical Academy; *Chelyabinsk Regional Therapeutic Hospital for War Veterans,
Chelyabinsk, Russia

Цель. Оценить влияние препарата триметазидин МВ (Предуктал® МВ) в дозе 70 мг/сут. в течение 12 недель на клиническое состояние, качество жизни, функцию сосудистого эндотелия и сократительную способность миокарда у пациентов > 75 лет с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Под наблюдением находились 110 пациентов в возрасте 75-89 лет (78 мужчин и 42 женщины) с ХСН II-III функционального класса (ФК). Все пациенты были разделены на две группы: группу вмешательства (n=55) и группу контроля (n=55). Пациенты группы контроля получали стандартную терапию ХСН, а пациентам группы вмешательства дополнительно к стандартной и не изменяемой на всем протяжении исследования назначали Предуктал® МВ. Исследование состояло из 2 этапов и включало: базисные клиническое и лабораторно-инструментальное обследования. Для оценки качества жизни (КЖ) использовали Миннесотский опросник, опросник на наличие депрессии CES-D, интегральная шкала здоровья.

Результаты. Отмечено достоверное уменьшение ФК ХСН, увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение КЖ пациентов, увеличение сократительной способности миокарда у пациентов > 75 лет с ХСН, улучшение функции эндотелия в группе вмешательства.

Закключение. Предуктал® МВ в дозе 70 мг/сут. в течение 3 месяцев улучшает клиническое состояние пациентов: уменьшает ФК ХСН и ИБС, улучшает КЖ. Препарат увеличивает сократительную способность миокарда и корригирует функцию сосудистого эндотелия.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, старческий возраст, триметазидин (Предуктал® МВ).

Aim. To assess 12-week trimetazidine therapy (Preductal® MB, 70 mg/d) effects on clinical status, quality of life (QoL), endothelial function, and myocardial contractility in chronic heart failure (CHF) and coronary heart disease (CHD) patients aged above 75 years.

Material and methods. In total, 110 patients aged 75-89 years (78 men, 42 women) with Functional Class (FC) II-III CHF were examined. All participants were divided into two groups: Group I (intervention; n=55) and Group II (control; n=55). Group II received standard CHF therapy, Group I – stable standard therapy, plus Preductal® MB. Two-stage study program included basic clinical, laboratory and instrumental examination. QoL was assessed with Minnesota Questionnaire, depression questionnaire CES-D, and integral health score.

Results. Significant CHF FC reduction, physical stress tolerance increase, QoL and myocardial contractility improvement were registered in CHF patients aged above 75 years, with endothelial function improvement in intervention group.

Conclusion. Three-month Preductal® MB treatment (70 mg/d) improves clinical status: reduces CHF and CHD FC, improves QoL. The medication increases myocardial contractility and normalizes endothelial function.

Key words: Chronic heart failure, older age, trimetazidine (Preductal® MB).

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается сегодня наиболее актуальной медико-социальной проблемой общества. Распространенность сердечной недостаточности среди лиц в возрасте 25-34-лет составляет всего 0,02 на 1 тыс. населения, в возрасте 75-84 лет — 13,0-14,0 на 1 тыс. населения и у лиц > 85 лет — 11,6 на 1 тыс.; среди умерших от ХСН 92% составляют пациенты > 65 лет [1]. Необходимо учитывать, что происходящее во всем мире постарение населения, характеризующееся увеличением продолжительности жизни и ростом в структуре населения числа лиц пожилого и старческого возраста, предполагает дальнейшее повышение количества больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [2-5]. В связи с этим, прогнозируется увеличение распространенности ХСН и доли пациентов старших возрастных групп [6].

Важную роль в развитии ХСН играет нарушение метаболизма в миокарде на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), поэтому представляется патогенетически обоснованным применение препаратов, оказывающих положительное действие на механизмы образования, транспорта и утилизации энергии [7,8]. Одним из таких направлений является применение корректоров метаболизма, которые оказывают антиангинальный и антиишемический эффекты на уровне кардиомиоцитов (КМЦ), не изменяя параметров центральной гемодинамики, а таким препаратом — триметазидин МВ [9]. И, несмотря на то, что триметазидин МВ уже в течение 20 лет используется в кардиологии для лечения стенокардии напряжения, место его в терапии ХСН, в т.ч. у лиц старческого возраста, окончательно не определено.

Цель открытого, рандомизированного, клинического исследования — оценить влияние триметазида МВ (Предуктал® МВ, Лаборатории Сервье, Франция) в дозе 70 мг/сут. в течение 12 недель на клиническое состояние, качество жизни (КЖ), функцию сосудистого эндотелия и сократительную способность миокарда у пациентов > 75 лет с признаками ХСН на фоне ИБС.

Материал и методы

Под наблюдением находились 110 пациентов в возрасте 75-89 лет; 78 мужчин и 32 женщины.

Критерии включения больных: возраст ≥ 75 лет, наличие хронических форм ИБС: стабильная стенокардия I-III функциональных классов (ФК) согласно классифи-

кации Канадской ассоциации кардиологов; постинфарктный кардиосклероз (ПИКС); нарушения ритма сердца и проводимости; наличие на этом фоне ХСН II А стадии, II или III ФК в соответствии с классификацией ХСН, принятой на III Российском национальном конгрессе кардиологов 2002; согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения служили: острое сосудистое событие; указания в анамнезе на наличие хронической ревматической болезни и инфекционного эндокардита; наличие онкологического заболевания на момент поступления и/или в анамнезе до 5 лет; тяжелая сопутствующая патология с органной недостаточностью > 2 степени (хроническая почечная недостаточность, дыхательная недостаточность, гепатоцеллюлярная недостаточность); анемия любого генеза с уровнем гемоглобина < 100 г/л; тиреотоксикоз или гипотиреоз в стадии декомпенсации; острые нарушения мозгового кровообращения в сроки < 1 года; тяжелые ментальные расстройства и психические заболевания, затрудняющие адекватное заполнение опросников; известные аллергические реакции на триметазидин МВ в анамнезе.

Схема исследования. Методом сплошной выборки за период 1.03.2004-1.03.2006 гг из числа всех госпитализированных в терапевтическое отделение пациентов, в соответствии с критериями включения/исключения, были отобраны 110 больных. Все пациенты подписали форму информированного согласия на участие в исследовании.

Методом простой рандомизации с использованием генератора случайных чисел пациенты были разделены на две группы: группу вмешательства (n=55) и группу контроля (n=55). Для каждого больного исследование состояло из двух этапов.

На 1 этапе больные обеих групп проходили базисное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Они включали: клинический осмотр, оценку состояния с использованием «Шкалы оценки клинического состояния при ХСН» (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева, 2000г. Для оценки толерантности к физической нагрузке (ТФН) использовали тест дистанции 6-минутной ходьбы (6 мин ДХ). Исследовали КЖ, психологический статус и самооценку с использованием специализированного Миннесотского опросника КЖ «Living with Heart Failure Questionnaire» для пациентов с ХСН; опросника на наличие депрессии CES-D (Center of Epidemiological studies of USA-Depression); интегральной шкалы (ИШ) оценки здоровья. Лабораторное исследование состояло из стандартных клинико-биохимических анализов, липидограммы и гемостазиограммы. Всем пациентам выполняли эхо-доплеркардиографию (ЭхоДКГ). Для оценки сосудистой эндотелиальной функции (ЭФ) применялась ультразвуковая доплерография (УЗДГ) плечевой артерии (ПА). В период проведения вышеперечисленных исследований (в среднем 2 недели) пациентам обеих групп, вне зависимости от предшествующего амбулаторного лечения, назначали терапию, соответствующую стандартам лечения ХСН по показаниям: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β_1 -адреноблокаторы (БАБ), диуретики (Д), сердечные гликозиды (СГ), антагонисты альдостерона (АА).

На 2 этапе в группе вмешательства в течение 12 недель дополнительно к стандартной и не изменяемой на всем протяжении наблюдения терапии ХСН добавляли препарат Предуктал® МВ в дозе 70 мг/сут. per os (35 мг 2

Таблица 1

Общая исходная характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Группа вмешательства (n=55)	Группа контроля (n=55)	p
Возраст (M±δ)	81,8±2,8	81,9±2,9	0,85
Женщин, n, %	21 (38%)	15 (27%)	0,19
Мужчин, n, %	34 (62%)	40 (73%)	0,19
II ФК ХСН, n, %	24 (44%)	20 (36%)	0,56
III ФК ХСН, n, %	31 (56%)	35 (64%)	0,34
6 мин ДХ (м) (M±δ)	201,1±67,9	210,8±69,7	0,83
ШОКС, баллы (M±δ)	5,1±2,1	5,3±2,0	0,44
Стенокардия 2 ФК, n, %	30 (55%)	30 (55%)	0,50
Стенокардия 3 ФК, n, %	25 (45%)	25 (45%)	0,50
ПИК, n, %	18 (43%)	24 (33%)	0,21
Хр. аневризма ЛЖ, n, %	2 (4%)	6 (11%)	0,13
СВЭС, n, %	4 (7%)	3 (5%)	0,71
ЖЭС, n, %	5 (9%)	5 (9%)	0,97
ФП (постоянная), n, %	17 (31%)	24 (43,6%)	0,27
СССУ (ЭКС), n, %	3 (5%)	4 (7,2%)	0,41
ГБ, n, %	47 (91%)	48 (95%)	0,76
ОАСНК, n, %	14 (25%)	18 (33%)	0,43
СД-2, n, %	9 (16%)	6 (11%)	0,38
Избыточная масса, n, %	36 (66%)	39 (71%)	0,78
КЖ (баллы), (M±δ)	44,0±15,9	46,9±13,3	0,90
ИШ (M±δ)	47,7±12,9	50,2±13,7	0,23
CES-D (M±δ)	19,78±6,8	19,7±5,6	0,29

Примечание: значения p отражают статистическую значимость межгрупповых различий по критерию χ^2 ; ФП – фибрилляция предсердий, СВЭС – суправентрикулярная экстрасистолия, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет, ОАСНК – облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, СССУ – синдром слабости синусового узла, МТ – масса тела.

раз). Контрольная группа продолжала получать стандартное лечение. В конце 2 этапа (через 12 недель) вновь проводили вышеуказанные комплексные клиническое и лабораторно-инструментальное исследования, одинаковые по объему в обеих группах.

Сотрудники, проводящие исследование, не были осведомлены о принадлежности пациента к той или иной группе. Обследование каждый раз осуществлялось в условиях стационара.

Для стандартной ЭхоДКГ использовали аппарат «Logic 7» (США, компания Джерел Электрикс). Сосудодвигательную ЭФ оценивали на этом же ультразвуковом аппарате по методу, предложенному Celermajer D, et al 1992.

Все статистические расчеты выполняли с использованием пакета программ прикладной статистики SPSS 12.0. Применялись параметрические и непараметрические критерии внутригруппового и межгруппового сравнения Манна-Уитни и Вилкоксона. Данные, представленные в альтернативной форме, рассчитывались по критерию χ^2 . М – среднее значение, δ – стандартное отклонение, ДИ – доверительный интервал.

Общая исходная клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Рандомизация была результативной, и существенных различий между группами не выявлено. Не было различий и по частоте распространения сопутствующих заболеваний. Использование лекарственных препаратов для лечения больных до первой госпитализации представлено на рисунке 1.

Терапия в целом соответствовала общепринятым

стандартам лечения ХСН. Достоверных различий между двумя группами пациентов не выявлено. Обращает на себя внимание, что подавляющее большинство больных получали ИАПФ (86,3%), 74 пациента лечились БАБ, несмотря на старческий возраст. Поскольку в исследование включены пациенты с застойной СН, всем назначали Д: тиазидные и АА при необходимости. Наиболее частой (42%) была комбинация следующих лекарственных средств: ИАПФ, БАБ, Д и АА.

Исходные показатели ЭхоДКГ представлены в таблице 2.

Обращает на себя внимание, что у большей части пациентов фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составила > 50%. У 10 больных из группы вмешательства и у 11 из контрольной ФВ ЛЖ была < 50%. Большая часть пациентов – 35 из группы контроля и 34 из группы Предуктала® МВ исходно имели дилатацию левого предсердия (ЛП). Индекс ЛП (ИЛП) почти у всех пациентов оказался > 2,16. У больных обеих групп регистрировалась недостаточность митрального клапана (НМК) в 75,5% случаях (таблица 2). Примерно у половины больных в обеих группах определялся умеренный аортальный стеноз с недостаточностью аортального клапана I степени.

Исходно у пациентов обеих групп выявлена эндотелиальная дисфункция (ЭД): прирост диаметра (Д) ПА после компрессии/декомпрессии составил 1,8% в группе вмешательства и 2,3% в группе контроля. В I группе изначально имели место более выраженные расстройства функции эндотелия (ФЭ), однако статистически различия недостоверны.

Таблица 2

Исходная структурно-функциональная характеристика сердца больных с ХСН

Показатель	Группа вмешательства (n=55)		Группа контроля (n=55)		p
	М	δ	М	δ	
ФВЛЖ > 45 %	53,5	9,0	53,3	9,0	0,55
ФВЛЖ ≤ 45%, n, %	10 (18%)	11 (20%)	0,34		
ФВЛЖ ≤ 45%	39,9	6,0	40,4	4,1	0,25
КСРЛЖ, см	3,5	0,7	3,7	0,8	0,38
КДРЛЖ, см	4,9	0,9	5,3	0,8	0,06
КСОЛЖ, мл	59,9	35,0	64,1	37,0	0,55
КДОЛЖ, мл	106,7	63,4	121,8	51,1	0,11
ИКДО	76,2	21,8	83,5	35,2	0,11
УО, мл	75,5	19,4	78,2	24,1	0,67
РЛП, см	4,1	0,5	4,2	0,7	0,18
ИЛП	2,4	0,4	2,5	0,7	0,12
СДПЖ, мм рт.ст.	28,5	14,0	26,0	14,5	0,46
ТМЖП, мм	1,15	0,1	1,12	0,1	0,30
ТЗСЛЖ, мм	1,12	0,1	1,15	0,1	0,42
V МК Е, см/сек	66,8	2,6	66,4	2,6	0,24
V МК А, см/сек	76,2	2,8	79,1	2,3	0,55
МК Е/А	0,86	0,1	0,9	0,1	0,42
НМК, n, %	41 (74,5%)		41 (74,5%)		0,33
Аортальный стеноз с недостаточностью клапана I степени, n, %	26 (47,2%)		31 (56,3%)		0,22

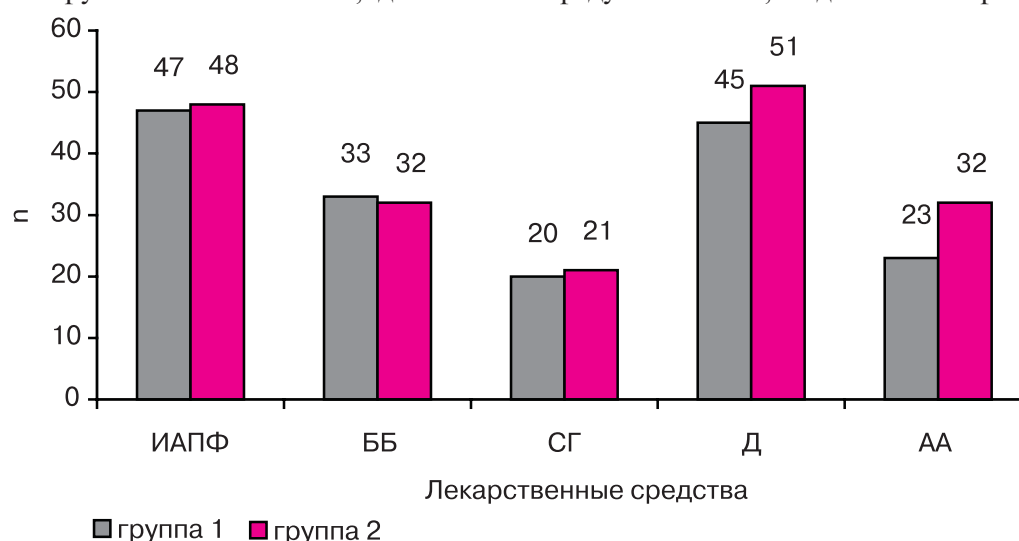
Примечание: достоверность межгрупповых различий оценена по U-критерию Манна-Уитни и по критерию χ^2 для показателей, представленных в альтернативной форме; КСР и КДР – конечный систолический и диастолический размеры; КСО и КДО – конечный систолический и диастолический объемы; ИКДО – индекс КДО; УО – ударный объем; РЛП – размер ЛП; ИЛП – индекс ЛП; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; СДПЖ – систолическое давление правого желудочка; V МК Е – скорость позднего наполнения ЛЖ; МК Е/А – отношение скоростей Е и А.

Результаты и обсуждение

Пациенты обеих групп на фоне проводимой терапии субъективно ощущали улучшение общего самочувствия. Усугубления стадии ХСН в обеих группах не наблюдалось. Через 3 месяца наблюдения в группе контроля, получающей стандартную терапию ХСН, в общем существенной динамики ФК ХСН не отмечено, тогда как в группе вмешательства, дополни-

тельно получающих Предуктал® МВ, уменьшился ФК ХСН с 2,6 до 2,4 ($p < 0,05$). Динамика ФК ХСН через 12 недель от момента наблюдения отдельно по каждому ФК ХСН представлена на рисунке 2.

При анализе степени выраженности ишемических изменений наблюдали достоверное уменьшение приступов стенокардии в группе Предуктала® МВ, тогда как в контрольной груп-



Примечание: АК – антагонисты кальция.

Рис. 1 Медикаментозная терапия ХСН у пациентов обеих групп на момент включения в исследование.

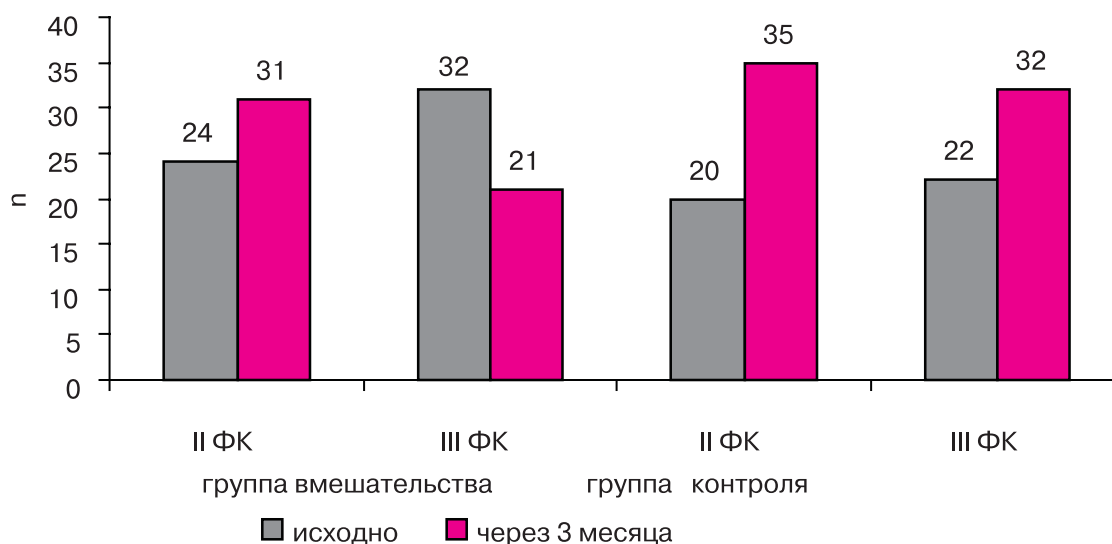


Рис. 2 Количественная динамика ФК ХСН через 3 месяца наблюдения.

Таблица 3

Динамика клинического состояния по ШОКС (в модификации В.Ю. Мареева) через 3 месяца наблюдения

ШОКС, баллы	Группа вмешательства (n=55)			Группа контроля (n=55)			p
	М	δ	ДИ	М	δ	ДИ	
Исходно	5,1	0,3	4,5-5,8	5,3	0,28	4,7-5,8	0,39
Через 3 месяца	4,1	0,3	3,4-4,8	5,4	0,25	4,9-5,9	0,001**
p		0,001*			0,77		

Примечание: * - обозначение достоверности отличий от исходных показателей ($p < 0,05$, по парному критерию Вилкоксона); ** - обозначение достоверности межгрупповых отличий конечных показателей ($p < 0,05$, по U-критерию Манна-Уитни).

Таблица 4

Влияние 3-месячного применения Предуктала® МВ в составе комплексной терапии ХСН на ФК стенокардии у пациентов старческого возраста

ФК стенокардии	Группа вмешательства (n=55)		Группа контроля (n=55)		p
	М	δ	М	δ	
Исходно	2,5	0,6	2,5	0,6	0,20
Через 3 месяца	2,2	0,6	2,5	0,6	0,001**
p	0,001*		0,501		

Примечание: * - обозначение достоверности отличий от исходных показателей ($p < 0,05$, по парному критерию Вилкоксона); ** - обозначение достоверности межгрупповых отличий конечных показателей ($p < 0,05$, по U-критерию Манна-Уитни).

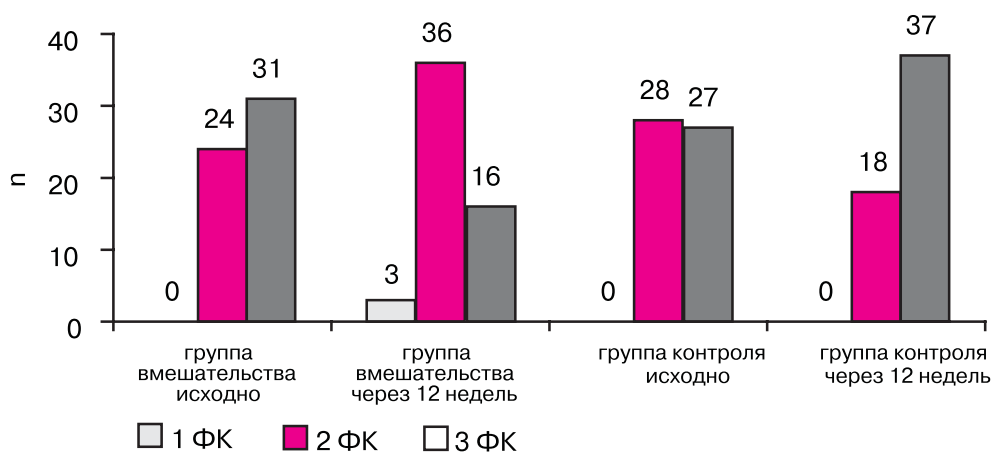


Рис.3 Динамика ФК стенокардии напряжения у пациентов через 12 недель наблюдения.

Таблица 5

Динамика КЖ пациентов через 12 недель наблюдения

Показатель ($M \pm \delta$)		Исходно	3 месяца	p
Миннесотский опросник, баллы	Контроль	47,0 $\pm$ 15,9	47,6 $\pm$ 13,3	0,78
	Вмешательство	47,0 $\pm$ 14,3	44,0 $\pm$ 14,3	0,31
CES-D, баллы	Контроль	19,7 $\pm$ 5,6	20,1 $\pm$ 6,2	0,39
	Вмешательство	19,8 $\pm$ 6,8	17,3 $\pm$ 6,0	0,05*
ИШ самооценки, %	Контроль	50,2 $\pm$ 13,7	49,0 $\pm$ 12,2	0,23
	Вмешательство	47,7 $\pm$ 12,9	54,7 $\pm$ 13,0	0,001 *

Примечание: * - обозначение достоверности отличий от исходных показателей ($p < 0,05$, по парному критерию Вилкоксона).

не достоверно участвовали приступы стенокардии, и увеличился, соответственно, ФК стенокардии напряжения. Динамика ФК стенокардии напряжения у пациентов через 12 недель от вмешательства представлена на рисунке 3.

По результатам оценки динамики ШОКС получено достоверное уменьшение количества баллов с 5,1 до 4,1 ($p = 0,001$) в группе Предуктала® МВ, тогда как статистически значимого изменения в контрольной группе не наблюдалось — 5,3 балла исходно и 5,4 балла через 3 месяца лечения стандартной терапией ХСН (таблица 3).

Анализ ФК стенокардии у пациентов показал исходную сопоставимость обеих групп по изучаемому параметру. При динамическом наблюдении у больных группы контроля не было отмечено никаких значимых изменений

ФК стенокардии. У пациентов, завершивших 3-месячный курс лечения Предукталом® МВ, было установлено достоверное снижение ФК стенокардии как по отношению к исходным величинам, так и в сравнении с конечными значениями в группе контроля. Положительная динамика ФК стенокардии представлена в таблице 4.

Одной из задач настоящего исследования была оценка КЖ пациентов > 75 лет с ХСН и ее динамику на фоне дополнительного применения в лечении Предуктала® МВ. Для этого использовали опросник Миннесотского Университета, разработанный специально для пациентов с ХСН, а также ИШ самооценки здоровья. Для выявления расстройств депрессивного спектра был применен валидизированный в России опросник CES-D [10]. Динамика КЖ пациентов представлена в таблице 5.

Наблюдается достоверное улучшение самооценки здоровья пациентами на фоне применения Предуктала® МВ. Существует тенденция к уменьшению уровня депрессивных расстройств в группе вмешательства, что может быть связано как с улучшением общего самочувствия пациентов — уменьшением клинической симптоматики ХСН, так и с оптимизацией использования кислорода клетками головного мозга. Достоверная динамика по оценке КЖ с помощью Миннесотского опросника отсутствовала, что может быть связано с небольшим сроком и малой группой наблюдения.

Положительная динамика ТФН в результате 12-недельной терапии Предукталом® МВ подтвердилась результатами теста 6-мин ДХ (рисунок 4).

Расстояние, преодолеваемое пациентами за 6 минут, статистически значимо увеличилось в группе Предуктала® МВ, в среднем на 45 метров ($p = 0,001$), тогда как в контрольной группе достоверного увеличения не наблюдалось.

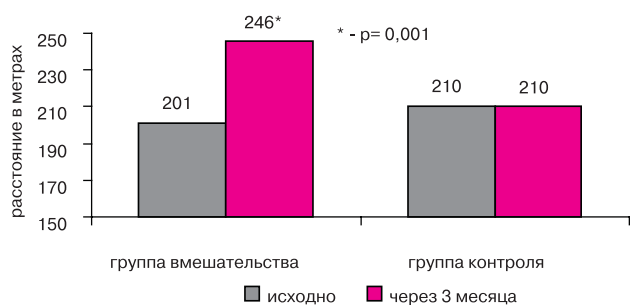


Рис. 4 Динамика теста 6-мин ДХ через 3 месяца от начала наблюдения.

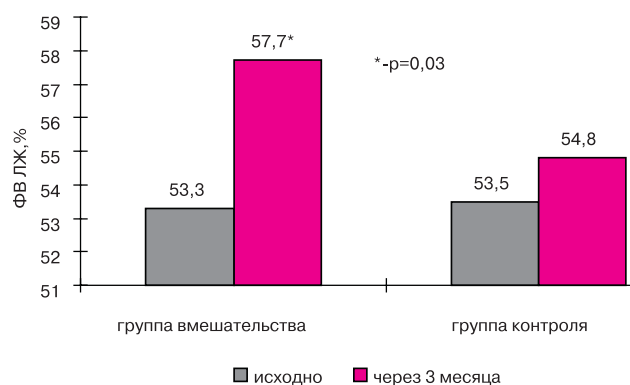


Рис. 5 Динамика ФВ ЛЖ у пациентов с исходно сохраненной систолической функцией через 3 месяца.

Таблица 6

Динамика показателей ЭхоДКГ у пациентов через 12 недель от вмешательства

Показатель (М ± δ)		Исходно	Через 3 месяца	p
ФВЛЖ, %	Контроль	53,5±9,0	54,8±9,0	0,49
	Вмешательство	53,3±9,0	57,7±8,7	0,03*
ФВЛЖ ≤ 45%	Контроль (n=11)	40,4±4,1	42,4±6,0	0,55
	Вмешательство (n=10)	39,9±6,0	53,8±9,0	0,004*
КСРЛЖ, см	Контроль	3,7±0,8	3,6±0,8	0,23
	Вмешательство	3,5±0,7	3,5±0,7	0,27
КДРЛЖ, см	Контроль	5,3±0,8	5,3±0,8	0,51
	Вмешательство	4,9±0,9	5,2±0,7	0,59
КСОЛЖ, мл	Контроль	64,2±37	61,6±35	0,25
	Вмешательство	59,9±35	53,4±26	0,28
КДОЛЖ, мл	Контроль	121,8±51,1	121,5±52,1	0,79
	Вмешательство	106,7±63,4	123,1±42,7	0,97
УО, мл	Контроль	78,2±24,1	82,5±27,4	0,26
	Вмешательство	75,5±19,4	80,3±23,0	0,61
ИКДО	Контроль	83,5±35,2	83,5±35,0	0,49
	Вмешательство	76,2±21,8	75,5±22,9	0,44
ЛП, см	Контроль	4,2±0,7	4,3±0,7	0,32
	Вмешательство	4,1±0,5	4,3±0,5	0,04*
ИЛП	Контроль	2,5±0,7	2,5±0,7	0,43
	Вмешательство	2,4±0,4	2,4±0,5	0,51
СДПЖ, мм рт.ст.	Контроль	26,0±14,5	30,2±16,0	0,27
	Вмешательство	28,5±14,0	29,3±15,0	0,78
ТМЖП, мм	Контроль	1,1±0,1	1,1±0,1	0,50
	Вмешательство	1,2±0,1	1,2±0,1	0,50
ТЗСЛЖ, мм	Контроль	1,2±0,1	1,2±0,1	0,51
	Вмешательство	1,12±0,1	1,12±0,1	0,51
V МК Е, см/сек	Контроль	66,4±2,6	66,7±2,7	0,45
	Вмешательство	66,8±2,6	68,1±2,5	0,33
V МК А, см/сек	Контроль	79,1±2,3	78,6±2,3	0,32
	Вмешательство	76,2±2,8	76,4±2,7	0,24
МК Е/А	Контроль	0,9±0,4	0,8±0,4	0,24
	Вмешательство	0,8±0,3	0,8±0,4	0,42

Примечание: * - обозначение достоверности отличий от исходных показателей ($p < 0,05$, по парному критерию Вилкоксона); КСРЛЖ – конечно-систолический размер ЛЖ, КДРЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ, КСОЛЖ и КДОЛЖ – конечно-систолический и конечно-диастолический объемы ЛЖ, УО – ударный объем ЛЖ, ИКДО – индекс конечно-диастолического объема ЛЖ, СДПЖ – систолическое давление ПЖ, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, МК Е/А – отношение скорости раннего наполнения к скорости позднего наполнения ЛЖ.

Через 12 недель от начала исследования, пациенты обеих групп проходили вновь клиническое и лабораторно-инструментальное обследование в полном объеме. Всем пациентам вновь была проведена ЭхоДКГ. Динамика показателей отражена в таблице 6.

По результатам исследования, у больных группы вмешательства достоверно увеличилась ФВ. При этом у тех пациентов, у которых исходно отмечалась систолическая СН (ФВ < 50%) в 100% случаях произошло улучшение сократительной способности миокарда, что свидетельствует об улучшении энергетического метаболизма миокарда и его сократительной способности на фоне применения Предуктала® МВ. Тогда как в контрольной группе ФВ осталась без изменений (рисунки 5, 6).

По другим параметрам ЭхоДКС достоверных групповых и межгрупповых различий че-

рез 12 недель не выявлено. Обращает на себя внимание достоверное увеличение размеров ЛП у пациентов основной группы. Изменения в группе контроля отсутствовали. Проведенный регрессионный анализ взаимосвязи увеличения размеров ЛП в зависимости от характера клапанных изменений, показал статистически достоверную связь с наличием НМК ($p = 0,007$).

Многочисленные положительные результаты исследований Предуктала® МВ на пациентах среднего возраста с ХСН свидетельствуют о позитивном влиянии препарата на клиническое течение заболевания и на структурно-функциональные параметры деятельности сердца [11,12]. Конечно, малый объем исследования, короткий срок наблюдения и отсутствие возможности сравнить результаты исследования с данными литературы, требуют дополнительного подтверждения путем проведения

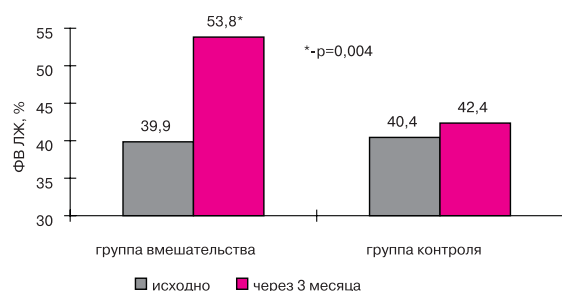


Рис. 6 Динамика ФВ ЛЖ у пациентов с исходно сниженной ФВ через 3 месяца наблюдения.

крупномасштабных, контролируемых исследований в представленной возрастной группе.

Данные о динамике ЭЗВД представлены на рисунке 7.

Прирост Д ПА в группе контроля после компрессии/декомпрессии составил 2,3%-5,9%, тогда как прирост в группе Предуктала® МВ достоверно увеличился в динамике с 1,8% до 8,2% ($p=0,05$), что, возможно, связано с положительным корригирующим воздействием препарата на функцию сосудистого эндотелия.

Все пациенты, лечившиеся Предукталом® МВ, отмечали его хорошую переносимость, что очень важно, особенно у пациентов старческого возраста с наличием полипатий. Согласно результатам 20-летнего мирового опыта использования препарата больными во всем мире

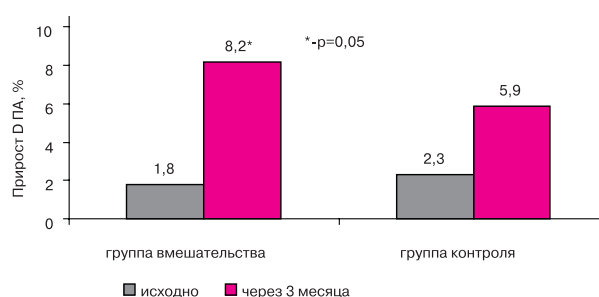


Рис. 7 ЭЗВД ПА в динамике через 3 месяца.

установлены его высокий профиль безопасности и хорошая переносимость [13-15]. Настоящее исследование подтвердило эти данные.

Выводы

3-месячное применение Предуктала® МВ в дозе 70 мг/сут. дополнительно к комбинированной терапии ХСН у пациентов > 75 лет улучшает клиническое состояние больных, уменьшая ФК стенокардии и ХСН, увеличивая ТФН, улучшая КЖ. Включение Предуктала® МВ в состав стандартной терапии ХСН оказывает позитивное влияние на сократительную способность миокарда. Предуктал® МВ улучшает функцию сосудистого эндотелия, что проявляется положительной динамикой прироста Д ПА по данным ее поток-зависимой вазодилатации.

Литература

1. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure: Framingham Study. JACC 1993; 22(Suppl. A): 6A-13.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П., Агеев Ф.Т. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН: утверждены съездом кардиологов РФ в октябре 2003 г. Серд недостат 2003; 6: 276-97.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале XXI века. Cons med 2001; 3(2): 65-72.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. Москва «Инсайт» 1997; 77 с.
5. Мареев В.Ю. Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 году. Серд недостат 2004; 5(1): 2-7.
6. Горохова С.Г. Особенности ронической сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте. Клин геронт 2002; 2: 28-35.
7. Сыркин А.Л. Долецкий А.А. Триметазидин в лечении ишемической болезни сердца. Клин фармакол фармакотер 2001; 1: 1-4.
8. Терещенко С.Н. Цитопротектор триметазидин (Предуктал МВ) в лечении больных ишемической болезнью сердца. Медикал Маркет 1998; 30: 71-2.
9. Lopaschuk GD, Kozak R. Trimetazidine inhibits fatty acid oxidation in the heart: [abstract]. J Mol Cell Cardiol 1998; 30: 112-3.
10. Психические расстройства и сердечно-сосудистая патология. Сб. ст. под ред. А.Б. Смулевича, А.Л. Сыркина. Москва «Либлис» 1994; 188 с.
11. Федорова Т.А., Ильина Ю.В., Сотникова Т.И. и др. Клинико-гемодинамическая эффективность селективного В-блокатора бисопролола и цитопротектора триметазида при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Тер архив 2004; 3: 62-8.
12. Opie LH. Cardiac metabolism — emergence, decline and resurgence. Part 1. Cardiovasc Res 1992; 26: 721-33.
13. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski E, et al. Efficacy and safety of trimetazidine in combination with metoprolol in patients with stable effort angina pectoris. Trimpol II double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. Eur Heart J 2000; 21: 363.
14. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circ Res 2000; 86: 580-8.
15. Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Нестерова И.В. и др. Триметазидин в коррекции хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 2002; 3: 12-5.

Поступила 30/10-2006

Новые возможности трехмерной эхокардиографии при оценке состояния левого желудочка

С.Т. Мацкеплишвили, Ю.И. Бузиашвили

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. Москва, Россия

New perspectives of three-dimensional echocardiography in left ventricular assessment

S.T. Matskeplishvili, Yu.I. Buziashvili

A.N. Bakoulev Research Center for Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences. Moscow, Russia.

Оценка функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) является основным показанием к выполнению эхокардиографии (ЭхоКГ) у взрослых пациентов. Однако, поскольку сердце имеет сложную анатомическую структуру и является динамическим, постоянно движущимся органом, М-режим и двухмерная ЭхоКГ предполагают определенные геометрические допущения относительно формы и функции ЛЖ, которые приводят к погрешностям при измерениях. В ситуации, когда на основании данных ЭхоКГ принимаются очень важные и часто дорогостоящие решения, совершенно необходимы точные и воспроизводимые методы ультразвуковой диагностики. Трехмерная (3Д) ЭхоКГ была доступна в течение многих лет, однако она использовала трудоемкие и сложные методы реконструкции (часто с применением чреспищеводного исследования). Недавние успехи в области компьютерной обработки изображений и технологии производства датчиков привели к тому, что трансторакальная 3Д ЭхоКГ в реальном времени стала приемлемой методикой для клинического использования. Одновременно стали доступными программы анализа 3Д наборов данных, и это сочетание нового оборудования и программного обеспечения предлагает настолько точный анализ морфологии и функции ЛЖ, что гарантирует ЭхоКГ статус «метода выбора» при неинвазивной оценке состояния ЛЖ.

Ключевые слова: трехмерная эхокардиография, ремоделирование левого желудочка, сердечная ресинхронизационная терапия, ультразвуковая диагностика.

Left ventricular (LV) functional status assessment is the main indication for echocardiography (EchoCG) in adult patients. Due to complicated heart anatomy and its dynamic function, M-regimen and two-dimensional EchoCG ask for some geometry assumptions on LV form and function, resulting in measurement bias. When EchoCG data are necessary for making important and costly health decisions, more precise and reproducible methods of ultrasound diagnostics are requested. Three-dimensional (3D) EchoCG has been available for years, but demanding complicated reconstructive methods (trans-esophageal EchoCG included). Recent advances in computer image processing and sensor production have made real-time transthoracic 3D EchoCG a clinically available method. At the same time, 3D data set analyzing programs become available. This combination of modern equipment and software facilitates precise analysis of LV morphology and function. Therefore, EchoCG is a method of choice in non-invasive LV assessment.

Key words: Three-dimensional echocardiography, left ventricular remodeling, cardiac resynchronization therapy, ultrasound diagnostics.

Оценка функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) является основным показанием к выполнению эхокардиографии (ЭхоКГ) у взрослых пациентов. Важные диагностические, прогностические и терапевтические выводы основаны на анализе анатомии ЛЖ, при этом широкая распростра-

ненность, мобильность, низкая стоимость и безопасность ЭхоКГ привели к тому, что она стала методом выбора в большинстве ситуаций, требующих подобного анализа. Однако, поскольку сердце имеет сложную анатомическую структуру и находится в постоянном, динамическом движении, М-режим и

© Коллектив авторов, 2006
Тел.: 414-77-55, 414-77-66
Факс: 414-77-68
E-mail: simonmats@yahoo.com

двухмерная ЭхоКГ предполагают определенные геометрические допущения относительно формы и функции ЛЖ, которые приводят к погрешностям при измерениях. Во многих случаях анализ общей и региональной функции ЛЖ проводится визуально, поскольку существующие методы количественного определения являются довольно трудоемкими и трудно выполнимыми. В ситуации, когда на основании этих данных принимаются очень важные и часто дорогостоящие решения, совершенно необходимы точные и воспроизводимые методы ультразвуковой диагностики, тем более что метод «золотого стандарта» — магнитно-резонансная томография (МРТ), не столь широко доступен, является более дорогостоящим, не может использоваться у пациентов с имплантированными кардиостимуляторами или дефибрилляторами, и плохо переносится многими пациентами.

Трехмерная (3Д) ЭхоКГ была доступна в течение многих лет, однако она использовала трудоемкие и сложные методы реконструкции, часто с применением чреспищеводного исследования. В то же время, недавние успехи в области компьютерной обработки изображений и технологии производства датчиков привели к тому, что трансторакальная 3Д ЭхоКГ в реальном времени стала приемлемым методом для клинического использования. Одновременно стали доступными программы анализа 3Д наборов данных; это сочетание нового оборудования и программного обеспечения предлагает настолько точный, по сравнению с МРТ, анализ морфологии и функции ЛЖ, что это гарантирует ЭхоКГ статус «метода выбора» при неинвазивной оценке состояния ЛЖ.

3Д ЭхоКГ в реальном времени

Первые 3Д методы ЭхоКГ основывались на получении множества отдельных двухмерных изображений с использованием трансторакального или чреспищеводного доступа. Одновременно было необходимо определение пространственных и временных параметров каждой проекции для их соответствия сердечным и дыхательным циклам [1,2]. Все это занимало много времени и зачастую сопровождалось нежелательным для пациентов дискомфортом, особенно при длительном (> 10 минут) чреспищеводном сканировании.

Подобной трудоемкой реконструкции 3Д набора результатов можно избежать, используя методику получения 3Д наборов данных в режиме реального времени, что может быть достигнуто при использовании матричного датчика, содержащего, помимо электронных компонентов, от 3 до 4000 индивидуальных сканирующих элементов, позволяющих получать 3Д набор данных в секторе 30° x 60° (30 на 60), что дает возможность 3Д визуализации клапанных структур или части ЛЖ в режиме реального времени [3,4]. Для получения большего набора данных, необходимых для визуализации всего ЛЖ, датчик рас-

полагается в области верхушки ЛЖ и производится набор нескольких, обычно четырех, подобных секторов в течение 4 сердечных циклов при кратковременной задержке дыхания, с их последующим наложением друг на друга. В результате получается пирамидальный 3Д набор в секторе 90° x 90° (90 на 90) с частотой кадров 20-25 Гц, достаточный для быстрого и полного анализа состояния ЛЖ.

Однако для подобного анализа полученный 3Д набор данных должен быть соответствующим образом обработан и интерпретирован ультразвуковой системой. В рамках этого процесса внутрисердечные структуры воспроизводятся в оперативной памяти аппарата таким образом, чтобы полученный набор данных мог быть представлен в любой плоскости или сечении, обеспечивая визуализацию любой структуры сердца с любых позиций. Производя подобные срезы, возможно детальное изучение анатомического строения и движения внутрисердечных структур, включая миокард ЛЖ (рисунок 1).

Важной возможностью при анализе морфологии или функции ЛЖ является использование 3Д набора данных для вычисления объемов ЛЖ и/или миокарда во множестве срезов в течение всего сердечного цикла. Это достигается делением воксельного набора данных на несколько двухмерных плоскостей и полуколичественным определением границ эндокарда в каждой плоскости. Дополнительно указываются некоторые анатомические опорные точки, такие как фиброзное кольцо митрального клапана и верхушка ЛЖ, затем программное обеспечение производит расчет с последующим представлением «слепок» полости ЛЖ, на основании которого возможно количественное определение объемов в каждом сердечном цикле (рисунок 2). Получение набора данных производится в течение 4-5 секунд и в случае адекватного определения эндокардиальной поверхности все исследование на этом этапе занимает < 1 минуты.

Качество 3Д ЭхоКГ изображения может ухудшаться, как и в случае с двухмерной ЭхоКГ. Для улучшения визуализации и определения границ эндокарда могут применяться ультразвуковые контрастные препараты, что позволяет добиваться получения 3Д наборов данных практически у всех пациентов [6].

Измерение объемов и ФВ ЛЖ

Вычисление объемов ЛЖ с использованием М-режима предполагает, что он имеет форму вытянутого эллипса и что, измеряя конечный диастолический размер (КДР) можно рассчитать его объем. Несмотря на то, что этот подход имеет многочисленные недостатки и даже незначительные ошибки при измерении КДР становятся намного значимей при возведении в 3 степень, удивительно, как часто подобное вычисление все еще используется в клинической практике. Более того, большинство ульт-



Рис. 1 Пример 3Д изображения сердца. Полный 3Д набор данных получен из апикального доступа. Передняя стенка ЛЖ удалена для визуализации его полости и большой апикальной тромбированной аневризмы, при этом возможна оценка размера, формы и морфологии тромба. В режиме реального времени оценивается его подвижность, а также общая функция ЛЖ.

развучковых аппаратов предлагают данный метод для определения объема сердца при ЭхоКГ. Вычисление объемов ЛЖ на основании двухмерной ЭхоКГ с использованием метода дисков (по Симпсону) приводит к значительно меньшему количеству геометрических ошибок, особенно когда используется в двухпроекционном формате. Однако все еще остается допущение, что ЛЖ может быть представлен рядом сложенных дисков с переменными диаметрами. У больных с региональными нарушениями систолической функции или аневризмами ЛЖ такой подход неверен.

3Д ЭхоКГ не делает никаких допущений относительно формы ЛЖ. Более того, граница эндокарда измеряется во многих сотнях точек, поэтому вычисление объема более точно и воспроизводимо чем в случае, когда используются всего 1 или 2 проекции. На сегодняшний день существует большое количество публикаций, в которых показана

высокая корреляция между 3Д вычислениями объемов ЛЖ и его фракции выброса (ФВ) по сравнению с «золотым стандартом» — МРТ [5,10,13,16,27]. Большинство этих исследований показало значительное увеличение точности и воспроизводимости по сравнению с обычной двухмерной ЭхоКГ. Немаловажно, что при этом также возможно и точное определение объемов правого желудочка [7,21]. На рисунке 2 приведен пример математической производной модели «слепок» ЛЖ, при этом в режиме реального времени он подвижен, моделируя сокращение и расслабление ЛЖ. Изображение может ротироваться на экране для визуальной оценки региональной функции во всех 18 сегментах, выделенных в соответствии с рекомендациями Американского Общества Эхокардиографии (АОЭ), при этом все сегменты могут кодироваться разным цветом. Объем ЛЖ рассчитывается в каждом кадре в 3Д наборе

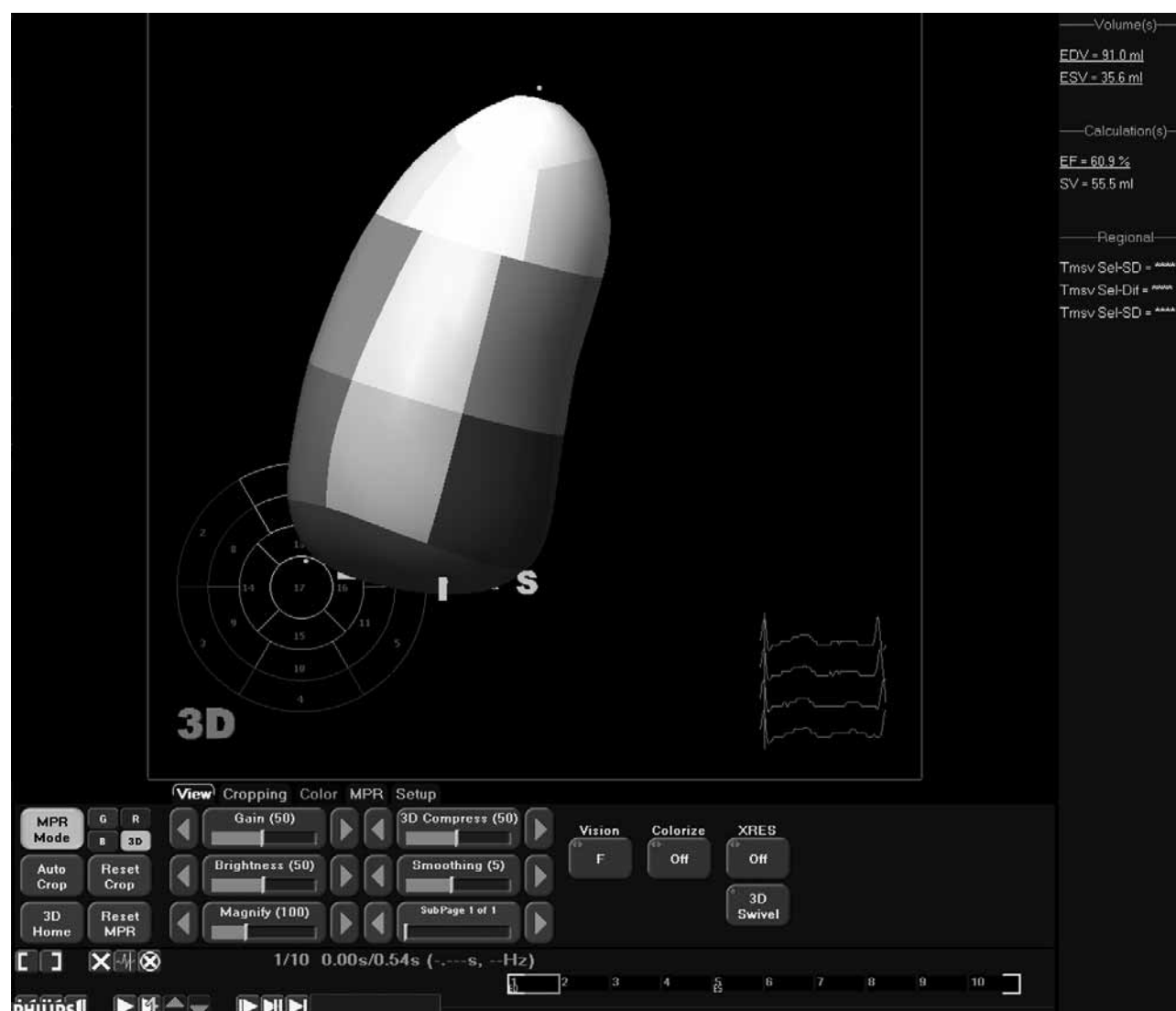


Рис. 2 Математическая модель, или «слепок», ЛЖ, полученный при полуавтоматическом определении эндокардиальной границы в 3Д наборе данных. После идентификации нескольких анатомических ориентиров «слепок» ЛЖ автоматически делится на 18 сегментов. Объем каждого сегмента (относительно центра тяжести ЛЖ) или объем всего ЛЖ может быть вычислен для каждой фазы сердечного цикла (рисунок 3).

данных и представляется в виде графика зависимости объема от времени. Конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО) и ФВ рассчитываются автоматически (рисунок 3).

Форма ЛЖ

Известно, что форма и геометрические индексы ЛЖ служат дополнительными важными параметрами оценки состояния сердца у больных с дисфункцией миокарда. С постепенным ухудшением функции ЛЖ происходит увеличение его размера, ЛЖ принимает сферическую, а не эллиптическую форму. Двухмерная ЭхоКГ позволяет определять индекс сферичности (ИС) ЛЖ на основании отношения его длинной оси к коротким осям на разных уровнях ЛЖ в диастолу. Чем больше нарушается форма ЛЖ, тем ближе значение ИС к 1. Естественно, что ИС, полученный из 3Д объемов ЛЖ, будет

точнее соответствовать истинной его форме [15,22].

Современное программное обеспечение позволяет быстрое вычисление ИС, используя 3Д данные об объемах ЛЖ, полученные с использованием матричного датчика. 3Д ИС рассчитывается путем деления КДО (вычисленного в трехмерном наборе данных) на объем сферы, диаметр которой принимается равным наибольшему размеру длинной оси ЛЖ в диастолу. ИС, определенный таким методом, является более ранним и точным предиктором ремоделирования ЛЖ у больных после острого инфаркта миокарда по сравнению с другими клиническими, электрокардиографическими (ЭКГ) и ЭхоКГ данными [17].

Масса ЛЖ

Определение массы ЛЖ на основании М-режима или двухмерной ЭхоКГ имеет аналогичные

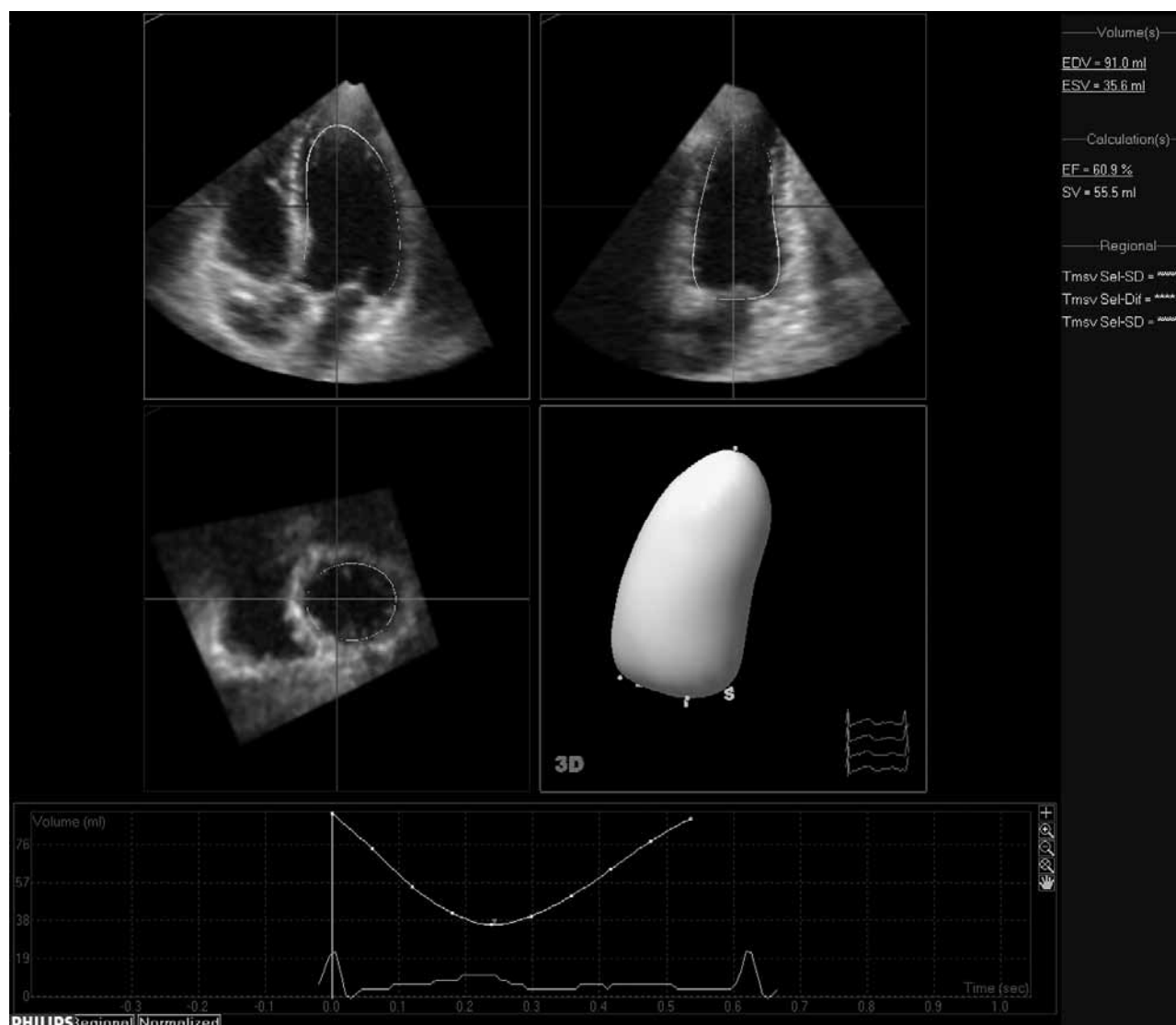


Рис. 3 Апикальный полный 3Д набор данных, представленный в виде стандартных двухмерных апикальной 4-камерной и 2-камерной проекций, а также изображения по короткой оси ЛЖ. Полуавтоматическое прослеживание границы эндокарда (желтая линия) в каждой проекции может быть при необходимости скорректировано вручную. В дальнейшем создается математическая модель или «слепок» ЛЖ с использованием всех 3Д данных. В нижней части выводится график зависимости вычисленного объема ЛЖ (объема «слепок») в зависимости от фазы сердечного цикла. Также автоматически рассчитываются КДО и КСО, ФВ и ИС ЛЖ.

допущения и неточности, как вычисление объемов ЛЖ [9,19]. Удивительно, что с учетом невысокой воспроизводимости этих методов, они все еще широко используются в клинической практике и научных исследованиях, касающихся пациентов с артериальной гипертензией, у которых изучается регресс массы ЛЖ под влиянием антигипертензивной терапии. Применяя тот же самый полный 3Д набор данных, возможна точная идентификация границы эпикарда ЛЖ. Это используется программным обеспечением для вычисления эпикардиального «слепок» ЛЖ. После вычитания из полученного объема величины эндокардиального «слепок», можно определить объем миокарда ЛЖ и, умножая его на приблизительный удельный вес миокарда, рассчитывается его масса (рисунок 4). Было показано, что данный подход позволяет произво-

дить быстрые и очень точные вычисления по сравнению с МРТ [18]. Более того, подобное определение массы ЛЖ имело достоверно большую корреляцию с результатами МРТ, чем стандартные методы ЭхоКГ [4].

Низкая воспроизводимость определения массы миокарда с помощью двухмерной ЭхоКГ позволяла сделать заключение, что, несмотря на большую стоимость, использование МРТ требует участия в исследованиях по регрессу гипертрофии ЛЖ значительно меньшего количества пациентов, и поэтому общая стоимость использования МРТ ниже, чем ЭхоКГ. Однако теперь, когда 3Д ЭхоКГ показала высокую точность и воспроизводимость по сравнению с МРТ, данное исследование может быть методом выбора в будущих работах подобного рода [8,20].

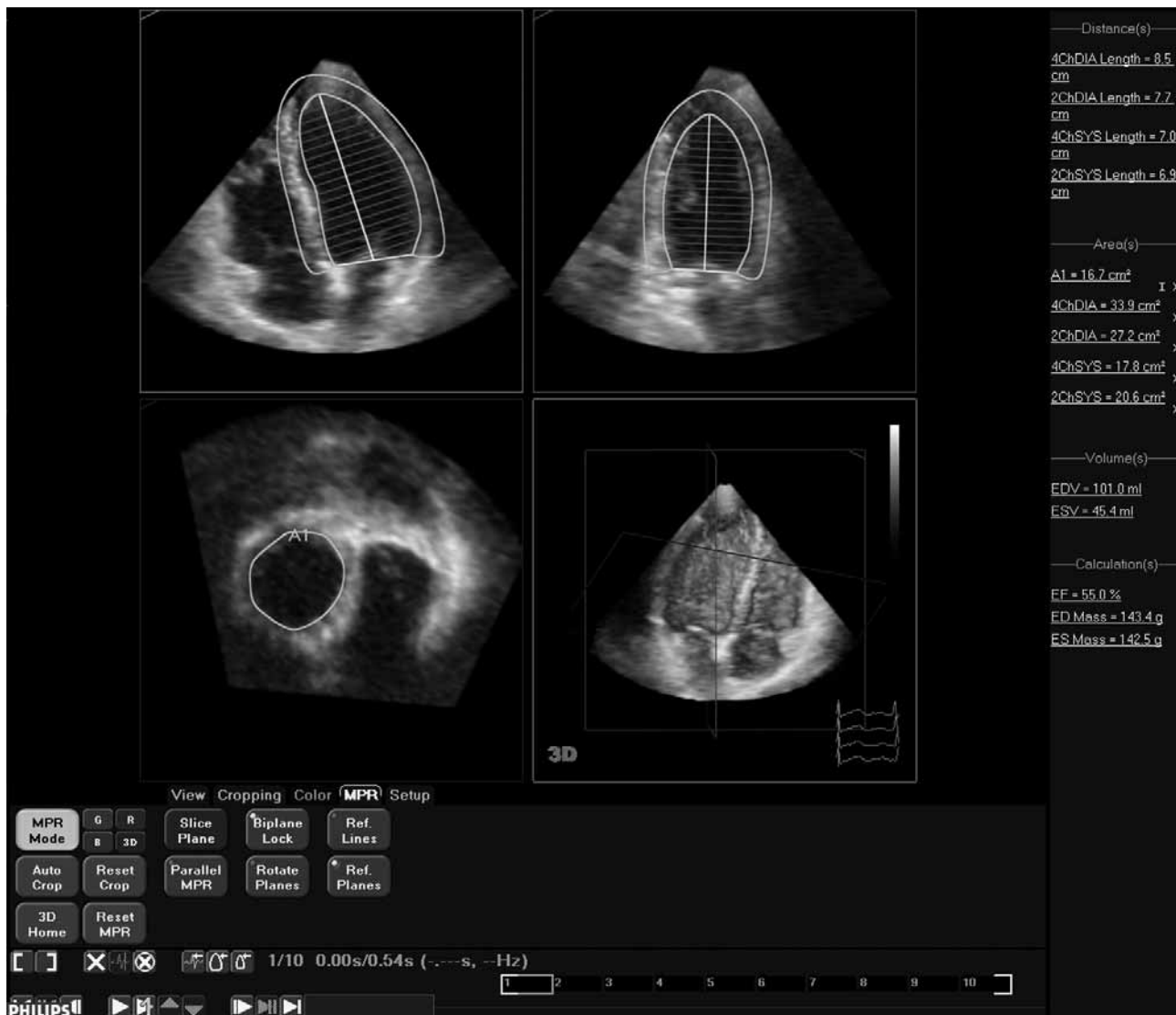


Рис. 4 Пример вычисления массы ЛЖ, где апикальные 4-х и 2-камерные проекции были воссозданы из полного 3Д набора данных. В полуавтоматическом режиме идентифицируются эндокардиальная и эпикардиальная/правожелудочковая септальная границы миокарда ЛЖ с последующим вычислением объемов ЛЖ и миокарда по формуле Симпсона для 2 проекций. Последний умножается на удельный вес сердечной мышцы с получением массы миокарда ЛЖ (в данном случае 143 грамма).

Анализ региональной функции ЛЖ и диссинхронии

Наряду с точной неинвазивной оценкой глобальной функции ЛЖ крайне важен достоверный анализ региональной функции ЛЖ, особенно в контексте пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и потенциальным наличием диссинхронии ЛЖ. Несколько методов ЭхоКГ, включая тканевую доплер-ЭхоКГ, показали возможность определения внутрижелудочковой диссинхронии, и эти методы используются при отборе пациентов для сердечной ресинхронизационной терапии (СРТ). 3Д ЭхоКГ в реальном времени является многообещающим точным и воспроизводимым инструментом для выявления и количественного анализа выраженности внутрижелудочковой диссинхронии. Она предоставляет возможность отбора пациентов, у которых положительный результат лечения будет более опре-

деленным, а также предсказать обратное ремоделирование ЛЖ [14]. С этой целью используется «слепок» ЛЖ, полученный из полного 3Д набора данных, в котором идентифицируются некоторые анатомические ориентиры, и затем он автоматически делится на 18 сегментов в соответствии с рекомендациями АОЭ. Далее вычисляется относительный центр тяжести каждого «слепок» с последующим расчетом объема каждого сегмента. Любой из этих сегментарных объемов имеет пирамидальную форму, объем такой пирамиды определяется для всякого «слепок»/набора данных в каждой фазе сердечного цикла. В результате достигается ряд данных, характеризующих изменение объема каждого сегмента в систолу и диастолу (рисунок 5 А, Б, В).

В желудочке с синхронным сокращением всех сегментов можно ожидать, что минимальный объем в любом из них будет достигнут в почти одно и то же

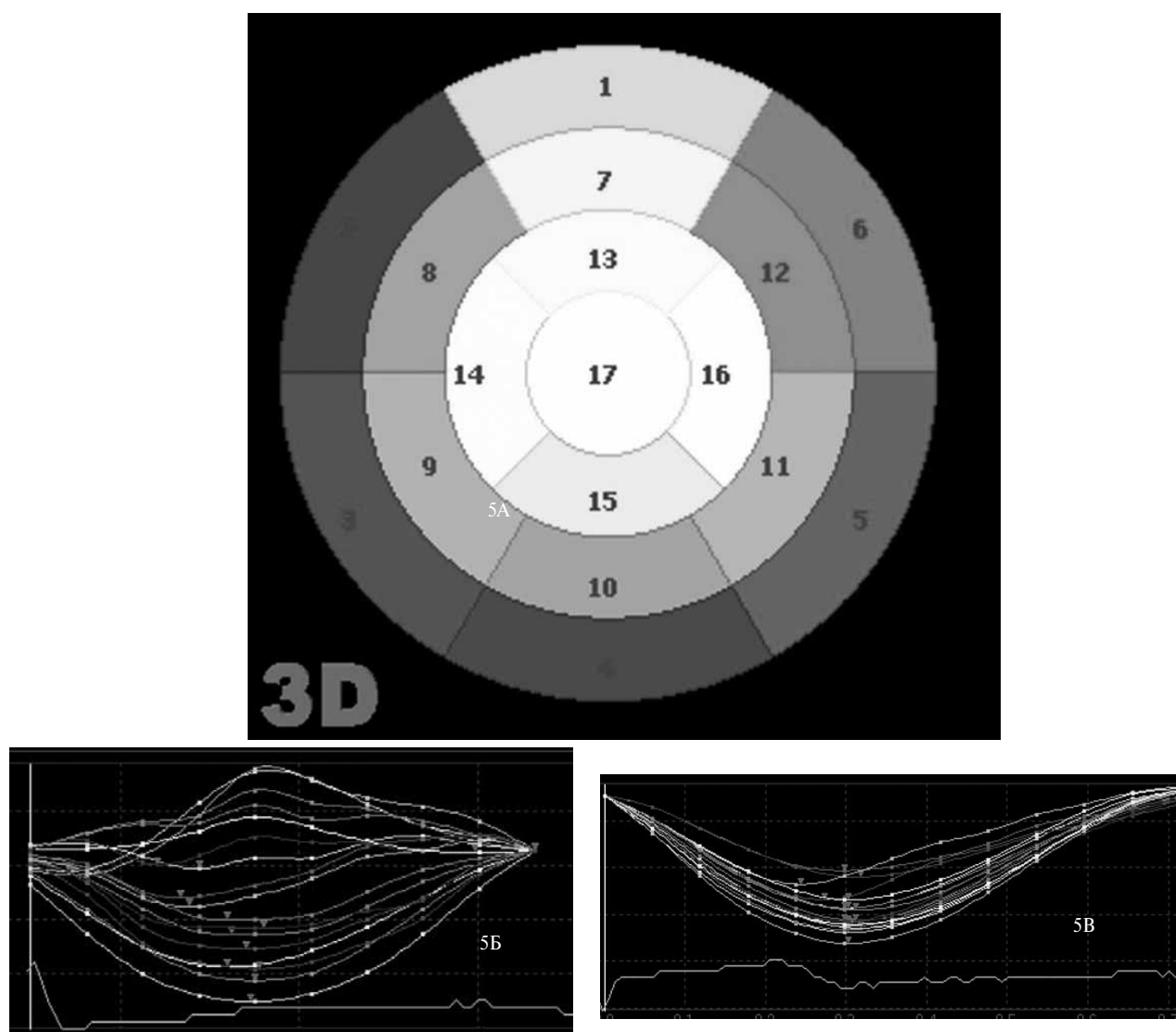


Рис. 5 Сегментарные объемы ЛЖ в зависимости от фазы сердечного цикла у пациента с бивентрикулярным кардиостимулятором в отключенном режиме (5 Б). Те же кривые сегментарных объемов после активизации режима стимуляции (5 В). В первом случае заметно, что каждый из 18 сегментов ЛЖ (5 А) достигает минимального объема в различное время в пределах сердечного цикла, что указывает на наличие выраженной внутрижелудочковой диссинхронии. Однако после включения бивентрикулярной стимуляции кривые сегментарных объемов ЛЖ выравниваются во времени, указывая на более синхронное сокращение всех сегментов.

время, тогда как при наличии диссинхронии сокращения желудочка будет определяться дисперсия во времени наступления минимального объема для каждого из 18 сегментов. Степень дисперсии может быть вычислена путем измерения стандартного отклонения времени достижения минимального объема и затем скорректирована по интервалу R-R. Такой подход позволяет получить индекс систолической диссинхронии (ИСД), который может использоваться с целью количественного определения степени нарушения функции ЛЖ во всех сегментах, тогда как такие методики В-режима, как тканевая доплер-ЭхоКГ, дают возможность одновременного сравнения сегментов только в пределах сканируемой плоскости. Показано, что существует умеренная корреляция между некоторыми показателями тканевой доплер-ЭхоКГ и 3Д ИСД у пациентов с

сохранной и сниженной функцией ЛЖ. Тем не менее, показатели тканевой доплер-ЭхоКГ в настоящее время рассматривают как «золотой стандарт» при оценке степени диссинхронии, поэтому необходимо дальнейшее изучение возможностей 3Д ЭхоКГ в данном направлении.

Теоретически можно было бы ожидать, что положительный эффект от СРТ будет более значительным у больных с признаками выраженной диссинхронии, тогда как пациенты с низким ИСД и относительно синхронной работой ЛЖ не нуждаются в ресинхронизации. ИСД у больных с СН, в основном, не зависит от этиологии дисфункций ЛЖ, более того, продемонстрирована его обратная корреляция с ФВ, т.е. пациенты с более высоким ИСД имеют более низкую сократительную функцию ЛЖ. Однако большего интереса заслуживает факт,

Таблица 1

Трехмерная ЭхоКГ для анализа диссинхронии ЛЖ

- Позволяет проводить сравнение времени максимального сокращения всех сегментов ЛЖ
- Измерение региональных объемов обеспечивает оценку всех векторов движения ЛЖ
- Превосходное пространственное решение
- Быстрое получение и анализ
- ИСД является простым, интуитивным, воспроизводимым и прогностически важным параметром при отборе на ресинхронизационную терапию
- Графическое «параметрическое» отображение диссинхронных сегментов ЛЖ является указанием на предпочтительную локализацию ЛЖ электрода

Таблица 2

Возможности трехмерной ЭхоКГ при оценке состояния ЛЖ

- Определение морфологии и функции ЛЖ является основной задачей при проведении ЭхоКГ
- Исследование М-режима и двухмерная ЭхоКГ предполагают неправильные геометрические допущения о форме ЛЖ, обладают низкой воспроизводимостью
- Трехмерная (3D) ЭхоКГ не имеет никаких геометрических искажений, показывает истинную форму ЛЖ
- 3D ЭхоКГ определяет границу эндокарда в 700 точках
- 3D ЭхоКГ имеет превосходную корреляцию с МРТ при определении объема, массы и ФВ ЛЖ
- Воспроизводимость 3D ЭхоКГ сопоставима с МРТ

что отношение между ИСД и ФВ сохраняется независимо от продолжительности комплекса QRS. Это означает, что существуют пациенты с СН, низкой ФВ ЛЖ, узким комплексом QRS и наличием диссинхронии согласно результатам 3D ЭхоКГ. Они могут составлять новую группу больных для проведения бивентрикулярной стимуляции, которым в настоящее время отказывают в этом виде лечения, потому что они имеют нормальную или незначительно увеличенную продолжительность QRS. Другие ЭхоКГ методы оценки диссинхронии ЛЖ также продемонстрировали, что механическая диссинхрония может наблюдаться при нормальной продолжительности QRS. Таким образом, остается открытым вопрос, какой из ЭхоКГ методов будет более эффективен в идентификации пациентов с положительным результатом от СРТ.

С другой стороны, можно выделить группу пациентов, удовлетворяющих текущим критериям для проведения СРТ, которые имеют низкую ФВ и широкий комплекс QRS; однако, у этих пациентов отсутствуют признаки выраженной диссинхронии ЛЖ, и ИСД у них низкий. Эта группа может составлять до 20-30% пациентов, не реагирующих на СРТ.

Продолжительность анализа на наличие и выраженность диссинхронии с использованием автоматического программного обеспечения ~ 5 минут, что позволяет считать этот метод удобным и пригодным для отбора пациентов на СРТ и оценки результатов процедуры. Однако интервал в 5 минут слишком велик для оптимизации работы кардиостимулятора, когда необходимо выполнение множества измерений для выявления наиболее благоприятного режима стимуляции. Возможно, будущие версии программного обеспечения позволят выполнять быстрое вычисление ИСД в реальном времени после каждого изменения параметров работы кардиостимулятора. При этом цель оптимизации СРТ сос-

тояла бы в том, чтобы достигнуть самого низкого индекса внутрижелудочковой диссинхронии.

Также возможно параметрическое представление данных в виде «бычьего глаза» [25]. Эта технология основана на определении степени регионального сокращения в 700-800 точках по эндокардиальной поверхности ЛЖ в трехмерном наборе данных в отличие от 18 стандартных сегментов. В дальнейшем используется цветовое кодирование для визуального отображения сегментов, сокращающихся в последнюю очередь, что может использоваться электрофизиологами для выбора оптимального положения электродов для стимуляции ЛЖ. Параметрические изображения могут быть сопоставлены с ангиографической анатомией коронарного синуса для более точного позиционирования электрода.

Использование 3D ЭхоКГ для оценки состояния пациентов, направляемых на СРТ, находится все еще на ранней стадии. Однако предварительные данные позволяют предположить, что она может стать мощным и удобным инструментом для выявления, количественной оценки и визуального представления диссинхронии сердечной деятельности. 3D анализ диссинхронии ЛЖ поможет определить группу больных с СН, у которых будет или не будет эффект от проведения СРТ (таблица 1). Она имеет потенциал определять оптимальную локализацию ЛЖ электрода, который используют в лабораториях электрофизиологии, может также оптимизировать параметры кардиостимулятора. Однако, вероятно, наиболее привлекательной особенностью этого метода в данном контексте является то, что он обладает интуитивным и понятным графическим отображением состояния сердца, понятным кардиологам и электрофизиологам, занимающимся отбором пациентов на СРТ.

Получение полного набора данных при 3D сканировании, как указано выше, занимает несколько секунд и может быть выполнено даже у

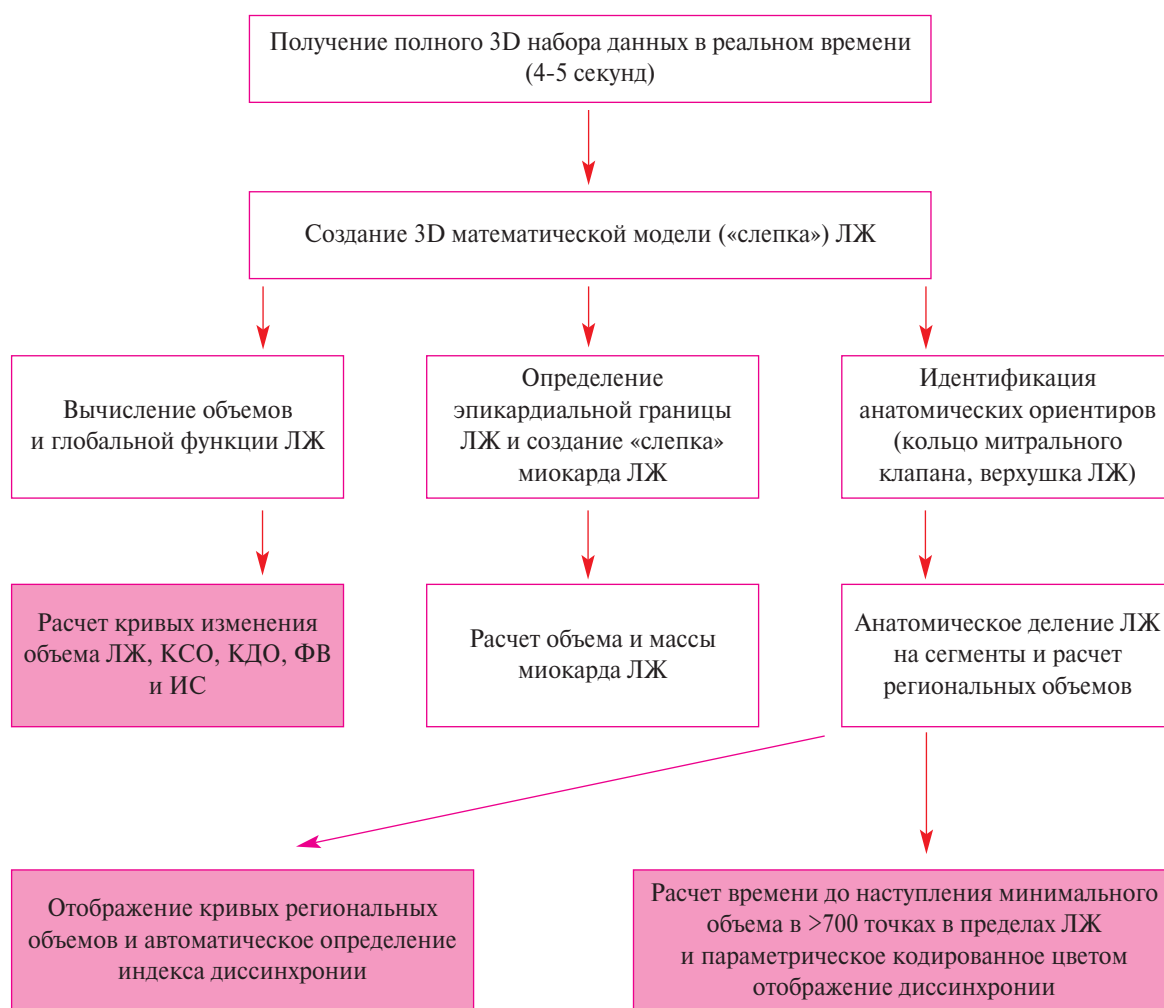


Рис. 6 Стадии получения 3D набора данных и анализа ЛЖ.

постели больного (рисунок 6). Последующее создание математической модели ЛЖ позволяет вычислять все стандартные параметры его анатомии и функции. Из того же самого набора данных могут быть получены более подробные характеристики региональной функции и синхронности работы ЛЖ.

Заключение

Достижения в технологиях получения ультразвуковых изображений и программном обеспечении по их обработке позволили 3Д ЭхоКГ стать из трудоемкого и сложного метода исследования простым, удобным и клинически применимым способом, который может дать достоверные ответы на основной вопрос, касающийся применения всех визуализирующих процедур для обследования в кардио-

логии состояния функции ЛЖ (таблица 2). Несомненными приоритетами такой технологии служат возможность и большие перспективы ее использования в кардиохирургии. Новые области ее применения включают детальную визуализацию врожденных пороков сердца [12,26], достоверную оценку состояния клапанного аппарата и внутрисердечной гемодинамики при приобретенных пороках сердца [11,23], обнаружение опухолей сердца и внутрисердечных образований [24].

3Д визуализация сердца, по-видимому, станет стандартной процедурой на всех новых ЭхоКГ системах. В будущем УЗИ сердца без применения 3Д режима для анализа глобальной и региональной функции ЛЖ будет также нецелесообразно, как выполнение стандартной двухмерной ЭхоКГ без использования доплеровского сканирования.

Литература

1. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Кулямин А.И. и др. Первый опыт применения трехмерной эхокардиографии в кардиохирургической клинике. Груд и серд-сосуд хир 2000; 1: 46-50.
2. Бокерия Л.А., Машина Т.В., Голухова Е.З. Трехмерная эхокардиография. Москва, НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2002; 90 с.
3. Саидова М.А., Рогоза А.Н., Беленков Ю.Н. Первый опыт применения «живой» трехмерной эхокардиографии в России. Кардиология 2004; 5: 100-4.
4. Саидова М.А., Стукалова О.В., Сеницын В.Е. и др. Трехмерная эхокардиография в оценке массы миокарда левого желудочка: сопоставление с результатами одно-, двухмерной эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии. Тер архив 2005; 1: 11-4.
5. Bu L, Munns S, Zhang H, et al. Rapid full volume data acquisition by real-time 3-dimensional echocardiography for assessment of left ventricular indexes in children: a validation study compared with magnetic resonance imaging. J Am Soc Echocardiogr 2005; 18: 299-305.
6. Corsi C, Borsari M, Consegna F, et al. Left ventricular endocardial surface detection based on real-time 3D echocardiographic data. Eur J Ultrasound 2001; 13: 41-51.
7. Fei HW, Wang XF, Xie MX, et al. Validation of real-time three-dimensional echocardiography for quantifying left and right ventricular volumes: an experimental study. Chin Med J (Engl) 2004; 117: 695-9.
8. Gopal AS, Schnellbaecher MJ, Shen Z, et al. Freehand three-dimensional echocardiography for determination of left ventricular volume and mass in patients with abnormal ventricles: comparison with magnetic resonance imaging. J Am Soc Echocardiogr 1997; 10: 853-61.
9. Gottdiener JS, Livengood SV, Meyer PS, et al. Should echocardiography be used to assess effects of antihypertensive therapy? Test-retest reliability of echocardiography for measurement of left ventricular mass and function. JACC 1995; 25: 424-30.
10. Gutierrez-Chico JL, Zamorano JL, Perez de Isla L, et al. Comparison of left ventricular volumes and ejection fractions measured by three-dimensional echocardiography versus by two-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance in patients with various cardiomyopathies. Am J Cardiol 2005; 95: 809-13.
11. Haugen BO, Berg S, Brecke KM, et al. Blood flow velocity profiles in the aortic annulus: a 3-dimensional freehand color flow Doppler imaging study. J Am Soc Echocardiogr 2002; 15: 328-33.
12. Hofmann T, Franzen O, Koschik DH, et al. Three-dimensional color Doppler echocardiography for assessing shunt volume in atrial septal defects. J Am Soc Echocardiogr 2004; 17: 1173-8.
13. Jenkins C, Bricknell K, Hanekom L, et al. Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography. JACC 2004; 44: 878-86.
14. Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, et al. Real-time three-dimensional echocardiography. A novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. Circulation 2005; 112: 992-1000.
15. Kawai J, Tanabe K, Morioka S, Shiotani H. Rapid freehand scanning three-dimensional echocardiography: accurate measurement of left ventricular volumes and ejection fraction compared with quantitative gated scintigraphy. J Am Soc Echocardiogr 2003; 16: 110-5.
16. Kuhl HP, Schreckenber M, Rulands D, et al. High-resolution transthoracic real-time three-dimensional echocardiography: quantitation of cardiac volumes and function using semi-automatic border detection and comparison with cardiac magnetic resonance imaging. JACC 2004; 43: 2083-90.
17. Mannearts HFJ, Van Der Heide JA, Kamp O, et al. Early identification of left ventricular remodelling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography. Eur Heart J 2004; 28: 680.
18. Mor-Avi V, Sugeng L, Weinart L, et al. Fast measurement of left ventricular mass with real-time three-dimensional echocardiography: comparison with magnetic resonance imaging. Circulation 2004; 110: 1814-8.
19. Myerson SG, Montgomery HE, World MJ, et al. Left ventricular mass: reliability of M-mode and 2-dimensional echocardiographic formulas. Hypertension 2002; 40: 673-8.
20. Rusk RA, Mori Y, Davies CH, et al. Comparison of ventricular volume and mass measurements from B- and C-scan images with the use of real-time 3-dimensional echocardiography: studies in an in vitro model. J Am Soc Echocardiogr 2000; 13: 910-7.
21. Schindera ST, Mehwal PS, Sahn DJ, et al. Accuracy of real-time three-dimensional echocardiography for quantifying right ventricular volume. J Ultrasound Med 2002; 21: 1069-75.
22. Schmidt S, Ohazama C, Agyeman K, et al. Real-time three-dimensional echocardiography for the measurement of left ventricular volumes. Am J Cardiol 1999; 84: 1434-9.
23. Tsujino H, Jones M, Shiota T, et al. Impact of temporal resolution on flow quantification by real-time 3D color Doppler echocardiography: numerical modeling and animal validation study. Comput Cardiol 2000; 27: 761-4.
24. Weissman NJ, Asch FM, Panza JA. Real-time 3D echocardiography in evaluation of intracardiac masses. Jap J Echocardiography 2006; 23: 218-24.
25. Wisch PJ, Hockins PR, Muran C, et al. Developments in cardiovascular ultrasound: signal processing and instrumentation. Med Biol Eng Comput 2005; 35: 561-9.
26. Zavad DA, Crawford FA Jr, Chessa KS, Shirali GS. Real-time three-dimensional echocardiography for evaluation of patients with congenital heart defects. Portuguese J Ped Cardiol 2006; 3: 22-8.
27. Zeidan Z, Erbel R, Barkhausen J, et al. Analysis of global systolic and diastolic left ventricular performance using volume-time curves by real-time three-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2003; 16: 29-37.

Поступила 05/04-2006

Эмоции и сердце

Г.В. Погосова, И.Е. Колтунов, Ю.С. Белова, Н.В. Сказин

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

Emotions and the heart

G.V. Pogosova, I.E. Koltunov, Yu.S. Belova, N.V. Skazin

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

Статья посвящена проблемам диагностики и лечения наиболее часто встречающихся у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями психопатологических состояний. Рассматривается клиническая, прогностическая и социальная значимость этих состояний в кардиологическом континууме. Статья анонсирует издание в одном из ближайших номеров журнала Методического пособия для врачей по обсуждаемой проблеме.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, стресс, тревога, депрессия, психопатологические состояния.

The article is devoted to most frequent psychopathological states in cardiac patients. Clinical, prognostic, and social role of these problems is considered in the cardiac continuum context. The forthcoming journal publication of the relevant clinical recommendations is announced.

Key words: Cardiovascular disease, stress, anxiety, depression, psychopathological states.

О тесной взаимосвязи душевного и телесного здоровья человека известно еще со времен Авиценны. В 1910г В.П. Образцов и Н.Д. Стражеско, описывая несколько случаев инфаркта миокарда, подчеркнули, что у всех больных следует отметить резкое, внезапное начало болезни, а непосредственным поводом, вызвавшим тяжелое состояние, были в одном случае подъем на высокую лестницу, в другом — неприятный разговор, в третьем — душевное волнение при азартной карточной игре [1]. С тех пор опубликовано большое число научных работ, в которых изучалась взаимосвязь эмоций, стрессов и патологии сердца, психических и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Эта взаимосвязь представлялась очевидной, особенно с позиций доказательной медицины, далеко не всем исследователям. Считалось, что стрессы и стресс-индуцированные состояния, хотя и могут способствовать манифестации сердечного заболевания, но не являются независимыми факторами риска (ФР) ССЗ.

В последние годы ситуация изменилась. Сегодня стресс (в англоязычной литературе дистресс) и депрессия оцениваются как независимые ФР развития ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) [2-5]. Более того, депрессия является мощным прогностическим фактором, определяющим выживаемость больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), другие острые коронарные синдромы (ОКС), операции на сосудах сердца, мозговые инсульты (МИ) [6-8].

Показано, что расстройства эмоциональной сферы в значительной мере отягощают клиническое течение ССЗ, являются одной из ведущих причин низкой приверженности больных медикаментозному лечению и выполнению немедикаментозных рекомендаций по вторичной профилактике заболеваний [9-11].

Расстройства психической сферы распространены в гораздо большей мере, чем это принято считать. Особенно если речь идет не о тяжелой психической патологии, а о пограничных, стертых, маскированных формах психопатологических расстройств (ПР), в первую очередь аффективного спектра. Среди них наиболее распространены тревожные, депрессивные, смешанные состояния. Именно эти ПР чаще всего встречаются в общемедицинской сети здравоохранения, в практике участкового врача (врача общей практики), терапевта, кардиолога.

В настоящее время самое крупное, международное, эпидемиологическое исследование по изучению частоты ПР в общемедицинской практике было проведено Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) в конце 80-х годов. Оно называлось Psychological Disorders in Primary Care и проводилось в 18 странах Америки, Европы и Азии. Согласно результатам этого исследования различные ПР наблюдаются у каждого четвертого (24%) пациента общемедицинской сети здравоохранения, расстройства депрессивного спектра присутствуют у каждого пятого (21%) пациента. Из расстройств депрессивного спектра чаще всего отмечаются собственно депрес-

сивные (ДР) (10,4%) и тревожные (ТР) (10%) расстройства. Показатели распространенности ПР значительно варьировали в зависимости от страны и колебались от 20% в Китае до 50% в Чили [12].

В дальнейшем был проведен целый ряд исследований, подтвердивших высокую распространенность расстройств депрессивного спектра в общемедицинской практике, намного превышающую частоту этих расстройств в популяции. Стало очевидным, депрессия и тесно ассоциированные с ней состояния вышли за рамки психиатрии и являются не сугубо психиатрической, а общемедицинской и в определенной степени общественной проблемой. 2001г был объявлен ВОЗ годом психического здоровья и проведен под девизом «Психическое здоровье: новое понимание, новая надежда». Такое внимание к вопросам психического здоровья неслучайно. Оно связано с тем, что ДР являются одной из ведущих причин инвалидизации больных. По оценкам ВОЗ депрессия к 2020г будет второй по значимости причиной инвалидизации и смертности населения Земли, уступающей первенство только ИБС [13].

Два крупных эпидемиологических исследования КОМПАС (Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в практике врачей общесоматического профиля) и КООРДИНАТА (Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных Артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца), выполненных в России в 2001-2004гг с общим числом > 12 тыс. включенных больных общемедицинской сети здравоохранения, показали, что симптомы депрессии и тревоги присутствуют примерно у половины больных артериальной гипертонией (АГ), ИБС и с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а выраженная симптоматика, с высокой степенью вероятности свидетельствующая о наличии клинически значимых тревоги и депрессии, имеет место почти у каждого третьего больного: 28% – при АГ, 31% – при ИБС, 38% – при ХСН [14,15]. Особенно часто ПР отмечаются после перенесенных ИМ, МИ, операции аортокоронарного шунтирования (АКШ), а также при СН.

Взаимосвязь ПР и ССЗ носит реципрокный характер. С одной стороны стресс-индуцированные состояния и депрессия способствуют развитию ССЗ, с другой, ПР могут развиваться вторично как реакция личности на серьезное соматическое заболевание. Согласно данным отечественных и зарубежных клинических исследований распространенность депрессии, соответствующей критериям МКБ-10, среди больных ИБС составляет приблизительно 15-18%, т.е. примерно каждый пятый пациент ИБС страдает депрессией. Еще в большей мере это характерно для больных, перенесших ИМ и операцию АКШ. Распространенность «большой» депрессии среди этой категории больных достигает 30% [10,11].

Наличие депрессии у больных ИБС не только отягощает их клиническое состояние и затрудняет ре-

абилитацию, но и сокращает продолжительность жизни больных. Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что депрессия повышает риск коронарных катастроф и коронарной смерти как у здоровых людей, так и у больных ИБС. Уровень смертности у больных, перенесших ИМ и страдающих депрессией, в 3-6 раз выше, чем у лиц, перенесших ИМ и не имеющих признаков депрессии [9]. Значимость депрессии в качестве предиктора коронарной смерти носит более акцентированный характер у больных с аритмиями, а также у больных ИБС > 60 лет. Отрицательное влияние на прогноз оказывает даже маловыраженная депрессивная и смешанная тревожно-депрессивная симптоматика.

Какие пациенты общемедицинской сети здравоохранения чаще других страдают психопатологическими состояниями (ПС)? Это, прежде всего, женщины. В многочисленных исследованиях выявлена закономерность, согласно которой женщины страдают тревогой и депрессией в 2 и более раз чаще, чем мужчины. Связано это с особенностями нейроэндокринной системы женщины, обеспечивающей регуляцию менструальной и детородной функций. Хорошо известно повышение вероятности возникновения психоэмоциональных расстройств в критические периоды в жизни женщины – во время беременности, родов, послеродового периода, климактерического периода. Значительные колебания настроения возникают также в связи с менструальным циклом. Некоторые специалисты полагают, что более высокие показатели распространенности депрессивных расстройств у женщин связаны с тем, что женщины чаще обращаются за медицинской помощью и охотнее говорят с врачом о своих проблемах, в т.ч. эмоциональных. Мужчины реже пользуются ресурсами здравоохранения и пытаются решать свои психоэмоциональные проблемы самостоятельно. При этом они, как правило, выбирают наиболее бесперспективный путь решения – пытаются «расслабиться» при помощи алкоголя, различных психотропных, а нередко и наркотических препаратов. Некоторые стараются улучшить настроение и поднять жизненный тонус, увлекаясь азартными играми или экстремальными видами спорта. В отчете ВОЗ о психическом здоровье населения планеты за 2001г отмечена тесная взаимосвязь ДР с наркотической и алкогольной зависимостью.

Частота ПС увеличивается с возрастом. Пожилой возраст сам по себе ассоциируется с ухудшением соматического состояния человека, сужением социального функционирования, снижением или потерей трудоспособности, что, несомненно, отражается на психологическом статусе. Выявляемая в последние годы высокая распространенность депрессивных (тревно-депрессивных) состояний в развитых странах Запада в значительной мере связана с увеличением средней продолжительности жизни населения этих стран. ПР гораздо чаще встречаются у пенсионеров, неработающих лиц, инвалидов (наиболее часто у инвалидов I группы).

Еще один фактор, тесно связанный с ПС — пережитые стрессы. Установлено, что высокий уровень хронического, психоэмоционального стресса и пережитые острые стрессы высоко ассоциированы с ТР и ДР. Если раньше психологическая дезадаптация и ПР рассматривались как типичные для руководителей, лиц с высоким образовательным цензом, то исследования последних десятилетий свидетельствуют, что им наиболее подвержены лица с низкими уровнями образования и дохода.

Несмотря на высокую распространенность ПС, как в общемедицинской, так и кардиологической практике, они в большинстве случаев остаются нераспознанными, не лечатся и становятся причиной многократных обращений пациентов в лечебные учреждения, к врачам разных специальностей, все новых и новых обследований, частых госпитализаций. Такая ситуация имеет место во многих странах, в т.ч. европейских, но в наибольшей степени характерна для России. По данным исследования КОМПАС расстройства депрессивного спектра до включения в исследование были диагностированы в общемедицинской сети лишь у 5% из числа больных, которые по данным психометрической шкалы с высокой степенью вероятности этими расстройствами страдали [14]. Показательно, что больные с недиагностированными ПС принимали в течение года до включения в исследование различные психотропные средства, чаще препараты растительного происхождения и транквилизаторы.

Важно отметить, что больные ССЗ с коморбидными ПС — это наиболее «трудные» пациенты участковых врачей, врачей общей практики, кардиологов. Лечение этих больных сопряжено для врача с большими сложностями. Обычно у таких больных имеет место «неэффективность» терапии, рекомендованной врачом по поводу ССЗ. На фоне лечения больные продолжают предъявлять большое число соматических жалоб, постепенно убеждая себя и нередко своего врача в тяжести или «рефрактерности» своего заболевания. Результатом становится, как правило, увеличение доз кардиотропных препаратов или добавление новых, что, впрочем, не повышает эффективность лечения. Таких больных часто направляют на дорогостоящие диагностические обследования, результаты которых лишь констатируют несоответствие тяжести клинической симптоматики и объективных данных.

Описанная ситуация обусловлена в первую очередь тем, что больные, как правило, не предъявляют собственно психопатологических, например депрессивных жалоб, таких как подавленное настроение и утрата интересов или чувства удовольствия. В клинической картине превалирует хронический болевой синдром (кардиалгия), а также различные нарушения сна, повышенная утомляемость и снижение активности, нарушение аппетита, изменение веса, снижение работоспособности, проблемы с концентрацией внимания, снижение полового влечения, панические

атаки или перманентные вегетативные расстройства. Данная симптоматика характерна для так называемой соматизированной или скрытой, маскированной депрессии.

Значительную роль в гиподиагностике ПС у кардиологических больных играет недостаточная информированность врачей общей практики относительно принципов диагностики и лечения расстройств психической сферы. Есть трудности и объективного плана. Психоэмоциональное состояние пациентов, их характерологические и поведенческие особенности гораздо труднее оценить или измерить, чем физические параметры, например уровень артериального давления или содержание холестерина в сыворотке крови. Тем не менее, своевременное выявление ПР врачами соматического профиля при наличии соответствующих знаний и навыков — задача вполне выполнимая.

Выявление ПР в значительной степени облегчается при использовании психометрических шкал и тестов, в т.ч. субъективных (на вопросы отвечает сам больной). Их применение позволяет минимизировать затраты времени врача на обследование, при этом интерпретация полученных результатов не требует специальных знаний. Наиболее известными среди субъективных психометрических шкал для скрининга депрессии являются Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Zigmond A, 1983) и Опросник депрессии Бека (Beck A, 1961). Многократное применение психометрических шкал позволяет изучить динамику состояния больных во времени и на фоне лечения.

Учитывая отрицательное влияние депрессии на прогноз, скрининг с целью выявления депрессии целесообразно проводить среди наиболее уязвимых категорий больных ИБС — больных нестабильной стенокардией, пациентов, перенесших ОКС, в т.ч. ИМ, а также больных, перенесших операцию АКШ.

Согласно современным оценкам до 50% людей в течение своей жизни имеют риск перенести одно расстройство в психической сфере и, по меньшей мере, 20% имели такое ПР в течение 1 года до включения в эпидемиологическое исследование. При такой распространенности очевидно, что основная тяжесть по выявлению, диагностике и лечению психоэмоциональных расстройств ложится не на психиатров, к которым обращается ограниченное число больных, а на врачей общей практики, терапевтов, кардиологов.

Врачи соматического профиля, особенно участковые терапевты, имеют преимущества в отношении диагностики ПР — они наблюдают пациента годами, знают обстоятельства его жизни, историю болезни и им легче заметить изменения в его состоянии, появление сопутствующей симптоматики, отличной от той, которая наблюдалась ранее. Необходимо учитывать сложившийся менталитет — нежелание большинства пациентов обращаться к психиатрам или наблюдаться в учреждениях психиатрического профиля.

Высокая распространенность расстройств депрессивного спектра в кардиологической и терапевтической практике, негативное влияние этих ПР на клиническое течение и прогноз ССЗ, показатели социального функционирования и качества жизни больных, а также уровни кардиальной и общей смертности ставят перед врачами общемедицинской сети здравоохранения новые задачи.

По данным за 2001г общее число врачей-психиатров в РФ составило 16596 человек [16]. Даже простое сопоставление числа врачей и количества больных с теми или иными признаками ПР, а это примерно 50% всех обращающихся в территориальные поликлиники, свидетельствует, что силами психиатров проблема помощи пациентам данной категории не может быть решена, тем более при сложившемся в нашем обществе менталитете в отношении психиатрии и стойком нежелании пациентов лечиться у психиатра. Необходимо учитывать, что даже явные проявления депрессии и других ПР очень редко осознаются пациентами как связанные с психикой, вот почему большинство пациентов считает себя соматическими больными и обращается не в специализированные учреждения, а к врачам терапевтических специальностей, чаще всего к участковым врачам в обычные территориальные поликлиники.

Принимая во внимание эти факты, а также наметившуюся в России тенденцию к расширению функций участковых врачей/врачей общей практики, становится очевидным, что именно врачи первичного звена должны будут сыграть приоритетную роль в своевременном выявлении и оказании надлежащей помощи больным с психоэмоциональными расстройствами. Такая практика принята во многих странах.

Литература

1. В.П., Стражеско Н.Д. К симптоматологии и диагностике тромбоза венечных артерий сердца. Москва «Издательство А.И. Мамонтова» 1910; 20 с.
2. Anda R, Williamson D, Jones D, et al. Depressed affect, hopelessness, and risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults. *Epidemiology* 1993; 4: 285-94.
3. Pratt LA, Ford DE, Crum RM, et al. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction: prospective data from Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 1996; 94: 3123-9.
4. Barefoot JC, Scholl M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996; 93: 1976-80.
5. Larson SL, Owens PL, Ford D, Eaton W. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke. Thirteen-year follow-up from the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Study. *Stroke* 2001; 32(9): 1979.
6. Wassertheil-Smoller S, Applegate WB, Berge K, et al. Change in depression as a precursor of cardiovascular events: SHEP Cooperative Research Group (Systolic Hypertension in Elderly). *Arch Intern Med* 1996; 156: 553-61.
7. Pfiffner D, Niederhauser HU, Maeder JP, et al. Psychosocial predictors of mortality following myocardial infarction: a seven-year follow-up study in 222 patients. *Eur Heart J* 2000; 21: 204.
8. Sorensen C, Brandes A, Thrane J, et al. Depression and acute coronary syndrome, prevalence and significance for survival. *Eur Heart J* 2000; 21: 212.
9. Погосова ГВ. Депрессия – новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. *Кардиология* 2002; 4: 86-91.
10. Краснов В.М. Психиатрические расстройства в общемедицинской практике. *РМЖ* 2002; 25(144): 1187-91.
11. Смулевич А.Б. Депрессии в общемедицинской практике. Москва 2000.
12. Ustun TB, Sartorius N. *Mental Illness in General Health Care: An International Study*. Chichester 1995.
13. Brundtland GH. Mental health in the 21st century. *Bulletin of the World Health Organization* 2000; 78: 411.
14. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Деев А.Д. Депрессивные расстройства в общемедицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. *Кардиология* 2005; 8: 38-44.
15. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): первые результаты многоцентрового исследования. *Кардиология* 2005; 11: 4-11.
16. Гурович И.Я. Психическое здоровье населения и психиатрическая помощь в России. *Псих психофармакотерапия* 2001; Приложение 1: 3-6.

Поступила 16/11-2006

Методы диагностики абдоминального ожирения в клинической практике

Е.Н. Воробьева, И.В. Осипова, Н.Г. Веселовская, Н.И. Мордвинова*, Р.И. Воробьев

Алтайский государственный медицинский университет, *Алтайский краевой кардиологический диспансер. Барнаул, Россия

Abdominal obesity diagnostics in clinical practice

E.N. Vorobyeva, I.V. Osipova, N.G. Veselovskaya, N.I. Mordvinova*, R.I. Vorobyev

Altay State Medical University, *Altay Region Cardiology Dispanser. Barnaul, Russia

По данным ВОЗ в мире насчитывается около 2 млрд. больных с ожирением. Распространенность ожирения увеличивается в развитых странах и имеет тенденцию к распространению в менее развитых регионах. В ряде научных работ доказано, что абдоминальное ожирение (АО), а не общее в виде увеличенного ИМТ, связано с повышенным риском сердечно-сосудистой патологии. АО оценивается с помощью компьютерной томографии и измерением антропометрических показателей: окружность талии, окружность талии / окружность бедер, сагиттальный абдоминальный диаметр (САД). САД показал высокую взаимосвязь с коронарным риском и диагностическую ценность в определении инсулинорезистентности, поэтому может быть использован для выявления групп высокого риска развития сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца у лиц с ожирением.

Ключевые слова: ожирение, абдоминальное ожирение, сагиттальный диаметр, сердечно-сосудистые заболевания, коронарный риск.

According to the WHO, there are 2 billion of obese people worldwide. Obesity prevalence is increasing in developed countries, and also tends to increase in developing regions. Some researchers have demonstrated that abdominal obesity (AO), and not general obesity with increased body mass index (BMI), is associated with raised cardiovascular risk. AO is diagnosed by computed tomography and anthropometry: measurement of waist circumference, waist/hips circumference ratio, sagittal abdominal diameter (SAD). SAD is linked to coronary risk and insulin resistance; therefore, is can be used for identifying obese patients with high risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease.

Key words: Obesity, abdominal obesity, sagittal diameter, cardiovascular disease, coronary risk.

Ожирение является хроническим, полиэтиологическим заболеванием, связанным с влиянием ряда генетических и неврологических факторов, изменением функций эндокринной системы, стилем жизни и пищевыми привычками пациента. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире насчитывается около 2 млрд. больных с избыточной массой тела (МТ), и эта цифра неуклонно растет, в связи с чем, ожирение рассматривают как эпидемию XXI века [27].

В России ~ 30% лиц трудоспособного возраста страдают ожирением, а 25% имеют избыточную МТ [36]. В США ~ 300 тыс. смертельных случаев каждый год связано с ожирением и 117 млрд. долларов

прямых и косвенных затрат здравоохранения идет на борьбу с ним [1]. Распространенность избыточного веса и ожирения увеличивается быстро по всей стране и в 2004г приблизилась к 65% взрослого населения. При сравнении периода 1976-1980гг с периодом 1999-2000гг — распространенность среди населения избыточной МТ увеличилась на 40% — от 46% до 64,5%, а распространенность ожирения с индексом МТ (ИМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$ повысилась на 110% — от 14,5% до 30,5% [7].

Патогенетически избыточная МТ и ожирение формируются из взаимодействия многих факторов, включая генетические, метаболические, поведенческие и экологические. Скорость, с которой увели-

чивается число лиц с ожирением, позволяет предположить, что поведенческие — увеличение потребления энергии в сочетании с ее низким расходом, и экологические факторы способствуют развитию эпидемии. Ожирение не только снижает качество жизни (КЖ) человека, вызывает социальную дезадаптацию, но и приводит к ряду серьезных проблем со здоровьем. Проведено множество исследований, доказывающих связь ожирения с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2 типа (СД-2) [11], онкологической патологии, желчнокаменной болезни [6], поражений опорно-двигательного аппарата, а также синдрома ночного апноэ, осложнений беременности, депрессии.

АО и сердечно-сосудистый риск

Четкая связь между ожирением и развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО) была установлена по результатам Фремингемского исследования [9]. Эпидемиологические исследования, проводимые в последние 15 лет, показали, что центральное — абдоминальное ожирение (АО), а не общее ожирение в виде увеличенного ИМТ, связано с высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений [23]. Впервые понятие андронное ожирение или АО было описано в 1947г французским ученым Vague J [34]. После этого в ряде научных работ была доказана связь АО с метаболическими нарушениями и коронарным риском. Наличие висцерального ожирения является независимым фактором риска (ФР) ССЗ, СД, а наличие ожирения у больных ИБС способствует ее прогрессированию и повышению смертности [9].

У тучных людей с накоплением жировой ткани в области живота определяются высокие содержание триглицеридов (ТГ), низкие концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) [19,32]. В 1998г было проведено исследование [20], свидетельствующее, что наличие гиперинсулинемии (ГИ) натощак, повышение аполипротеина В (апоВ) и увеличение ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) у мужчин с висцеральным ожирением увеличивает риск развития ИБС в 20 раз в течение 5 лет. Таким образом, атерогенный метаболический профиль пациентов с АО значительно повышает риск развития ИБС. В ряде исследований продемонстрировано: лица с висцеральным ожирением имеют высокий уровень гликемии и инсулинемии после перорального приема глюкозы и составляют группу высокого риска развития СД [25].

Увеличение окружности талии (ОТ) и уровня ТГ крови согласно результатам исследования EWET (Enlarged Waist Combined With Elevated Triglycerides) у женщин в менопаузе является более выраженным прогностическим признаком развития ССЗ и смертности, чем наличие кальцификации аорты и метаболического синдрома (МС) по определению

АТР III; у них фатальный риск кардиоваскулярных событий был выше в 4,7 раз, тогда как у имеющих МС в 3,2 раза [33].

В другом исследовании была показана взаимосвязь ОТ и ИМТ с биомаркерами коронарного риска — ТГ, апо, ХС ЛНП, сахаром крови, лептином, инсулином, у женщин в пременопаузе. Женщины с ОТ > 88 см имели более высокую концентрацию лептина в крови, более высокие цифры артериального давления (АД), ТГ и апо. При этом ОТ является более сильным маркером коронарного риска и в большей степени коррелирует с биомаркерами ССЗ, чем ИМТ [22].

Патогенетическая взаимосвязь АО с метаболическими нарушениями (МН)

Жировая ткань является секреторным органом, вырабатывающим биологически активные вещества: адипоцитокينات, фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, лептин, адипонектин, резистин, которые могут вызвать метаболические изменения в организме и развитие МС. Висцеральная жировая ткань имеет высокую плотность кортикостероидных, андрогенных, β -адренергических рецепторов, богатую сеть капилляров. Именно висцеральная жировая ткань очень чувствительна к липолитической стимуляции и слабо реагирует на антилиполитический эффект инсулина. Повышенная липолитическая активность абдоминального жира приводит к образованию большого количества свободных жирных кислот (СЖК), а значит — ТГ, что стимулирует поступление липидов в печень и мышцы, тем самым увеличивая и поддерживая инсулинорезистентность (ИР) [8]. Существуют данные о влиянии ожирения на снижение чувствительности к инсулину, отмечено снижение количества рецепторов к инсулину на единицу поверхности клеточной мембраны при развитии ожирения.

Методы диагностики АО

С целью точного измерения относительного и абсолютного содержания висцерального жира проводят компьютерно-томографическое исследование (КТ), но высокая стоимость этого метода ограничивает его применение в широкой практике.

В настоящее время в эпидемиологических исследованиях, научных работах и практическом здравоохранении для оценки АО используют следующие показатели:

ОТ. Измерение ОТ проводится в положении стоя по средней точке расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. В Великобритании в 90-х годах проведено несколько исследований, показывающих, что увеличение ОТ от 90 см до 100 см сопровождается увеличением метаболических нарушений углеводного, липидного обменов и повышением артериального давления (АД) [10,17,18]. На основании этих иссле-

дований в 1998г ВОЗ предложила использовать в качестве критерия АО определение ОТ. Увеличение ОТ у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см расценивается как АО. Учитывая выраженную связь АО с риском развития ССЗ и СД в 2005г Ассоциация Диабетологов Америки предложила ужесточить критерии АО: у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см.

Индекс ОТ/окружность бедер (ОБ) (ОТ/ОБ). ОБ измеряется на уровне лобкового симфиза большого вертела. Индекс ОТ/ОБ у мужчин $> 0,90$ и у женщин $> 0,85$ свидетельствует о преобладании абдоминального жира в организме.

Сагиттальный абдоминальный диаметр (САД). Измеряется лежа на спине с согнутыми коленями с использованием кронциркуля (прибор, имеющий сходное строение с тазомером). Определяется расстояние, используя ножки кронциркуля, от позвоночного столба на уровне L5-L4 до пупка (рисунок 1). Маркером АО является показатель > 25 см вне зависимости от пола.

С 1988г за рубежом некоторые исследователи для оценки АО используют САД. Было показано, что САД наиболее точно из всех предложенных антропометрических методов отражает количество внутрибрюшного жира и высоко коррелирует с наиболее точным методом КТ [13]. Продemonстрировано, что ОТ и САД высоко коррелируют с объемом висцерального жира, измеренного КТ, и связаны с повышенными цифрами глюкозы, инсулина и ТГ натощак [26] (рисунок 2).

Позже были проведены исследования, сравнивающие антропометрические показатели АО с методом КТ; САД показал самую высокую корреляцию с КТ по сравнению с ОТ, ОТ/ОБ, ИМТ [19]. На протяжении 7 лет наблюдения выявили, что динамика ОТ у женщин была лучшим показателем изменения объема висцерального жира, чем ИМТ и индекс ОТ/ОБ, но в этой работе САД не был включен в методы оценки АО (рисунок 3).

В Chennai Urban Rural Epidemiology Study у 82 пациентов с СД-2 и 82 здоровых лиц ОТ и САД коррелировали с объемом висцерального жира, измеренного КТ; при этом больные СД-2 имели более высокие показатели АО, чем здоровые лица [3].

Несмотря на то, что САД для оценки АО широко не используется, есть данные, показывающие его связь с повышенным риском развития ССЗ [14,15,24,28]. В исследовании French / Swedish Renault / Volvo Heart Study на 1 тыс. мужчин в возрасте 45-50 лет за период 1993-1997гг показано, что величина САД/рост из всех антропометрических маркеров более всего коррелирует с величиной коронарного риска, используя Фремингемский стандарт [16].

В 1994г закончено Baltimore Longitudinal Study, продолжавшееся 17 лет; у 981 мужчины < 55 лет САД был предиктором смертности независимо от возраста, роста, ИМТ и других сердечно-сосудис-

тых ФР — курения, липидов сыворотки и АД [30]. Выявлена взаимосвязь повышенных показателей САД и внезапной коронарной смерти у 35 мужчин независимо от других ФР [15].

В 2004г опубликованы результаты Paris Prospective Study I, которое проводилось на протяжении 23 лет; в исследование были включены 7079 мужчин в возрасте 43-52 лет без коронарной болезни сердца [4]. Обнаружено, что риск внезапной смерти (ВС) прямо пропорционально связан с величиной САД. По сравнению с мужчинами с исходным САД < 25 см и нормальным весом, мужчины с САД > 25 см независимо от ИМТ (нормальные и увеличенные показатели) имели повышенный риск ВС в течение 10 лет наблюдения независимо от других сердечно-сосудистых ФР — АД, курения, уровня липидов крови. В этом исследовании уровень коронарных ФР был выше в группе с более высокими показателями САД (рисунок 4).

СД-2 был выявлен в 8,4% случаев у мужчин с самыми высокими показателями САД (25-35 см), в то время как в группе с самыми низкими величинами САД (12-19 см) СД-2 имел место в 2,7% случаев [4]. По-видимому, высокая распространенность СД-2 среди лиц с выраженным АО, оцененным с использованием САД, и нормальной МТ, связана с МИ, индуцируемыми висцеральной жировой тканью, которые могли вызвать ВС: повышенный уровень СЖК, ГИ, постпрандиальная гипергликемия, гиперурикемия и др.

АО является основным компонентом МС — предиктора развития ИБС и СД-2. Оценка АО — важное условие для выявления лиц с МН и своевременного назначения профилактических мероприятий. В исследовании здоровых мужчин с нормальным ИМТ, САД оказался лучшим антропометрическим предиктором неблагоприятного метаболического профиля независимо от ИМТ [28]. В Японии у мальчиков с ожирением САД служил лучшим маркером МН среди ОТ, ОТ/ОБ, ИМТ [2]. В исследовании SOS (Swedish Obese Subjects intervention study) САД из всех антропометрических параметров АО показал самую высокую корреляцию со всеми компонентами МС [31]. Наиболее вероятно, что выраженная прогностическая способность САД относительно ИР и его связь с коронарным риском, риском ВС вызвана более высокой точностью измерения по сравнению с другими антропометрическими параметрами.

САД как маркер ИР

ИР является важным фактором формирования ССЗ и СД-2 у лиц с ожирением. Оценка ИР возможна с помощью лабораторных тестов: определение уровней инсулина, проинсулина, С-пептида крови, эугликемического клэмп-теста, перорального или внутривенного теста толерантности к глюкозе (ТТГ), вычисления индексов ИР; однако все эти ме-

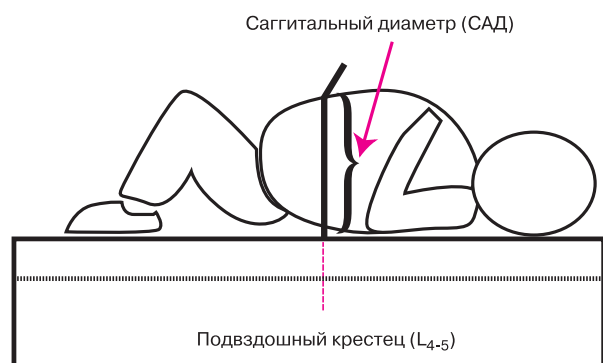


Рис. 1 Измерение сагиттального абдоминального диаметра.

тоды трудоемки, дорогостоящие и требуют специально обученного персонала, что, естественно, ограничивает их применение в реальной врачебной практике. Поэтому в настоящее время является актуальным определение простых маркеров ИР у лиц с ожирением. Степень выраженности висцерального ожирения, определяемая с помощью антропометрических показателей, является клиническим, неинвазивным методом диагностики ИР и ГИ [5].

В исследовании с участием 59 мужчин 35-65 лет с ожирением (ИМТ – в среднем 32,6 кг/м²). Измерялись антропометрические параметры и оценивалась ИР лабораторными тестами: эугликемический клэмп-тест, С-пептид, проинсулин, глюкоза крови натощак и пероральный ТТГ [29]. Обнаружено, что САД в сравнении с другими антропометрическими показателями (ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ) обладает самой высокой корреляцией со всеми лабораторными маркерами ИР. Каждое увеличение САД на 1 см соответствовало снижению чувствительности к инсулину на 0,75 мг/кг/мин (клэмп-тест) и среднему уменьшению действия инсулина на 18%. Таким образом, в этом исследовании САД показал себя как независимый предиктор ИР и ГИ у мужчин с ожирением. При этом индекс САД/рост (см) не имел более высоких показателей выявления ИР, чем САД отдельно.

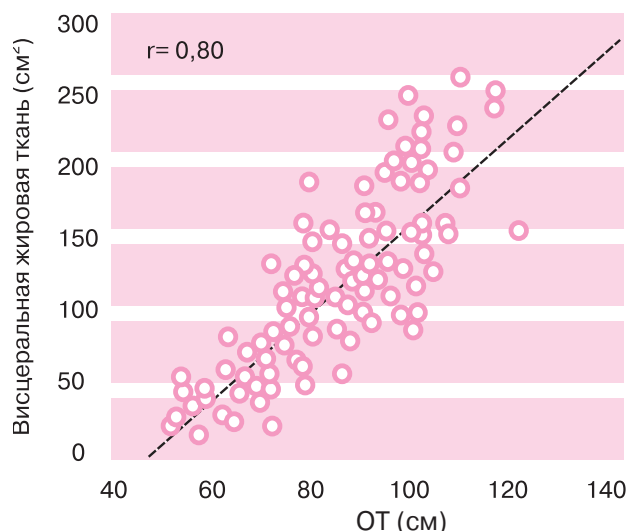


Рис. 3 Корреляция ОТ с объемом висцерального жира [19].

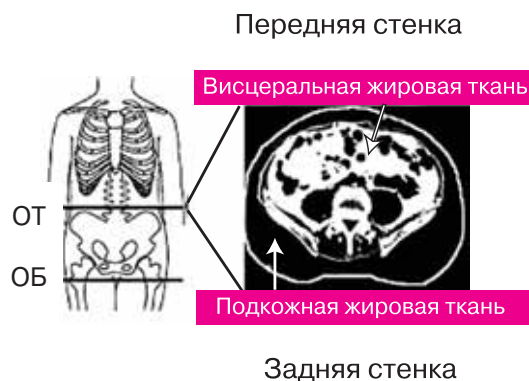


Рис. 2 Оценка АО измерением ОТ и САД [26].

В Китае, где ИР оценивали косвенно, путем определения индекса НОМА (Homeostasis Model Assessment), САД в определении ИР показал лучшие результаты, чем ОТ/ОБ, но был сопоставим с ОТ и ИМТ [12]. А среди лиц с нормальной МТ САД и ОТ также показали идентичные коэффициенты корреляции с ИР [35]. Возможно разногласия между исследованием [29] и двумя вышеперечисленными могли произойти из-за разных критериев отбора, этнической принадлежности, пола и методологических различий. Поэтому необходимы более масштабные исследования с включением женщин, лиц с нормальной МТ, разных этнических групп для определения прогностической способности САД в отношении ИР и сердечно-сосудистого риска; если эти исследования подтвердят такую связь, то САД может стать альтернативным методом оценки АО наряду с ОТ.

Таким образом, проблема ожирения весьма актуальна для здравоохранения и необходимы ранние маркеры высокого риска осложнений у лиц с ожирением. Как было продемонстрировано в ряде исследований, САД > 25 см ассоциирован с повышенным сердечно-сосудистым риском, МН и ИР, а также больше коррелирует с КТ, чем другие антропометрические показатели. В связи с тем, что оценка

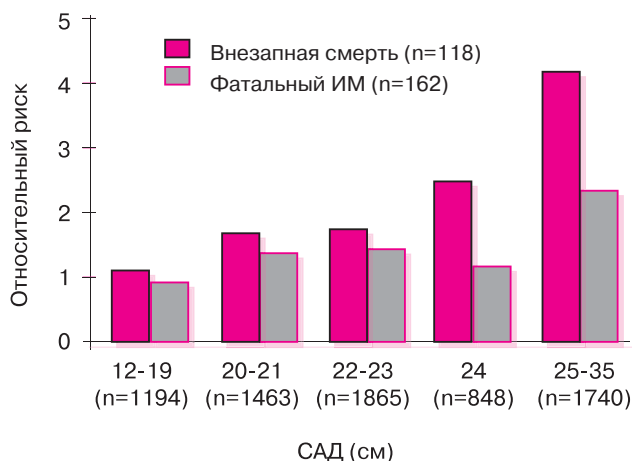


Рис. 4 Взаимосвязь САД с коронарным риском [4].

АО является важным компонентом для диагностики лиц с МН, антропометрический показатель — САД может быть использован как дополнительный неинвазивный маркер повышенного коронарного риска у пациентов с ожирением для своевременно-

го назначения более интенсивных профилактических мероприятий. Важным представляется также то, что оценка висцерального ожирения у мужчин независимо от ИМТ может способствовать формированию групп повышенного риска ВС.

Литература

- Allison DB, Fontaine KR, Manson JE. Annual Deaths Attributable to Obesity in the United States. *JAMA* 1999; 282: 1530-8.
- Asayama K, Dobashi K, Hayashibe H. Threshold values of visceral fat measures and their anthropometric alternatives for metabolic derangement in Japanese obese boys. *Int J Obes* 2002; 26: 208-13.
- Anjana M, Sandeep S, Deepa R. Visceral and central abdominal fat and anthropometry in relation diabetes in asian Indians. *Diabetes Care* 2004; 27: 2948-53.
- Empana JP, Charles MA, Jouven X. Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men. *Circulation* 2004; 110: 2781-5.
- Ferrannini E, Natali A, Bell P. Insulin resistance and hypersecretion in obesity: European Group for the Study of Insulin Resistance (RGIR). *Clin Invest* 1997; 100: 1166-73.
- Field AE, Coakley EN, Must A. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10 year period. *Arch Inter Med* 2001; 161: 1581-6.
- Flegal KM, Carrol MD, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among U.S. adults. *JAMA* 2002; 288: 1723-7.
- Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, et al. Definition of Metabolic Syndrome. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PT. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants of the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-77.
- Han TS, van Leer EM, Seidell JC. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* 1995; 311: 1401-5.
- Hu HB, Manson JE, Stampfer MJ. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345: 790-7.
- Hwu CM, Hsiao CF, Sheu WH. Sagittal abdominal diameter is associated with insulin sensitivity in Chinese hypertensive patients and their siblings. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 193-8.
- Kvist H, Chowdhury B, Grangard U. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1351-61.
- Kahn HS, Austin H, Williamson DF. Simple anthropometric indices associated with ischemic heart disease. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 1017-24.
- Kahn HS, Simoes EJ, Koponen M. The abdominal diameter index and sudden coronary death in men. *Am J Cardiol* 1996; 78: 961-4.
- Kumlin L, Dimberg L. Ratio of abdominal sagittal diameter to height is strong indicator of coronary risk. *BMJ* 1997; 314: 830-6.
- Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995; 311: 158-61.
- Lean ME, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet* 1998; 351: 853-6.
- Lemieux S, Prudhomme D, Tremblay F. Anthropometric correlates to changes in visceral adipose tissue over 7 years women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 618-24.
- Lamarche B, Tchernof A, Mauriege P. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279: 1955-61.
- Lemieux I, Pascot A, Couillard C. Hypertriglyceridemic waist. A marker of the atherogenic metabolic triad in men? *Circulation* 2000; 102: 179-84.
- Lofgren I, Herron K, Zern T. Waist Circumference Is a Better Predictor than Body Mass Index of Coronary Heart Disease Risk in Overweight Premenopausal Women. *J Nutr* 2004; 134: 1071-6.
- Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B, et al. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. *Diabetes* 2003; 52: 172-9.
- Ohrval M, Berglund L, Vessby B. Sagittal abdominal diameter compared with other anthropometric measurements in relation to cardiovascular risk. *Int J Obes* 2000; 24: 497-501.
- Poliot MC, Despers JP, Nadeau A. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992; 41: 826-34.
- Poliot MC, Despers JP, Lemieux S. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73(7): 460-8.
- Popkin BM. The nutrition transition and its health implications in low-income countries. *Public Health Nutr* 1998; 1: 5-21.
- Richelsen B, Pedersen SB. Associations between different anthropometric measurements of fatness and metabolic risk parameters in non-obese, healthy middle-aged men. *Int J Obes* 1995; 19: 169-74.
- Riserus U, Arnlov J, Brismar K. Sagittal abdominal diameter is a strong anthropometric marker of insulin resistance and hyperproinsulinemia in obese men. *Diabetes Care* 2004; 27: 2041-6.
- Seidell JC, Andres R, Sorkin J. The sagittal waist diameter and mortality in men: the Baltimore longitudinal study on aging. *Int J Obes* 1994; 18: 61-7.
- Sjostrom CD, Lissner L, Sjostrom L. Relationship between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS intervention study: Swedish Obese Subjects. *Obes Res* 1997; 5: 519-30.
- Tchernof A, Lamarche B, Pruhomme D. The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996; 19: 629-37.
- Tank? LB, Bagger YZ, Qin G, Alexandersen P. Enlarged waist combined with elevated triglycerides is a strong predictor of accelerated atherogenesis and related cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2005; 111: 1883-90.
- Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Press Med* 1947 ; 30 : 339-40.
- Weidner MD, Gavigan KE, Tyndall GL. Which anthropometric indices of regional adiposity are related to the insulin resistance of aging? *Int J Obes* 1995; 19: 325-30.
- World Health Organization. Obesity — prevention and managing the global epidemic. WHO Report 1999.

Поступила 28/02-2006

Применение β -адреноблокаторов при сердечной недостаточности: роль бисопролола

Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич

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

Beta-adrenoblocker in heart failure: bisoprolol role

Yu.V. Lukina, S.Yu. Martsevich

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

В статье рассматриваются основные принципы лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и роль β -адреноблокаторов (ББ), в первую очередь бисопролола. Обсуждается возможность назначения ББ в качестве начальной терапии ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, β -адреноблокаторы, бисопролол.

Main principles of chronic heart failure (CHF) management are presented, including the role of beta-adrenoblockers (BB), in particular, bisoprolol. BB potential as initial CHF treatment is discussed.

Key words: chronic heart failure, beta-adrenoblockers, bisoprolol.

Проблема хронической сердечной недостаточности

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается одной из актуальных проблем современной медицины. По определению Национальных рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр, 2006) ХСН — это заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость, снижение физической активности, отеки), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме. В основе патогенеза ХСН лежит ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем [1].

Практически во всех развитых странах мира в настоящее время отмечается рост распространенности ХСН. Основными причинами этого являются: старение населения и связанное с ним накопление факторов риска (ФР) развития ХСН — увеличение заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертонией (АГ), сахарным диабетом (СД); улучшение диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболева-

ний (ССЗ), являющихся основными «поставщиками» ХСН — пороков сердца, ИБС, в первую очередь острого инфаркта миокарда (ОИМ). В 2001г по данным Euro Heart Survey Study основными причинами развития ХСН были названы ИБС (60%), клапанные пороки сердца (14%) и дилатационная кардиомиопатия (11%). Распространенность ХСН в российской популяции по данным ограниченного, популяционного исследования ЭПОХА-О-ХСН 2003 (Эпидемиологическое Обследование больных в Европейской части России — по Обращаемости ХСН) несколько превышает 5% [2].

Основные принципы терапии ХСН

В лечении ХСН выделяют 5 основных задач:

- устранение симптомов ХСН;
- замедление прогрессирования ХСН и защита органов-мишеней (сердце, мозг, почки, сосуды);
- повышение качества жизни (КЖ);
- уменьшение числа госпитализаций;
- улучшение прогноза.

Среди различных методов лечения выделяют шесть основных для решения поставленных задач:

- диета с ограничением соли и жидкости;
- режим физической активности;
- психологическая реабилитация больных;

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (495) 627-03-08

e-mail: oganov@online.ru

- медикаментозная терапия;
- электрофизиологические методы лечения;
- хирургические, механические методы лечения.

Любой из применяемых видов лечения должен помочь в достижении хотя бы 2 из 5 основных задач терапии ХСН [3,4].

Все средства медикаментозной коррекции ХСН подразделяются на три группы: основные фармпрепараты, влияние которых на клиническую картину ХСН, прогноз и КЖ доказано и не вызывает сомнений — степень доказанности А; дополнительные — эффективность и безопасность которых требуют уточнения — степень доказанности В; вспомогательные препараты, влияние которых на прогноз не известно, но их применение диктуется клинической практикой. К основным медикаментозным средствам при лечении ХСН относятся ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы (ББ), антагонисты рецепторов к альдостерону (альдактон), диуретики, сердечные гликозиды.

Одним из ключевых моментов патогенеза ХСН является изменение нейрогормональной активности — гормонов симпатoadреналовой (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем, ряда цитокинов и др., которое приводит к гипертрофии кардиомиоцитов, ускорению их апоптоза, ремоделированию сосудов, сердца и, в конце концов, развитию и прогрессированию ХСН. Вот почему три класса лекарственных препаратов, входящих в состав основных средств при лечении ХСН, по своей сути являются нейромодуляторами [5].

Главенствующую позицию среди основных лекарственных препаратов, применяемых для лечения ХСН, занимают ИАПФ. Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению ХСН 2005 лечение ХСН следует начинать с назначения ИАПФ, постепенно титруя их дозу и добавляя к ним другие медикаменты [3].

ББ в лечении ХСН

Относительно недавно для лечения больных с ХСН стали использовать ББ. Ранее считали, что назначение ББ противопоказано при нарушенной функции левого желудочка (ЛЖ), поскольку они уменьшают сердечный выброс (СВ). Однако впоследствии было показано, что добавление ББ к стандартной терапии диуретиками и ИАПФ, улучшает состояние, функцию сердечной мышцы, что проявляется сокращением размеров сердца и увеличением СВ. Применение ББ у больных с ХСН приводит к существенному улучшению КЖ и прогноза жизни больных.

В настоящее время факт необходимости назначения ББ при ХСН неоспорим: > 20 лет наблюдений ~ 20 тысяч пациентов в более 30 многоцент-

ровых, рандомизированных исследованиях подтвердили эффективность препаратов этой группы в уменьшении смертности у больных с ХСН любой этиологии. Однако, высокая эффективность при лечении ХСН не является классовым «достоинством» ББ и доказана в крупных, рандомизированных исследованиях лишь для нескольких представителей класса, среди которых в первую очередь следует назвать три препарата: бисопролол, метопролола сукцинат с замедленным высвобождением и карведилол. В исследованиях меньшего масштаба доказана возможность использования при ХСН еще двух ББ (небиволола) и буциндола (последний в России до сих пор не зарегистрирован).

Лечение ББ у пациентов с ХСН обычно начинают с 1/8 оптимальной дозы препарата, постепенно увеличивая дозу (каждые 2-4 недели) в зависимости от клинической ситуации. Следует помнить, что в начале терапии ББ возможно обострение симптомов ХСН, что требует в ряде случаев повышения дозы диуретиков, снижения дозы ББ с последующим (после компенсации) возобновлением титрации доз препарата.

С патогенетической точки зрения благоприятное влияние ББ при терапии ХСН можно объяснить нейромодулирующим действием и уменьшением активности САС и РААС, снижением энергетических потребностей миокарда, включением в процесс сокращения гибернирующих кардиомиоцитов, предотвращением развития аритмий.

Оригинальный препарат бисопролол в России известен под названием Конкор® (Никомед, Норвегия).

Бисопролол удачно сочетает в себе достоинства жирно- и водорастворимых ББ: высокую эффективность, длинный период полувыведения и небольшое количество побочных эффектов. Бисопролол имеет два пути выведения, что позволяет назначать его при нарушениях функции печени и почек. Высокая кардиоселективность бисопролола (более чем втрое превосходящая таковую у метопролола сукцината) обеспечивает надежную безопасность препарата даже в группах, скомпрометированных по развитию побочных эффектов при лечении ББ, например у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких.

Именно бисопролол стал первым препаратом, с помощью которого попытались оценить влияние ББ на общую смертность больных с ХСН: в исследование CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) был включен 641 больной с СН различной этиологии III-IV функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA). К стандартной терапии (диуретик, ИАПФ) добавляли либо селективный ББ бисопролол, дозу которого титровали с 1,25 мг/сут. до 5 мг/сут., либо плацебо. Срок наблюдения составлял 2 года. Общая смертность среди больных,

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

Исследование CIBIS II (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) стало основным, подтвердившим высокую эффективность бисопролола при лечении ХСН. При использовании бисопролола у 2600 больных с ХСН III-IV ФК (с фракцией выброса ЛЖ < 35%) в течение 1,3 года было продемонстрировано снижение риска общей смертности на 34%. Она составила 11,8% в группе, получавшей бисопролол и 17,3% в группе плацебо. Различие в смертности между основной и контрольной группами было настолько значительным, что исследование было прервано досрочно. При этом наблюдалось существенное снижение сердечно-сосудистой смертности, смертности больных от прогрессирования ХСН, а также случаев внезапной смерти (ВС). Одновременно снизилось на 20% число госпитализаций, и улучшился прогноз жизни у больных с тяжелой ХСН [7].

В исследовании BISEX (Bisoprolol Experience) была продемонстрирована возможность лечения бисопрололом ХСН II-III ФК в амбулаторных условиях врачами первичного звена. Бисопролол добавляли к терапии ИАПФ и диуретиками, начальная доза составляла 1,25 мг, затем ее постепенно увеличивали, стараясь достичь целевой 10 мг/сут. Оказалось, что у 61% больных было реально использовать бисопролол, по крайней мере, в дозе 7,5 мг/сут. Добавление бисопролола к терапии способствовало существенному улучшению состояния больных, ФК СН снизился в среднем с 2,4 исходно до 1,8 (через 24 недели после начала терапии бисопрололом) [8].

Можно ли начинать терапию ХСН с назначения ББ?

Исследования последних 8 лет доказали, что максимальный эффект достигается при совместном применении ИАПФ и ББ. Однако в данном тандеме прерогатива первичного назначения неизменно оставалась за ИАПФ. Лишь при выведении пациента из декомпенсации ХСН и достижении оптимальной дозы ИАПФ к терапии присоединяли ББ, и начиналось медленное титрование дозы. Ряд клинических ситуаций, эмпирически требующих более раннего назначения ББ (например, у пациентов с тахикардией), поставил цель нового исследования — выяснить преимущества стартовой монотерапии ИАПФ или ББ в благополучном достижении этапа комбинированной терапии.

Исследование, посвященное выбору стартового препарата в лечении ХСН, получило название CIBIS III. В нем изучались эффективность и безопасность стартовой монотерапии бисопрололом с последующим переводом на комбинированную терапию эналаприлом в сравнении с традиционным обратным назначением препаратов: старт — с монотерапии эналаприлом с последующим присоединением бисопролола.

Теоретические предпосылки начала терапии ХСН именно с ББ существовали давно. Известно, что САС активируется на более ранних стадиях ХСН, чем РААС; ББ эффективно ингибируют обе нейрогуморальные системы, повышенной активности которых принадлежит ведущая роль в развитии и прогрессировании ХСН [5]. Одной из основных причин смерти больных с ХСН является ВС (обычно аритмическая). ББ являются одними из самых эффективных препаратов, снижающих вероятность ВС у больных, в то время как ИАПФ не обладают таким действием. Помимо этого, традиционная начальная терапия с ИАПФ, доза которого доводится до целевого значения, не позволяет в последующем достичь оптимальной дозы присоединяемого к лечению ББ [7].

В исследовании CIBIS III приняли участие 1010 пациентов > 65 лет с ХСН II-III ФК [9]. Одна группа пациентов в течение первых 6 месяцев принимала бисопролол, другая — эналаприл, затем всех пациентов переводили на комбинированную терапию, которая продолжалась в течение 18 месяцев. Компонентами первичной точки исследования считались смерть и госпитализация по любой причине. Результаты исследования подтвердили, что между группами, получавшими в качестве стартовой монотерапии бисопролол или эналаприл, статистически значимых различий в количестве компонентов первичной точки не было. Однако было выявлено несколько отчетливых тенденций. В группе больных, получавших первые 6 месяцев бисопролол, снижение риска смерти к концу года лечения составило 31% ($p=0,06$), а в группе эналаприла наблюдалось более выраженное снижение риска госпитализаций и лечения декомпенсаций ХСН по сравнению с группой ББ. Это еще раз подчеркивает особенность действия ББ — они улучшают прогноз, но уступают ИАПФ по влиянию на клиническое течение ХСН [1,4,10].

Главный вывод, следующий из результатов CIBIS III: ББ, по крайней мере, также важны при лечении ХСН, как и ИАПФ, хотя выделить однородную группу больных, которым показана начальная терапия ББ, довольно сложно. Гипотеза о свободном выборе начала терапии (с ИАПФ или ББ) у пациентов с ХСН была полностью подтверждена.

По рекомендациям клиницистов, опирающихся на данные выполненных многоцентровых

исследований, наибольшего успеха, в улучшении выживаемости и достижении этапа комбинированной терапии после монотерапии ББ, можно достичь у пациентов, страдающих ИБС и/или имеющих тахикардию, с недавно диагностированной ХСН II-III ФК, характеризующейся стабильным течением [11]. В любом случае подбор терапии должен быть индивидуальным.

При рассмотрении вопроса о фармакоэкономике ББ при ХСН на основании результатов исследований CIBIS II и CIBIS III подтверждено, что по показателю затрат на спасение одной жизни больного с ХСН ББ превосходят ИАПФ, т.е. позволяют спасти больше жизней. При этом наиболее экономичным из всех ББ, применяемых при лечении ХСН, является Конкор®. По данным исследований НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК Росздрава истинная стоимость лечения бисопрололом одного пациента с ХСН в месяц, с учетом сэкономленных затрат на предотвращенные госпитализации равна 3 руб. 16 коп [4].

Литература

1. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр, 2006), www.cardiosite.ru
2. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Серд недостат 2004; 5(1): 4-7.
3. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). Eur Heart J 2005; 26: 1115-40.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. ГЭОТАР-медицина, Москва 2006; 4-45, 194-247.
5. Packer M. Pathophysiology of heart failure. Lancet 1992; 340: 88-95.
6. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of b-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). Circulation 1994; 90: 1763-5.
7. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
8. Schuchert A, BISEX Investigators. Effects of bisoprolol treatment for chronic heart failure initiated and followed up by primary care physicians. Eur J Heart Failure 2005; 7: 604-11.
9. Willenheimer R, Silke B. Possible clinical implications of the Cardiac Insufficiency Bisoprolol (CIBIS) III trial. The British J Cardiol 2005; 12 (6): 448-54.
10. Heidenreich PA, Lee TT, Massie BM. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. JACC 1997; 30: 27-34.
11. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: MAHLER survey. Eur Heart J 2005; 26: 1653-9.

Заключение

Данные доказательной медицины однозначно свидетельствуют о том, что назначение ББ при ХСН способно существенно улучшить прогноз жизни больных. Это находит прямое подтверждение в международных рекомендациях, с позиции которых врач обязан назначать ББ всем больным с ХСН при отсутствии противопоказаний к их применению. В первую очередь для этой цели необходимо использовать три ББ: бисопролол, метопролол сукцинат замедленного высвобождения и карведилол. В настоящее время отсутствуют четкие доказательства того, какой именно из этих трех ББ обладает наилучшим действием при ХСН.

Традиционно ББ добавляют к терапии ИАПФ, однако сравнительно недавно полученные данные свидетельствуют о возможности начала терапии с ББ до назначения ИАПФ. С позиций доказательной медицины единственным, который может быть использован до назначения терапии ИАПФ, является бисопролол.

Поступила 13/12-2006

Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии и риск развития аритмий

И.Г. Фомина, Т.А. Дьякова

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

Left ventricular hypertrophy in arterial hypertension and arrhythmia risk

I.G. Fomina, T.A. Dyakova

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

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является значимым независимым фактором риска не только общей и сердечно-сосудистой смертности, но и внезапной сердечной смерти. Вслед за повышением давления в гипертрофированном ЛЖ на фоне диастолической дисфункции миокарда очень быстро расширяется левое предсердие. Это приводит к возникновению наджелудочковой экстрасистолы, трепетанию и фибрилляции предсердий у 25%-50% пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Связь между ГЛЖ, частотой и степенью выраженности желудочковых аритмий зависит от степени ГЛЖ и может отсутствовать на более близких к физиологическим ранних и средних стадиях. Ассоциация между ГЛЖ и спонтанно индуцированной желудочковой аритмией была подтверждена в хорошо контролируемых, экспериментальных исследованиях. К факторам аритмогенного риска у больных АГ с ГЛЖ относятся: поздние потенциалы желудочков, уменьшение вариабельности сердечного ритма, увеличение продолжительности QRS-комплекса и дисперсии интервала QT, а также альтернации Т-волны. Оценка риска развития аритмий у бессимптомных больных — трудная задача, которая может быть решена с помощью предложенного алгоритма.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, аритмогенный риск.

Left ventricular hypertrophy (LVH) is an important, independent risk factor for not only total and cardiovascular mortality, but also for sudden cardiac death. Following blood pressure increase in hypertrophied LV, due to myocardial diastolic dysfunction, left atrium dilates very fast. That results in supraventricular extrasystolia, atrial fibrillation and flutter in 25-50% of the patients with arterial hypertension (AH). The link between LVH and ventricular arrhythmia incidence and severity depends on LVH stage, and might be absent at mild to moderate, close to physiological, stages. Association between LVH and spontaneously induced ventricular arrhythmia has been demonstrated in adequately controlled experimental studies. In AH and LVH patients, arrhythmogenic risk factors include the following: late ventricular potentials, decreased heart rate variability, prolonged QRS duration, increased T interval dispersion and T wave alteration. Assessing arrhythmia risk in asymptomatic patients is a difficult task, that could be solved with an algorithm proposed.

Key words: Arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, arrhythmogenic risk.

Артериальная гипертензия (АГ) — один из ведущих факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности [8]. Наличие АГ удваивает риск возникновения ишемической болезни сердца и более чем втрое увеличивает риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и инсульта [17]. У пациентов с высоким артериальным давлением (АД) часто имеют место нарушения структуры и функции миокарда: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), систолическая и диастоличес-

кая дисфункция миокарда, наджелудочковые и желудочковые аритмии, иногда СН.

ГЛЖ — важный независимый ФР не только общей и сердечно-сосудистой смертности, но и внезапной сердечной смерти (ВСС) [18]. С клинической точки зрения важно, что связь между ГЛЖ и внезапной аритмогенной смертью хорошо известна, а более значимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и ВСС является геометрия ЛЖ, нежели его масса.

Таблица 1

Факторы, влияющие на развитие ГЛЖ

Основные факторы	Гемодинамические факторы	Трофические факторы
Возраст	Повышение АД	— симпатическая нервная система
Пол	Перегрузка объемом	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
Раса	Ригидность артерий — ПСС	
Ожирение	Вязкость крови	
Соль		
Алкоголь		
Прочие заболевания		
Генетические факторы [65]		
Повышение частоты мутации М 235 Т-аллеля ангиотензиногена, особенно у мужчин с неблагоприятным семейным анамнезом.		
Увеличение ТТ-аллеля М 235 Т гена ангиотензина у больных с семейным анамнезом увеличивает частоту АД до 32,6% в сравнении с 20% без нее.		
Т-аллель М 235 Т-гена маркер АД.		
DD генотип АПФ выявляется у 90±23% больных АД		
JD генотип АПФ выявляется у 60±35% больных АД		
JJ генотип АПФ выявляется у 48±32% больных АД		
J генотип АПФ предрасполагающий фактор:		
— к развитию натрий-чувствительной АД;		
— определяет уровень брадикинина плазмы.		
Полиморфизм С 825 Т гена GNB3 кодирующего $\beta 3$ — субъединицу гетеротримерного G протеина, связанный с повышенной его активацией.		
При ТТ генотипе АД чаще, чем при СС генотипе в 1,7 раза.		
Снижение активности I1 — бета — HSD 2 у натрий-чувствительных пациентов предполагает участие этого фермента в формировании подъемов АД на солевую нагрузку.		
Мутация Gly40 SRR в гене рецептора глюкагона (GCG — R) приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости и повышению АД.		
460w — вариантный аллель чаще встречается при АД		
460w — мутация гена связана с повышением реабсорбции натрия.		
460w — мутация гена α — алдудина связана с повышением среднего АД, более низкой 24-часовой дисперсией ЧСС и высокой чувствительностью к мочегонным.		
Полиморфизм +1675 A/G генной мутации AT2 — R определяет гипертрофию ЗСЛЖ и МЖП, массу ЛЖ у больных АД.		
Полиморфизм гена $\beta 3$ — субъединицы G — белка обуславливает изменение геометрии и эластичности сосудов при АД		
Генотип DD АПФ связан со значительным снижением уровня тромбомодулина и повышением уровня TFPI, что влияет на развитие осложнений при АД.		
Генотип СС и СТ AT ₁ — рецептора АПГ является фактором альбуминурии независимо от возраста, пола и среднего АД в течение суток.		

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений; ЗСЛЖ — задняя стенка ЛЖ; МЖП — межжелудочковая перегородка.

Самым ранним изменением в гипертоническом сердце является увеличение миоцитов с расширением их поперечного диаметра, которое трудно оценить с помощью рутинной микроскопии. В дальнейшем увеличение ядер и самих клеток становится частично нерегулярным, появляются смежные миоциты разного размера, утратившие миофибриллы, и развивается интерстициальный фиброз [19,51]. Прогрессирование ремоделирования ЛЖ и формирование ГЛЖ происходит под влиянием огромного количества факторов, среди которых можно выделить основные, гемодинамические и негемодинамические (таблица 1).

С помощью эхокардиографического (ЭхоКГ) метода архитектонику ЛЖ у пациентов с АД разделяют на четыре геометрические модели, используя показатели массы миокарда (ММ) и относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ. Индекс ОТС ЛЖ представляет собой чувствительный индикатор геометрической модели при ГЛЖ и определяется отношением ТС ЛЖ к поперечному диаметру его полости в конце диастолы.

Различные геометрические модели ремоделирования ЛЖ по данным ЭхоКГ:

- концентрическая гипертрофия — увеличение ММ и ОТС ЛЖ;
- эксцентрическая гипертрофия — увеличение ММ при нормальной ОТС;
- концентрическое ремоделирование — нормальная ММ и увеличенная ОТС;
- нормальная геометрия ЛЖ.

Наблюдение в течение 10 лет 253 пациентов с изначально не осложненной эссенциальной АД, подтвердило, что частота сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертность достаточно строго зависят от геометрической модели ЛЖ. Наихудший прогноз по ССО (31%) и смертности (21%) был отмечен в группе пациентов с концентрической ГЛЖ. Наиболее благоприятный прогноз — отсутствие летальных исходов и 11% ССО — в группе пациентов с нормальной геометрией ЛЖ [22].

Различия в структурно-геометрической модели ЛЖ у больных АД тесно связаны с патофизио-

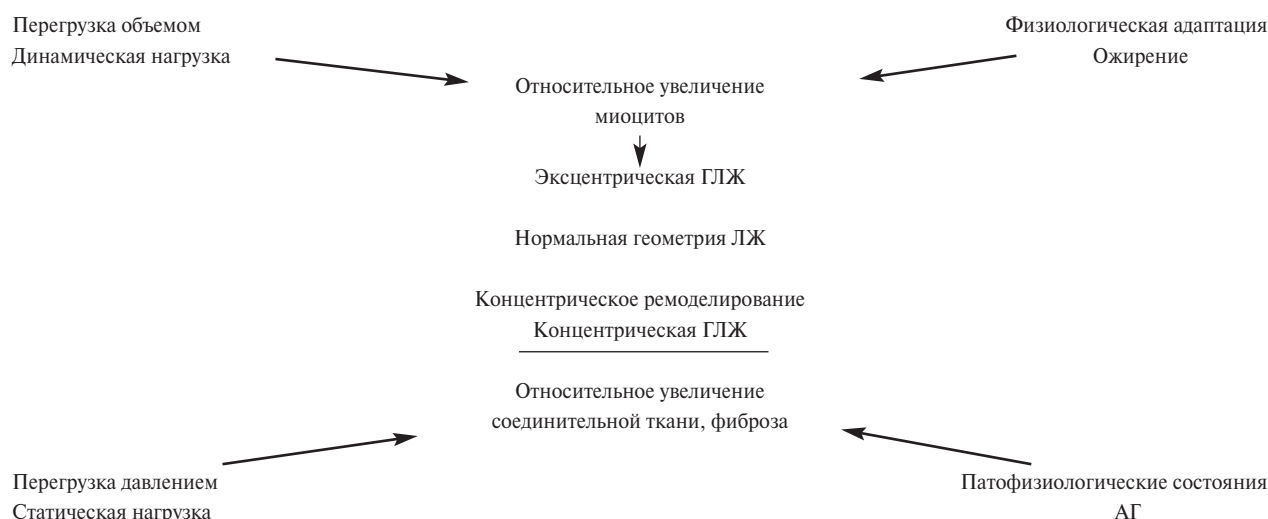


Рис. 1 Факторы влияющие на развитие различных геометрических моделей ремоделирования ЛЖ.

логией сердца и кровообращения [58] (рисунок 1). Пациенты с концентрической ГЛЖ характеризуются почти нормальным конечным систолическим миокардиальным стрессом, нормальными размерами и формой ЛЖ, повышенным общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС) и небольшим увеличением сердечного индекса (СИ).

Для пациентов с концентрическим ремоделированием также характерны нормальный уровень конечного систолического миокардиального стресса и повышение ОПСС. Вместе с тем у них наблюдаются сниженный ударный индекс (УИ) и СИ. Причина увеличения ОТС ЛЖ в этой группе до конца не понятна. Отчасти это увеличение можно объяснить уменьшением эластичности артерий, на что указывает субнормальный ударный объем при небольшом повышении пульсового АД.

Больные с эксцентрической ГЛЖ характеризуются высоким СИ, нормальным ОПСС, увеличением полости ЛЖ, конечного систолического миокардиального стресса, указывающими на неадекватность ГЛЖ. В качестве гемодинамических предпосылок к формированию этой геометрической модели приводится преимущественное увеличение венозного тонуса или объема циркулирующей крови.

Абсолютное большинство пациентов с АГ имеют нормальную геометрию ЛЖ и характеризуются небольшим увеличением ОПСС, систолического и диастолического АД.

Вслед за повышением давления в гипертрофированном ЛЖ на фоне диастолической дисфункции миокарда очень быстро расширяется левое предсердие (ЛП). Это приводит к возникновению наджелудочковой экстрасистолии (НЖЭ), трепетанию и фибрилляции предсердий (ТП и ФП) у 25%-50% пациентов с АГ [38]. По результатам Manitoba Follow-Up Study известно, что частота

ФП увеличивается в 1,42 раза у мужчин с АГ в анамнезе [24]. Пациенты с ГЛЖ страдали наджелудочковыми тахикардиями (НЖТ) в 27,3% случаев ($p < 0,05$), а количество НЖЭ коррелировало с размерами ЛП [41]. При наблюдении за 2482 больными эссенциальной АГ без эндокринных или других ССЗ в течение 16 лет пришли к выводу, что у не получавших лечения больных АГ с синусовым ритмом возраст и ММЛЖ являются независимыми предикторами развития ФП, а размер ЛП – дополнительный фактор последующей хронизации ФП [59].

Развитие желудочковых аритмий является важным механизмом, определяющим высокую сердечно-сосудистую смертность и ВСС у пациентов с ГЛЖ [63]. Связь между ГЛЖ, частотой и степенью выраженности желудочковых аритмий зависит от степени гипертрофии и может отсутствовать на более близких к физиологическим ранних и средних стадиях ГЛЖ (рисунок 2).

Ассоциация между ГЛЖ и спонтанно индуцированной желудочковой аритмией была подтверждена в хорошо контролируемых, экспериментальных исследованиях [16,25,34]. Существуют доказательства, что регрессия ГЛЖ ведет к восстановлению нормальных электрических и структурных свойств миокарда, к снижению частоты и сложности желудочковых аритмий [4,11,21,33,38,46,64]. Частично риск связан с проаритмогенным электрофизиологическим фенотипом гипертрофированного миокарда, а также с наличием ишемии миокарда и рядом других факторов [62].

Факторы аритмогенного риска у больных АГ с ГЛЖ [29]:

- Уменьшение вариабельности сердечного ритма (ВСР)
- Увеличение продолжительности потенциала действия (ПД)

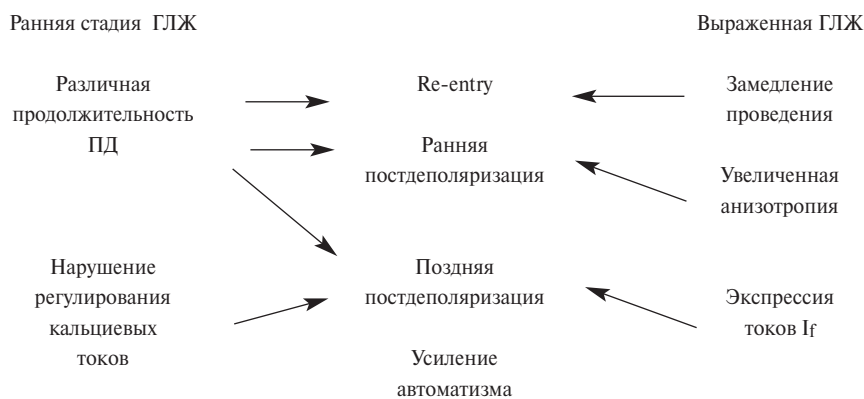


Рис. 2 Патогенез аритмий при ГЛЖ [62].

- Увеличение дисперсии интервала QT (формирование длинного интервала QT)
- Альтернаций Т-волны
- Выявление поздних потенциалов желудочков (ППЖ).

ППЖ — это низкоамплитудные сигналы, которые можно зарегистрировать с помощью специальной техники в конце QRS комплекса. Наличие у 10% пациентов с АГ ППЖ ассоциируется с нарушением сократительной функции желудочков [61]. Действительно, у больных АГ с ГЛЖ чаще определяются ППЖ, чем у пациентов без нее [14]. Прогностическая значимость этих изменений как индикатора возникновения re-entry аритмий до сих пор обсуждается, т.к. корреляция между наличием ППЖ и общей сердечно-сосудистой смертностью или ВСС остается не полностью подтвержденной [9].

ВСР — очень важный независимый предиктор общей смертности и ВСС при различных клинических состояниях — от острого инфаркта миокарда (ОИМ) до ХСН [1,30,57]. В результате нескольких исследований стало возможным сделать вывод о том, что наличие АГ и ГЛЖ ассоциируется со значительным уменьшением ВСР [1,5,30,54,57]. Считают, что это отражает сдвиг физиологического симпато-парасимпатического баланса в сторону симпатикотонии и уменьшения вагусного влияния на синусовый узел [30,57].

Анализировать связь между снижением ВСР, ГЛЖ и сердечно-сосудистой смертностью достаточно сложно, поскольку влияние нейрогуморальных и структурных факторов, участвующих в формировании АГ, значительно более выражено, чем специфических аритмогенных [44,57].

В результате последних исследований обнаружено, что у пациентов с АГ увеличенная дисперсия интервала QT ассоциируется с повышением риска желудочковых аритмий и ВСС [6,9,15,35]; выявлена корреляция с наличием и степенью выраженности ГЛЖ [6,15,35].

Увеличение продолжительности ПД является важным диагностическим признаком риска развития аритмий. Это может вызвать раннюю пост-

деполяризацию и триггерную активность. И даже в неповрежденном сердце увеличенная дисперсия реполяризации может поддерживать аритмию. А в гипертрофированном миокарде дезорганизация миофибрилл, гетерогенность распределения межклеточных щелей и каналов, интерстициальный фиброз значительно увеличивают количество потенциальных аритмогенных компонентов.

Изменения амплитуды Т-волны от сокращения к сокращению являются одним из достаточно новых маркеров риска аритмий у пациентов после ОИМ или при дилатационной кардиомиопатии. Наличие микроальтернаций Т волны отражает потерю синхронности реполяризации желудочков, т.е. электрофизиологическую предрасположенность к возникновению re-entry желудочковых аритмий [47]. Установлено, что структурные изменения вследствие гипертрофии миокарда поражают процессы реполяризации [3,13,42]. Больных АГ с микроальтернациями Т волны можно выделить в группу высокого риска развития желудочковых аритмий, особенно, таких как ЖТ torsade de pointe.

Torsade de pointe желудочковая аритмия обычно зависит от частоты желудочковых сокращений, следуя за чередой коротких и длинных RR интервалов. Считают, что связь между QT и RR интервалами или отношение QT/RR, увеличивающееся под влиянием лекарственных препаратов, является проаритмической. Этот феномен также присутствует при ГЛЖ. То же самое наблюдается при врожденном синдроме длинного интервала QT, и как недавно было обнаружено, служит предиктором ВСС у постинфарктных больных [58]. Это свидетельствует об электрофизиологическом «родстве» между ГЛЖ при АГ и другими состояниями, ассоциирующимися с проаритмическим потенциалом, например, синдромом длинного интервала QT, которые связаны с полиморфной ЖТ.

В многочисленных работах было обнаружено увеличение числа изолированных, преждевременных желудочковых сокращений и желудочковых аритмий у больных АГ с ГЛЖ независимо от наличия или отсутствия выявленных с помощью коро-

нароангиографии поражений сосудов сердца [10,60]. Эти данные были неоднократно подтверждены как в докладах отдельных групп исследователей [2, 23, 26, 36, 50, 53, 60], так и в Фремингемском исследовании [31]. Объясняют это развитием на фоне ГЛЖ гипертрофии меди артериол и увеличением отношения толщины стенки к размеру сосуда. В итоге возникает коронарная микроангиопатия [55, 56]. Из-за гипертрофии меди способность регуляции сопротивления сосудов снижается и приводит к уменьшению резерва коронарного кровотока [45, 55]. Эти изменения у пациентов с ГЛЖ могут быть выявлены с помощью использования аргона до и после максимального, индуцированного дилатационным препаратом, расширения сосудов сердца; резерв коронарного кровотока при эссенциальной АГ снижен до 30% [55]. Пациенты с таким уменьшением резервов кровотока жалуются на одышку и страдают стенокардией. В исследованиях с мониторингом электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру доказано, что эпизоды ишемии служат триггерами аритмий [36,49]. Подобные нарушения у пациентов с ГЛЖ наблюдаются сравнительно рано, на асимптомных стадиях заболевания [48]. Изменения в микрососудах и эндотелиальная дисфункция также способствуют коронарной недостаточности, безболевой ишемии [40, 43] и формированию фиброза миокарда [52]. Сочетание гемодинамической перегрузки и относительной недостаточности коронарного кровотока при АГ и ГЛЖ предрасполагает к развитию фатальных нарушений ритма и ВСС [7].

Риск развития аритмий тесно связан со структурой миокарда, поэтому лечение, замедляющее ремоделирование, влияет и на восстановление электрофизиологической однородности сердечной мышцы. Антигипертензивная терапия уменьшает ММЛЖ [58], она снижает время и дисперсию реполяризации [12, 20, 27, 32], частоту и тяжесть желудочковых аритмий [39], риск ССО [28, 59].

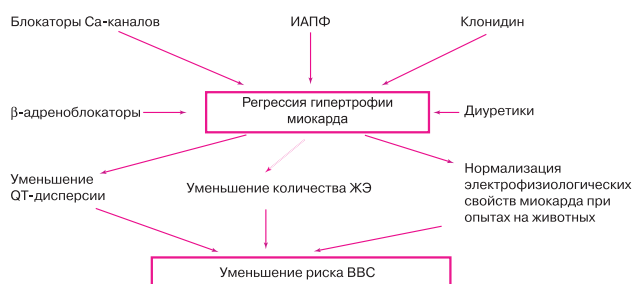


Рис. 3 Роль антигипертензивной терапии в уменьшении риска аритмий и ВСС у больных с ГЛЖ и АГ [14].

Использование таких классов лекарственных препаратов как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к АТ (БРА) и антагонисты альдостероновых рецепторов, возможно, станет новым направлением в развитии антиаритмической терапии, как было предложено при лечении ФП (рисунок 3) [37].

Оценка риска развития аритмий у бессимптомных больных является трудной задачей, которую возможно решить с помощью разработанного алгоритма (рисунок 4) [29]. После тщательного опроса и физикального обследования пациентов необходимо исследовать систолическую и диастолическую функции сердца, а также оценить индекс ММ (ИММ). Следующим важным моментом является исключение безболевой ишемии миокарда — отсутствие устойчивой или неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) по данным мониторинга ЭКГ по Холтеру предполагает, что эти больные находятся в группе очень низкого риска. Гораздо более детальное обследование с изучением аритмогенного субстрата и профиля вегетативной нервной системы необходимо больным с частой ЖЭ, уменьшенной фракцией выброса (ФВ) и увеличенной ММЛЖ [29]. С этой целью можно использовать не-

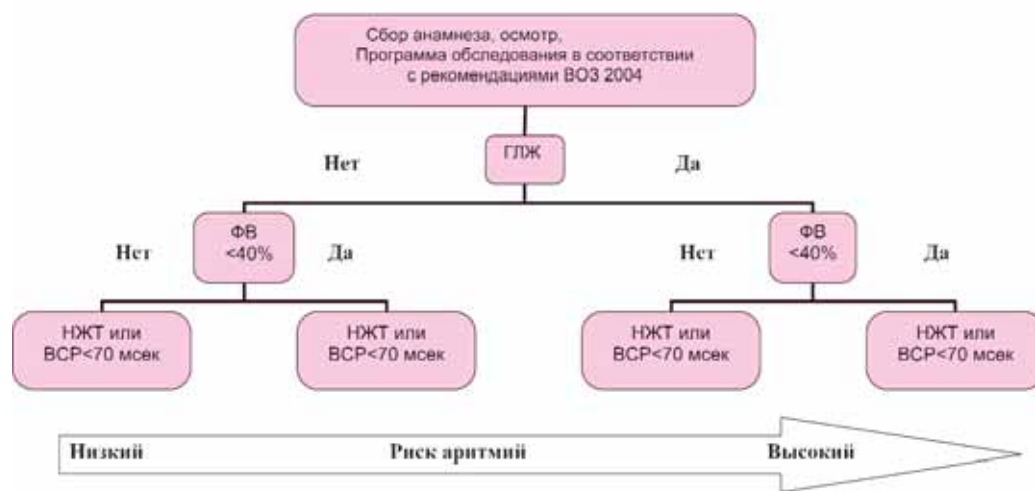


Рис. 4 Стратификация риска развития аритмий у бессимптомных больных АГ с ГЛЖ [29].

инвазивные методы: анализ альтернатив микро-Т-волн и ВСР, а также внутрисердечное электрофизиологическое исследование при зафиксированной ЖТ. Антиаритмическую терапию, по всей видимости, следует назначать отдельным больным, которые уже получают β -адреноблокаторы, ИАПФ, спиронолактон, диуретики и адекватно контролируют уровень АД.

Таким образом, механизмы аритмогенеза при ГЛЖ чрезвычайно разнообразны. С одной стороны они включают изменения важных электрофизиологических свойств отдельных миоцитов и экстра-

целлюлярного матрикса в различных зонах сердечной мышцы, с другой, они связаны с внешними проаритмическими факторами, которые влияют на гипертрофированный миокард. Наличием структурных изменений предсердий и желудочков при различных степенях АГ может объяснить высокую частоту ФП и желудочковых аритмий у этих пациентов. Улучшение контроля за АД, а также правильная оценка аритмогенного риска у пациентов с АГ и ГЛЖ приведет к замедлению тех структурных изменений, которые создают идеальный субстрат для электрической нестабильности миокарда.

Литература

- Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JRTC, et al. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993; 88: 180-5.
- Aronow WS, Epstein S, Koenigsberg M, Schwartz KS. Usefulness of echocardiographic LVH ventricular tachycardia and complex ventricular arrhythmias in predicting ventricular fibrillation or sudden cardiac death in elderly patients. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1124-5.
- Aronson R. Mechanisms of arrhythmias in ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991; 2: 249-61.
- Brilla CG, Matsubara L, Weber KT. Advanced hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rat. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis. *Hypertension* 1996; 28: 269-75.
- Chakko S, Mulintapang RF, Huikuri HV, et al. Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. *Am Heart J* 1993; 126: 1364-72.
- Davey PP, Bateman J, Mulligan IP, et al. QT interval dispersion in chronic heart failure and left ventricular hypertrophy: relation to autonomic nervous system and Holter tape abnormalities. *Br Heart J* 1994; 71: 268-73.
- Frohlich ED. Risk mechanisms in hypertensive heart disease. *Hypertension* 1999; 34: 782-9.
- Lip GYH, Felmeden DC, Li-Saw-Hee FL, Beevers DG. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive 'cardiomyopathy'? *Eur Heart J* 2000; 21: 1653-65.
- Galinier M, Balanescu S, Fourcade J, et al. Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension. *Eur Heart J* 1997; 18: 1484-91.
- Ghali JK, Kadakia S, Cooper R, Liao Y. Impact of LVH on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *JACC* 1991; 17: 1277-82.
- Gonzalez-Fernandez RA, Rivera M, Rodriguez PJ, et al. Prevalence of ectopic ventricular activity after left ventricular mass regression. *Am J Hypertens* 1993; 6: 308-13.
- Gonzalez-Juanatey JR, Garcia-Acuna JM, Pose A, et al. Reduction of QT and QTc dispersion during long-term treatment of systemic hypertension with enalapril. *Am J Cardiol* 1998; 81: 170-4.
- Hart G. Cellular electrophysiology in cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 933-46.
- Hennessy MG, Strauer BE. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias. *J Hypertens* 2001; 19: 167-77.
- Ichkhan K, Molnar J, Somberg J. Relation of left ventricular mass and QT dispersion in patients with systematic hypertension. *Am J Cardiol* 1997; 79: 508-11.
- James MA, Jones JV. Ventricular arrhythmia in untreated newly presenting hypertensive patients compared with a matched normal population. *J Hypertens* 1989; 7: 409-15.
- Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
- Kannel WB. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1983; 75(Suppl. 3A): 4-11.
- Kaplan NM. Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis. In: *Heart Disease: Textbook of Cardiovascular Medicine*. Braunwald E, Zipes D, Libby P. Eds. W.B. Saunders Company 2001; 941-71.
- Karpanou EA, Vysoulis GP, Psychogios A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy results in improvement of QT dispersion in patients with hypertension. *Am Heart J* 1998; 136: 765-8.
- Kohya T, Yokoshiki H, Tohse N, et al. Regression of left ventricular hypertrophy prevents ischaemia-induced lethal arrhythmias. Beneficial effect of angiotensin II blockade. *Circ Res* 1995; 76: 892-9.
- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-52.
- Kostis JB, Lacy CR, Shindler DM, et al. Frequency of ventricular ectopic activity in isolated systolic systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992; 69: 557-9.
- Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476-84.
- Lavie CJ Jr, Nunez BD, Garavaglia GE, Messerli FH. Hypertensive concentric left ventricular hypertrophy: when is ventricular ectopic activity increased? *South Med J* 1988; 81: 696-700.
- Levy D, Anderson KM, Savane DD, et al. Risk of ventricular arrhythmias in hypertension with left ventricular hypertrophy. The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 60: 560-5.
- Lim PO, Nys M, Naas AA, et al. Irbesartan reduces QT dispersion in hypertensive individuals. *Hypertension* 1999; 33: 713-8.
- Lindholm LH, Dahlöf B, Edelman JE, et al. Effect of losartan on sudden cardiac death in people with diabetes: data from the LIFE study. *Lancet* 2003; 362: 619-20.
- Lombardi HCAF, Terranova P. Hypertension and Concurrent Arrhythmias. *Current Pharmaceutical Design* 2003; 9(21): 1703-13.
- Lombardi F. Chaos theory heart rate variability and arrhythmic mortality. *Circulation* 2000; 101: 8-10.
- Luque-Otero M, Perez Cascos F, Alcazar J. Increased ventricular arrhythmias in hypertension with left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 1986; 4(Suppl 6): 66-7.
- Maimqvist K, Kahan T, Edner M, et al. Comparison of actions of irbesartan versus atenolol on cardiac repolarization in hypertensive left ventricular hypertrophy: results from the Swedish irbesartan left ventricular hypertrophy investigation versus atenolol (SILVHIA). *Am J Cardiol* 2002; 90: 1107-12.
- Malerba M, Muiesan ML, Zulli R, et al. Ventricular arrhythmias and changes in blood pressure and left ventricular mass induced

- by anti-hypertensive treatment in hypertensive patients. *J Hypertens* 1991; 9(Suppl. 6): S162.
34. Manyari DE, Patterson C, Johnson D, et al. Atrial and ventricular arrhythmias in asymptomatic active elderly subjects: correlation with left atrial size and left ventricular mass. *Am Heart J* 1990; 119: 1069-76.
35. Mayet J, Shahi M, McGrath K, et al. Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 791-6.
36. McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987; 317: 787-92.
37. Members of the Sicilian Gambit. New approaches to antiarrhythmic therapy. Emerging therapeutic applications of the cell biology of cardiac arrhythmias. *Eur Heart J* 2001; 22: 2148-63.
38. Messerli FH, Nunez BD, Nunez MM, et al. Hypertension and sudden death: disparate effects of calcium entry blocker and diuretic therapy on cardiac dysrhythmias. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1263-7.
39. Messerli FH. Hypertension and sudden cardiac death. *Am J Hypertens* 1999; 12: 181S-8.
40. Motz W, Vogt M, Rabenau D, et al. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1991; 68: 996-1003.
41. Novo S, Barbagallo M, Abrignani MG, et al. Increased prevalence of cardiac arrhythmias and transient episodes of myocardial ischemia in hypertensives with left ventricular hypertrophy but without clinical history of coronary heart disease. *Am J Hypertens* 1997; 10: 843-51.
42. Pacifico A, Henry PD. Structural pathways and prevention of heart failure and sudden death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 764-75.
43. Panza JA, Quyyami AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-7.
44. Perkiomaki JS, Ikaheimo MJ, Pikkujamsa SM, et al. Dispersion of the QT interval and autonomic modulation of the heart rate in hypertensive men with and without left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 16-21.
45. Pichard AD, Gorlin R, Smith H, et al. Coronary flow studies in patients with left ventricular hypertrophy of the hypertensive type. *Am J Cardiol* 1981; 47: 547-54.
46. Rials SJ, Wu Y, Ford N, et al. Effect of left ventricular hypertrophy and its regression on ventricular electrophysiology and vulnerability to inducible arrhythmia in the feline heart. *Circulation* 1995; 91: 426-30.
47. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994; 330: 235-41.
48. Scheler S, Motz W, Strauer BE. Mechanisms of angina pectoris with essential hypertension and normal epicardial arteries by arteriogram. *Am J Cardiol* 1984; 73: 478-88.
49. Scheler S, Motz W, Strauer BE. Transient myocardial ischemias in hypertensive patients. *Z Kardiol* 1990; 78: 197-203.
50. Schmieder RE, Messerli FH. Determinants of ventricular ectopy in hypertensive cardiac hypertrophy. *Am Heart J* 1992; 123: 89-95.
51. Schoen FJ. Systemic, (left-sided) hypertensive heart disease. In *Pathologic Basis of Disease*, Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, Eds. W.B. Saunders Company Philadelphia 1994; 541-2.
52. Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, et al. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* 1993; 88: 993-1003.
53. Siegel D, Cheitlin MD, Black DM, et al. Risk of ventricular arrhythmias in hypertensive men with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1990; 65: 742-7.
54. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, et al. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension. Insight into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1999; 32: 293-7.
55. Strauer BE. The significance of coronary reserve in clinical heart disease. *JACC* 1990; 15: 774-83.
56. Strauer BE. Hypertensive heart disease. Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo: Springer-Verlag 1991.
57. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurement physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
58. Kahan T, Bergfelt L. Left ventricular hypertrophy in hypertension: its arrhythmogenic potential. *Heart* 2005; 91: 250-6.
59. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 11: 895-9.
60. Vester EG, Kuhls S, Ochinel-Vester J, et al. Electrophysiological and therapeutic implications of cardiac arrhythmias in hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13(Suppl D): 70-81.
61. Vester EG, Emschermann C, Stobbe U, et al. Late potentials and heart rate variability in heart muscle disease. *Eur Heart J* 1994; 15(Suppl C): 25-33.
62. Wolk R. Arrhythmogenic mechanisms in left ventricular hypertrophy. *Europace* 2000; 2: 216-23.
63. Wolk R, Cobbe SM. Cardiac arrhythmias in hypertrophy. In: Sheridan DJ, ed. *Left Ventricular Hypertrophy*. London: Churchill Livingstone 1998: 101-6.
64. Yokoshiki H, Kohya T, Tomita F, et al. Restoration of action potential duration and transient outward current by regression of left ventricular hypertrophy. *J Moll Cell Cardiol* 1997; 29: 1331-9.
65. Фомина И.Г., Шальнова С.А., Оганов Р.Г. Артериальные гипертонии. В кн. *Кардиология*. Под ред. Оганова Р.Г., Фоминой И.Г. Москва «Медицина» 2004; 266-306.

Поступила 16/02-2006

Мета-анализы и систематические обзоры о реваскуляризации миокарда – сравнение выживаемости, частоты развития инфарктов миокарда, повторных реваскуляризаций, облегчения симптомов стенокардии

И.В. Самородская

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им А.Н. Бакулева. Москва, Россия

Meta-analyses and systematic reviews on myocardial revascularization: comparing survival, myocardial infarction, repeated revascularization and angina symptom reduction rates

I.V. Samorodskaya

A.N. Bakoulev Research Center for Cardiovascular Surgery. Moscow, Russia.

В обзоре обобщены результаты мета-анализов и систематических обзоров, в которых анализируются сравнительные данные по реваскуляризации миокарда. Обзор выполнен по методике Cochrane Review, без количественного объединения результатов в мета-анализ. Выявлены доказательства преимущества аортокоронарного шунтирования (АКШ) над медикаментозной терапией (МТ) в плане выживаемости больных с определенными клиническими характеристиками, но не по предотвращению инфаркта миокарда (ИМ); преимущества АКШ над эндоваскулярной реваскуляризацией миокарда по частоте повторных реваскуляризаций, но не по увеличению продолжительности жизни, исключение составляют пациенты с сахарным диабетом; преимущества стентирования коронарных артерий над транслюминальной баллонной ангиопластикой по частоте повторных реваскуляризаций, но не по увеличению продолжительности жизни и предотвращению ИМ (аналогичные результаты получены в отношении стентов с покрытием и стентов без покрытия). Использование результатов рандомизированных исследований и мета-анализов в клинической практике ограничено в связи с быстрым развитием медицинских технологий.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация миокарда, мета-анализы.

The review summarizes data of meta-analyses and systematic reviews on comparative myocardial revascularization results. The review has been performed according to Cochrane Review Database method, without quantitative data pooling into one meta-analysis. Coronary artery bypass grafting (CABG) surgery is more effective than pharmaceutical treatment (PHT) in improving survival, but not in preventing myocardial infarction (MI) among some patients. CABG is more effective than endovascular myocardial revascularization in prevention of repeated revascularization, but not in improving quality of life (with diabetic patients as an exception). Coronary artery stenting is more effective than transluminal balloon angioplasty in reducing recurrent revascularization rates, but not in increasing life expectancy or preventing MI (similar results obtained for coated and non-coated stents). Clinical practice use of randomized trial and meta-analysis results is restricted by rapid development of medical technologies.

Key words: Coronary heart disease, myocardial revascularization, meta-analyses.

В 1928г радикальным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС) считалась перевязка внутренней грудной артерии. После проведения рандомизированного исследования (РИ) выявлено, что пациенты, которым было выполнено такое вмешательство, не отличались от тех, которым перевязку не выполняли, ни по частоте приступов, ни по переносимости физической нагрузки (ФН). В 1964г была выдвинута гипотеза о том, что создание обходного шунта вокруг стенозированной коронарной артерии (КА) может предотвратить инфаркт миокарда (ИМ) и смерть пациента; ответом на это послужило выполнение аортокоронарного шунтирования (АКШ). В 70-х годах XX века были организованы крупные РИ по сопоставлению результатов АКШ и медикаментозной терапии (МТ). В 1977г предложено использовать расширение стенозированного участка КА с помощью баллона — транслуминальная баллонная ангиопластика (ТЛБА), и тогда же были проведены РИ по сравнению АКШ и ТЛБА. В связи с высокой частотой повторных реваскуляризаций после ТЛБА стали использовать атерэктомию (эндоваскулярное удаление атеросклеротической бляшки), а в последующем стентирование КА (СКА), используя стенты — металлические «трубочки», препятствующие спадению сосуда после ТЛБА. В дальнейшем в связи с сохраняющейся высокой частотой развития рестеноза стенты стали покрывать лекарственным составом, препятствующим пролиферации. В 80-х годах прошлого века при невозможности выполнить реваскуляризацию миокарда интервенционными методами или АКШ предложено использовать метод трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации (ТМЛР) — создание в миокарде с помощью лазера каналов, по которым теоретически кровь может поступать из полости левого желудочка (ЛЖ) в зоны нарушенного кровоснабжения.

Однако были опубликованы данные [7] с доказательством того, что ИМ чаще развивается при умеренном поражении КА, а атеросклероз прогрессирует в 3-6 раз быстрее в шунтированных сосудах, по сравнению с интактными, и высказано мнение, что АКШ может нанести вред пациенту за счет закрытия в последующем шунтов. Сегодня часть исследователей приходят к выводу, что, несмотря на рутинное использование АКШ и эндоваскулярных вмешательств, доказательств их преимуществ над МТ не так много [1,6,10,15].

Целью этого вторичного анализа явилось обобщить данные мета-анализов и систематических обзоров, в которых авторы оценивали клинически значимые исходы: выживаемость, облегчение симптомов стенокардии, частоту развития в последующем ИМ, повторных реваскуляризаций, различные методы реваскуляризации миокарда при стабильной стенокардии.

Метод вторичного анализа информации

Поиск и обобщение информации структурированы следующим образом:

— Проблема: лечение стабильной стенокардии (сравнение немедикаментозных методов между собой и с МТ).

— Оцениваемые клинические исходы:

- Выживаемость.
- Частота ИМ.
- Частота повторных реваскуляризаций.
- Продолжительность антиангинального эффекта.

— Анализируемые исследования: мета-анализы и систематические обзоры, (Cochrane Review), проведенные другими авторами. Такой тип исследований представляет критическую, более рафинированную оценку результатов, обобщает результаты многих исследований. Методика составления, формулировка цели и источники информации для подготовки систематических обзоров значительно отличаются от литературных обзоров. Систематические обзоры и мета-анализы служат основой для формирования клинических рекомендаций в связи с тем, что, несмотря на ряд преимуществ, РИ имеют ряд проблем, связанных с интерпретацией полученных в них данных и использованием в реальной клинической практике.

— Источники информации: базы данных MEDLINE, Medscape, Кокрановская библиотека, англоязычные медицинские журналы и материалы конференций на английском языке; библиографические ссылки в статьях.

— Ключевые слова, используемые при поиске: Randomized Trial, Angina-Pectoris-Surgery, Angioplasty-Transluminal-Percutaneous-Coronary, BalloonExcimer Laser— Rotational Atherectomy, Coronary Artery Bypass, Stents, Minimally Invasive Coronary Artery Bypass, Follow-Up Studies; Transmyocardial — Revascularization, Coronary-Disease-Mortality-Survival; Health Resources; Outcome Assessment; Health Care.

В результате поиска были выявлены следующие сопоставления: МТ-АКШ-ТЛБА; АКШ с искусственным кровообращением — АКШ миниинвазивное; АКШ-ТЛБА; АКШ-СКА; СКА-ТЛБА; Атерэктомия-СКА-ТЛБА; СКА (различные виды стентов и методики стентирования); ТМЛР-АКШ-МТ.

Сопоставление результатов МТ, АКШ и ТЛБА (СКА)

Были объединены в мета-анализе результаты 7 РИ и контролируемых исследований, которые содержали данные на 2649 пациентов [34]. В результате объединения данных исследований выявлено статистически достоверное различие по показателю «общая смертность». Через 5 лет смертность после АКШ была достоверно ниже (10,2%), чем среди больных, которым в качестве начальной стратегии назначена МТ (15,8%) (рисунок 1); через 10 лет раз-

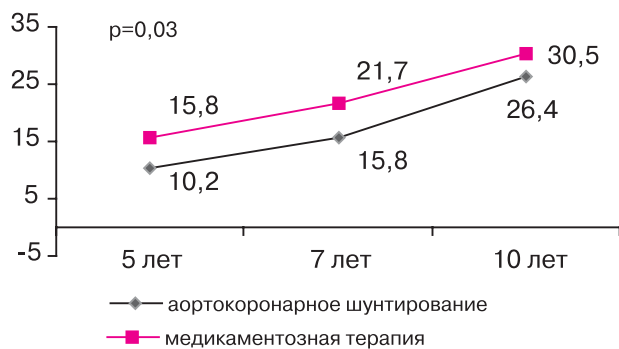


Рис. 1 Летальность в нестратифицированных группах АКШ и МТ [34].

личие было статистически незначимо — 26,4% и 30,5% соответственно. Отношение шансов (ОШ) по показателю общая смертность равно 0,68 — 95% доверительный интервал (ДИ) 0,56-0,83, и 0,83 (95% ДИ 0,70-0,98) через 7 лет.

Различия в показателях смертности по подгруппам представлены в таблице 1.

При определении авторами мета-анализа дополнительного преимущества АКШ над МТ по выживаемости обнаружено, что в среднем из расчета на одного пациента увеличение продолжительности жизни через 10 лет после рандомизации составило:

- при стенозе ЛКА (> 50% диаметра) — на 19 месяцев (мес.),
- при 3-сосудистом поражении — 6 мес.,
- при 1-2-сосудистом — 2 мес.,
- при снижении фракции выброса (ФВ) — на 6 мес.,
- для всех пациентов — на 4 мес.

Авторы обращают внимание, что за период наблюдения 37,4% пациентов из группы, рандомизированных на МТ выполнено в последующем АКШ, но почти во всех исследованиях при анализе полученных результатов использован метод «от намерения к лечению», который не учитывает изменения вида лечения в процессе наблюдения за пациентами. Преимущество АКШ над МТ по облегчению симптомов стенокардии статистически

достоверно, зарегистрировано во всех подгруппах пациентов и сохранялось в течение 10 лет после операции, но АКШ не имело преимуществ по сравнению с МТ в предотвращении ИМ.

После этого базового мета-анализа исследователи-аналитики неоднократно обращались к результатам практически тех же самых РИ. До 1995г не были выполнены РИ по сравнению 3 видов лечения (АКШ, ТЛБА и МТ); требуются дальнейшие усилия для сравнения выживаемости на фоне АКШ и современной МТ [14]. Были обобщены результаты РИ в качественном (без количественного объединения результатов РИ) систематическом обзоре [6]; вывод — МТ, АКШ и эндоваскулярные вмешательства скорее являются взаимодополняющими, чем оппозиционными методами лечения. Все пациенты с ИБС должны получать эффективную МТ и вести соответствующий образ жизни. Авторы обращают внимание, что во всех исследованиях по сопоставлению МТ и инвазивных методов лечения отсутствует акцент на оптимальную для пациента коррекцию МТ. Используя методику «Анализ принятия решений» (Markov decision analysis model) [16], повторно обобщили результаты РИ и мета-анализов, сравнивающих МТ и АКШ за 5- и 10-летний периоды; при этом отсутствовали статистически значимые различия по выживаемости среди пациентов нестратифицированных по факторам риска (ФР): 5-летняя выживаемость в группе МТ составила 90%, после АКШ — 94% ($p>0,05$). Результаты МТ и АКШ были сопоставимы во всех группах, в т.ч. в группе с 3-сосудистым поражением. Статистически достоверное различие было выявлено у пациентов с низкой ФВ (<40%): 5-летняя выживаемость составила 85% в группе МТ и 92% — АКШ. Ни одна из процедур реваскуляризации не оказывала влияния на частоту развития в последующем ИМ. Авторы объясняют различие результатов с предыдущим мета-анализом тем, что достигнутые успехи в лечении стабильной стенокардии улучшили прогноз как тех пациентов, которым выполняют АКШ сразу после выявления соответствующих изменений при коронароангиог-

Таблица 1

Смертность после АКШ и МТ через 5 лет среди пациентов с различными клиническими характеристиками [34]

Смертность в подгруппах	АКШ (%)	МТ (%)	p
Поражение 1-2 сосудов (но не ЛПНА**)	8,3	8,3	0,88
Поражение 3 сосудов (но не ЛПНА)	7,7	14,5	0,02
Поражение ЛКА* (без ЛПНА)	18,5	45,8	0,03
Поражение ЛПНА (изолир или +1-2 сосуд)	9,2	14,6	0,05
Поражение ЛПНА + 3 сосуд	12	19,1	0,009
ЛКА+ ЛПНА	12,8	32,7	0,02
Сократимость нормальная	8,5	13,3	0,001
Сократимость снижена	16,5	25,2	0,02
ТФН — высокая	9	11,6	0,38
ТФН — снижена	9,4	16,8	0,0001

Примечание: *ЛКА — ствол левой КА, **ЛПНА — левая передняя нисходящая КА.

рафии (КАГ), так и тех, кому в качестве первичной стратегии назначают МТ, а АКШ выполняют только в случае рефрактерной к МТ стенокардии, снижении ФВ, ухудшении толерантности к ФН (ТФН) на фоне адекватной МТ. При повторном обобщении результатов первой генерации РИ были подтверждены преимущества АКШ по выживаемости среди пациентов со стенозом ЛКА (или его эквивалентом), пациентов с множественными ФР летального исхода: рефрактерная к МТ стенокардии III-IV функциональных классов (ФК), низкая ТФН; ФВ<40%, но при наличии жизнеспособного миокарда, выявляемого с помощью стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ). Эти результаты остаются основой для создания руководств по тактике ведения больных ИБС [11].

Таким образом, мета-анализы и систематические обзоры подтвердили преимущества АКШ над МТ по выживаемости у пациентов с определенными характеристиками [1, 3, 6, 11, 16]. Авторы систематических обзоров сегодня склонны рассматривать МТ и инвазивные вмешательства не как альтернативные, а как взаимодополняющие методы лечения. В то же время высказываются сомнения по поводу самого эффекта АКШ, как причины увеличения продолжительности жизни и облегчения симптомов стенокардии [10]. Автор выдвигает гипотезу, что причиной могли являться другие факторы — эффект плацебо, денервация миокарда, более радикальное изменение образа жизни после АКШ, чем при МТ или ТЛБА. Следует учитывать также, что в РИ включали очень ограниченную категорию пациентов, которым в равной степени на момент исследования можно было выполнить как АКШ, так и МТ. Систематические обзоры и мета-анализы, сравнивающие ТЛБА с МТ у пациентов со стабильной стенокардией отсутствовали.

Сопоставление ТЛБА и АКШ

В мета-анализе 6 РИ и 17 нерандомизированных исследований по сравнению АКШ и ТЛБА было показано, что смертность после АКШ и ТЛБА статистически достоверно не различалась. Частота повторных реваскуляризаций достоверно выше после ТЛБА. Существуют выраженные различия в результатах исследований [13].

В мета-анализе 5 РИ и контролируемых исследований с участием 2943 пациентов не были обнаружены статистически достоверные различия по риску летальных исходов в течение 3 лет: при АКШ — 3,7%, при ТЛБА — 3,9% ($p=0,67$) [26]. Относительный риск (ОР) летальных исходов = 0,93 (95% ДИ 0,63-1,34; $p=0,67$); ОР смерти + ИМ = 1,03 (95% ДИ 1,32-0,81). После АКШ «свобода» от стенокардии (статистический показатель, основанный на принципе построения кривых выживаемости) составила 80,7% vs 73,1% после ТЛБА ($p<0,00001$). ОР = 1,57 (95% ДИ 1,32-1,87). Частота повторных реваскуляризаций представлена в таблице 2.

Мета-анализ объединил результаты 8 РИ (3371 больной)[21]. Средняя продолжительность наблюдения за пациентами составила 2,7 года. 17,8% пациентам, рандомизированным на ТЛБА, в последующем в течение года выполнена операция АКШ. Отсутствовали различия в смертности при сравнении результатов АКШ и ТЛБА (ОР=1,08 с 95% ДИ 0,79-1,50). При однососудистом поражении риск развития сердечных событий и ИМ выше при операции АКШ, но при многососудистом поражении достоверных различий между АКШ и ТЛБА не выявлено. Частота повторных реваскуляризаций и рецидивов стенокардии была достоверно выше после ТЛБА. ОР рецидивов стенокардии в течение первого года составил 1,56 (95% ДИ 1,30-1,88), через 3 года — 1,23 (95% ДИ 0,99-1,54). Среди пациентов с однососудистым поражением в течение первого года отмечена статистически достоверная меньшая частота стенокардии, повторных реваскуляризаций и летальных исходов.

Обобщив результаты исследований, сопоставляющих эффективность АКШ и ТЛБА, было обнаружено, что выживаемость пациентов одинакова за исключением больных СД, где выживаемость выше у пациентов, которым выполнено АКШ. Частота госпитальных осложнений и стоимость лечения выше при АКШ [11,23].

Сопоставление АКШ и СКА

Был представлен мета-анализ 5 РИ, сравнивающих АКШ и СКА при многососудистом поражении коронарного русла за период 1995-2000гг. В исследованиях участвовали 3050 пациентов из 113 центров [18]. Характеристика больных представлена в таблице 3. В таблице 4 отражены особенности самих вмешательств, а в таблице 5 — результаты исследований.

Не было выявлено статистически достоверных различий по выживаемости и частоте последующих ИМ. Обращает внимание, что продолжительность ожидания процедуры по данным мета-анализа равна ~ 3 неделям, в то время как продолжительность госпитализации не > 8 дней при АКШ и > 3 дней при СКА. Это свидетельствует об использовании несколько других организационных технологий ведения пациентов, чем это принято в РФ.

В систематический обзор [5] включены исследования, в которых сравниваются результаты лечения пациентов со стабильной, нестабильной стенокардией и острым ИМ с помощью АКШ и СКА при единичном и множественном поражении КА. Был проведен поиск РИ в базах данных CENTRAL (Issue 2 2004), EMBASE (1990-2004), MEDLINE (1990-2004) включая июль 2004г. Обзор содержит 9 исследований, в которых содержались данные 3519 пациентов. В 4 РИ вошли пациенты с множественным поражением КА, в другие 4 — больные с поражением 1 сосуда. Через год статистически достоверные различия

между пациентами из группы АКШ и СКА по смертности, частоте последующих ИМ отсутствовали, но результаты разных исследований значительно отличались. Частота повторных реваскуляризаций достоверно ниже после АКШ. Мета-анализ показал, что через 1 год ОШ по показателю MACE=0,43 (95% ДИ 0,35-0,54), через 3 года — 0,37 (95% ДИ 0,29-0,48). ОШ повторных реваскуляризаций через год — 0,18 (95% ДИ 0,13-0,25), через 3 года — 0,09 (95% ДИ 0,02-0,34). Выводы, сделанные в обзоре — преимущества АКШ над СКА заключаются в меньшей потребности в повторных реваскуляризациях миокарда; одновременно в обзоре акцентируется внимание на том, что использование результатов РИ в клинической практике ограничено в связи с чрезвычайно быстрым развитием новых технологий, а также с тем, что пациенты в реальной практике имеют другие характеристики, чем в исследованиях, и выбор лечения пациента зависит от индивидуальных ФР.

Сравнение мини-АКШ и АКШ

Был выполнен систематический обзор исследований по эффективности и безопасности мини-АКШ и АКШ; различий в исходах не выявлено (безопасность одинакова). В настоящее время практически нет хорошо спланированных, сравнительных исследований этих методов лечения, поэтому нельзя сделать вывод о том, что мини-АКШ более эффективный метод лечения, чем АКШ. Для доказательства требуется проведение тщательно спланированных доказательных исследований [24]. Наиболее подробный систематический анализ госпитальных результатов лечения произведен авторами американского руководства по АКШ [4]. В нем отмечено, что существующие методики мини-АКШ обладают преимуществом над АКШ: меньшее число осложнений,

Таблица 2

Результаты мета-анализа (АКШ-ТЛБА)

Повторные реваскуляризации	АКШ (%)	ТЛБА (%)
После АКШ	1	6
После ТЛБА	19,7	22,9
Статистическая значимость различий	p<0,00001	p<0,00001

Таблица 3

Характеристика пациентов по данным мета-анализа [18]

Характеристика пациентов	СКА (n = 1518)	АКШ (n = 1533)
Средний возраст	61 (53-68)	61 (54-68)
Мужчин (%)	77	77
ИМ в анамнезе (%)	43	41
СД (%)	18	18
Нестабильная стенокардия (%)	29	27
ФВ (%)	59±11	59±11

стоимость лечения, смертность и продолжительность госпитализации. Вместе с тем, обращает внимание, что в приведенных ссылках на первоисточники частота выполнения мини-АКШ намного меньше частоты применения АКШ — от 10% до 30% от всех больных с АКШ. Не обнаружены мета-анализы и систематические обзоры, посвященные отдельным результатам лечения.

Результаты мета-анализов по сравнению СКА и ТЛБА

В мета-анализ [19] включены 5 РИ с участием 1247 пациентов. В исследованиях сравнивали традиционную практику ТЛБА и целесообразность дополнительного СКА после успешной ТЛБА у пациентов с хронической окклюзией одной из КА. Результаты: СКА ограничивает частоту ангиогра-

Таблица 4

Особенности вмешательств

Характеристика выполнения вмешательств	СКА (n=1518)	АКШ (n=1533)
Длительность ожидания вмешательства после рандомизации (дней)†	15 ± 22	20 ± 29
Получили запланированное лечение (%)	98	96
Среднее число реваскуляризированных поражений	2,4±1,1	2,7±0,8
Полная реваскуляризация (%)*	54	82
Продолжительность лечения (дни)*	2 (1, 4)	8 (6, 10)

Примечание: *p<0,001; †p<0,01.

Таблица 5

Результаты мета-анализа исследований ARTS-1, SoS, ERACI-2, and MASS-2 [18]

Характеристика выполнения вмешательств	СКА (1518)	АКШ (1533)	Стат. достоверность
MACE 1(смерть+ОНМК+нефатальный ИМ)	9,1%	8,7%	ОШ 95% ДИ = 0,95 (0,74-1,23)
MACE 2(смерть+ОНМК+нефатальный ИМ + частота повторных реваскуляризаций)	24%	13%	ОШ (95% ДИ = 1,94 (1,61-2,34)
Смерть	3%	2,8%	p=NS
Смерть (больные СД)	5,6%	3,5%	0,25

Примечание: ARTS-1 — Arterial Revascularization Therapies Study; SoS — Stent or Surgery trial; ERACI-2 — Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple-vessel disease; MASS-2 — Medicine Angioplasty or Surgery Study; показатель MACE — Major Adverse Clinical Events); ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; СД — сахарный диабет.

фически выявляемых рестенозов на 50%. Вывод — в настоящее время неясно, чем руководствуются исследователи, используя тактику СКА в случаях субоптимальных результатов ТЛБА. При такой тактике можно предотвратить 1 случай рестеноза на 10 пациентов в год, однако преимущества в качестве жизни (по стандартизованным показателям) при использовании такой тактики лечения минимальны, а стоимость лечения значительно выше. Ни в одном из включенных в мета-анализ исследований не приведены сведения по отдельным клиническим исходам и об отдаленных результатах лечения.

В мета-анализ по сопоставлению результатов СКА [27], включены исследования, выполненные до 1998г. Поиск и анализ информации были структурированы следующим образом:

- использование в качестве рутинной процедуры либо только ТЛБА либо СКА;

- выполнение СКА по показаниям: в случае неудовлетворительного или субоптимального результата ТЛБА.

Полученные результаты:

- Четыре из пяти РИ выявили, что СКА значительно ограничивает частоту рестенозов, определяемых при КАГ. Четыре исследования представили результаты по клинически значимым исходам. Во всех 4 исследованиях отсутствовали различия по частоте смертельных случаев за период наблюдения; только в двух работах представлены доказательства снижения частоты клинически значимых событий по комбинированным показателям в случае использования СКА.

- До 1998г не были обнаружены публикации РИ по сравнению стратегии N2 (выполнение СКА по показаниям: в случае неудовлетворительного или субоптимального результата ТЛБА) ведения пациентов. Исследования с использованием этой стратегии носили предварительный характер, применяя метод «описание случаев до и после». Авторы этого мета-анализа считают, что оценить эффективность такого подхода невозможно из-за того, что в публикациях результаты представлены в виде комбинированных показателей.

В мета-анализ [25] включены 4 исследования; в нем сопоставлена результативность успешной ТЛБА и дополнительного СКА после успешной процедуры ТЛБА (всего 775 больных). В цели мета-анализа не входила оценка выживаемости или частоты развития в последующем ИМ. Четыре из пяти исследований продемонстрировали, что СКА значительно ограничивает частоту рестенозов, диагностируемых при КАГ. В двух исследованиях сообщается об отсутствии преимуществ СКА над ТЛБА, в 2 других представлены доказательства снижения частоты клинически значимых событий по комбинированным показателям в случае использования СКА за счет частоты повторных реваскуляризаций.

При оценке ангиографических показателей СКА с помощью стента Palmaz-Schatz у больных с 1-сосудистым поражением на протяжении < 15 мм, но различным диаметром сосуда обнаружено, что при более крупном диаметре сосуда (>3 мм) ангиографические показатели лучше («чем больше, тем лучше»).

Столь быстрое распространение метода СКА невозможно объяснить только медицинскими показаниями [25,33]. Авторы считают, что СКА не решает полностью проблему рестенозов. Рестенозы за счет «ремоделирования» и «спадения сосуда» регистрируются преимущественно после ТЛБА, в то время как рестенозы за счет активной пролиферации больше выражены после СКА, чем при ТЛБА. В среднем частота рестенозов в течении 1-3 лет после ТЛБА по данным различных исследований составляет от 15% до 40%, после СКА (без покрытия) от 10% до 32%. Рестенозы у больных СД после СКА регистрируются до 40% случаев [30], с поражением КА на протяжении и мелких сосудов (<2,5мм) — до 30% и при стентировании венозных шунтов в 20% случаев. После ТЛБА чаще требуется повторная эндоваскулярная реваскуляризация миокарда, но СКА более дорогостоящее лечение. Однако частоту рестенозов в настоящее время нельзя сопоставлять с частотой рестенозов, регистрируемых в более ранних исследованиях (1994-1997гг.). Это связано с тем, что сегодня модифицированные, инвазивные технологии применяют в более сложных случаях и у более тяжелых пациентов [31].

В систематический обзор были включены 23 РИ, содержащие данные на 10347 пациентов: 902 пациентам вид лечения был изменен (crossover) в связи с тем, что при ТЛБА не был достигнут оптимальный результат, и исследователи считали неэтичным оставить пациента без дополнительного СКА. Время наблюдения за пациентами составило 12,8 мес [28]. Результаты исследований представлены в таблице 6.

Авторы пришли к заключению, что по смертности и частоте последующих ИМ между ТЛБА и СКА достоверных различий нет. Частота повторных реваскуляризаций и, соответственно, показатель MACE во всех исследованиях после СКА ниже, чем после ТЛБА.

Таким образом, в исследованиях, сопоставляющих ТЛБА и СКА, не отмечено преимуществ СКА перед ТЛБА по таким клиническим исходам как выживаемость и частота развития ИМ в последующем. Частота повторных реваскуляризаций эндоваскулярными методами меньше после СКА, что вероятно и является причиной предпочтения интервенционных кардиологов использовать СКА при выборе между СКА и ТЛБА. Поводом для выполнения повторных реваскуляризаций в большинстве исследований служили ангиографически диагностируемые рестенозы и новые сужения КА.

Таблица 6

Результаты мета-анализа [28]

Названия исследований	Смерть (абс, %)		ИМ (абс, %)		MACE (абс, %)	
	СКА	ТЛБА	СКА	ТЛБА	СКА	ТЛБА
Первичное поражение КА						
BENESTENT II	4 (1,0)	4 (1,0)	14 (3,4)	18 (4,4)	65 (15,7)	92 (22,4)
OCBAS	0 (0)	1 (1,7)	0 (0)	1 (1,7)	11 (19,2)	10 (16,9)
BOSS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (19)	14 (21)
EPISTENT	8 (1,0)	17 (2,1)	47 (5,9)	61 (7,7)	160 (20,2)	201 (25,3)
OPUS-1	1 (0,4)	3 (1,2)	4 (1,7)	6 (2,4)	14 (6,1)	37 (14,9)
FROST	3 (2,4)	0 (0)	4 (3,2)	3 (2,4)	-	-
AS	1 (0,52)	0 (0)	3 (1,6)	3 (1,5)	38 (19,8)	54 (27,5)
DESTINI	3 (0,8)	3 (0,8)	12 (3,2)	14 (3,8)	66 (17,8)	69 (18,9)
Острый ИМ						
PASTA	3 (4,5)	6 (8,7)	-	-	15 (22,4)	34 (49,3)
GRAMI	2 (3,8)	4 (7,7)	0 (0)	4 (7,7)	9 (17,3)	18 (34,6)
FRESCO	2 (2,7)	3 (4,0)	2 (2,7)	2 (2,7)	10 (13,3)	26 (34,7)
STENTIM-2	3 (3,0)	2 (1,8)	4 (4,0)	6 (5,5)	20 (19,8)	31 (28,2)
Stent-PAMI	26 (5,8)	14 (3,1)	13 (2,9)	12 (2,7)	77 (17,0)	111 (24,8)
Zwolle	3 (2,7)	4 (3,5)	1 (0,9)	10 (8,7)	18 (16,1)	44 (38,3)
CADILLAC*	26 (5,0)	15 (2,9)	12 (2,3)	13 (2,5)	66 (12,5)	105 (19,8)
CADILLAC	16 (3,2)	27 (5,3)	8 (1,6)	10 (2,0)	67 (13,1)	109 (21,2)
Хроническая тотальная окклюзия						
SPACTO	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (30)	22 (55)
TOSCA	7 (3,5)	6 (2,9)	28 (13,9)	14 (6,7)	81 (40,1)	95 (45,7)
SARECCO	0 (0)	0 (0)	1 (1,8)	1 (1,8)	26 (47)	41 (75)
MAJIC	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	33 (30,6)	54 (49,5)
Маленький диаметр сосудов						
ISAR-SMART	2 (1,0)	3 (1,5)	4 (2,0)	2 (1,0)	47 (23)	38 (19)
SISA	1 (0,6)	1 (0,6)	7 (4,5)	18 (10,5)	35 (22,4)	46 (26,9)
Park	0 (0)	0 (0)	1 (1,7)	2 (3,3)	-	-
BESMART	1 (0,5)	4 (2,1)	1 (0,5)	2 (1,1)	24 (12,5)	45 (23,8)
Bcero	112 (2,2)	118 (2,3)	166 (3,3)	202 (3,9)	900 (18,2)	1296 (25,8)

Примечание: BENESTENT II – Belegian Netherlands Stent Study, OCBAS – Optimal Coronary Balloon Angioplasty With Provisional Stenting Versus Primary Stent, BOSS – Balloon Optimization vs Stent Study, EPISTENT – Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting, OPUS-1 – Optimum Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Compared With Routine Stent Strategy, FROST – French Optimal Stenting Trial, AS – Angioplasty or Stent, DESTINI – Doppler Endpoint Stenting International Investigation trials for de novo coronary artery lesions; SPACTO – the Stent vs Percutaneous Angioplasty in Chronic Total Occlusion, TOSCA – Total Occlusion Study of Canada, SARECCO – Stent or Angioplasty after Recanalization of Chronic Coronary Occlusions, MAJIC – Mayo-Japan Investigation for Chronic Total Occlusion trials for coronary occlusions; PASTA – the Primary Angioplasty Versus Stent Implantation in Acute Myocardial Infarction, GRAMI – Gianturco-Roubin in Acute Myocardial Infarction, FRESCO – Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions, STENTIM-2 – Immediate Coronary Angioplasty with Elective Wiktor Stent Implantation Compared with Conventional Balloon Angioplasty in Acute Myocardial Infarction, Stent-PAMI – Stent Primary Angioplasty in MI, CADILLAC – Zwolle, and Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications trials for acute ST-segment elevation myocardial infarction; ISAR-SMART – and the Intracoronary Stenting or Angioplasty for Restenosis Reduction in Small Arteries, SISA – Park, Stenting in Small Arteries, BESMART – Bestent in Small Arteries trials for small vessels.

Сопоставление 4 эндоваскулярных методов реваскуляризации миокарда

В таблице 7 представлены обобщенные госпитальные результаты четырех эндоваскулярных методов лечения на основе базы данных National Cardiovascular Network database [20].

Процесс внедрения СКА в клиниках США в период 1994-1997гг. шел достаточно быстрыми темпами, в то время как применение других технологий постепенно сокращалось. К концу 1997г СКА использовали более чем в 69% всех случаев. В половине центров метод применяли более чем в 70% случаев. Распространение метода не соответствовало рекомендациям Комиссии FDA (Food and Drug

Administration), которая считала целесообразным назначать данный метод лечения узкой категории пациентов с определенным видом повреждения сосудов, встречающимся не более чем в 30% всех клинических случаев. Новые технологии характеризовались взаимозаменяемостью, и, следовательно, медицинские показания для лечения конкретных групп пациентов или склонность центров к внедрению новых технологий не могли быть причинами разнообразия применяемых технологий. Таким образом, причина такого различия более вероятно была обусловлена предпочтениями персонала клиники, несмотря на более высокую стоимость услуги (СКА) для плательщика: пациента, государства, страховой компании.

Таблица 7

Результаты данных регистра [20]

Метод реваскуляризации	ТЛБА	СКА	Прямая атерэктомия	Ротационная атерэктомия
Госпитальная летальность (%)	1,5	1,1	0,9	1,2
Госпитальные (летальность+ повторные реваскуляризации)	6,8	4,7 p<0,01	5,6	5,7 p<0,01

Достоверное различие в пользу СКА (по сравнению с другими эндоваскулярными методами) по показателю госпитальная летальность + госпитальные повторные реваскуляризации объясняет позицию врачей стационара отдавать предпочтение СКА, несмотря на то, что отдаленные результаты лечения с использованием разных процедур не отличаются.

В мета-анализе представлены результаты сравнения ротационной атерэктомии (РА) + ТЛБА (СКА) и только ТЛБА (СКА) [32]. В мета-анализ включены результаты 9 исследований, которые содержат сведения о 3066 больных. Частота рестеноза через 6 мес. в группе с «простым» поражением КА и «осложненным» поражением КА статистически достоверно не различалась — ОР=1,00; 95% ДИ 0,83-1,20; через год — ОР=1,21; 95% ДИ 0,95-1,55. Не было обнаружено преимуществ при использовании РА+ТЛБА по сравнению с ТЛБА по комбинированному показателю, включающему ИМ+ неотложное АКШ+смерть в госпитальном периоде — ОР=1,19; 95% ДИ 0,78-1,83. Однако по сравнению с ТЛБА при РА+ТЛБА риск ангиографически диагностируемого спазма КА был выше в 9 раз — ОР=9,23; 95% ДИ 4,61-18,47, риск перфорации КА в 4 раза — ОР=3,87; 95% ДИ 0,82-18,21, транзиторной окклюзии КА в 2 раза — ОР=2,28; 95% ДИ 1,00-5,19, вместе с тем реже отмечались диссекция КА — ОР=0,49; 95% ДИ 0,33-0,75 и необходимость использования стентов — ОР=0,38; 95% ДИ 0,22-0,65. Авторы пришли к выводу, что при хороших результатах ТЛБА, назначение РА+ТЛБА нецелесообразно. РА+ТЛБА можно применять в отдельных случаях: невозможность выполнить АКШ, комплексное поражение сосуда при неудовлетворительном результате ТЛБА.

Таким образом, в отдельных случаях в части стран, кроме традиционной ТЛБА, АКШ и СКА используются другие эндоваскулярные методы лечения. Сравнительные исследования не выявили их преимуществ по сравнению с ТЛБА или СКА в нестратифицированных группах больных. Вероятно

в клиниках, имеющих достаточный опыт работы, вышеуказанные вмешательства могут улучшить клиническое состояние небольшого контингента пациентов с определенными клиническими характеристиками. Маловероятно, что эти вмешательства в дальнейшем найдут широкое применение в учреждениях РФ.

Сопоставление прямого СКА и СКА с предилатацией

В мета-анализе были объединены результаты 10 РИ, сравнивающих прямое СКА и СКА с предилатацией [8]. Большинство РИ включали пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией без ИМ, в 1 РИ участвовали пациенты с ИМ. Почти во всех исследованиях использовано в среднем по 1 стенту на 1 пациента. Количество пациентов в мета-анализе — 2650. Не наблюдали различий между двумя методами по частоте успешных вмешательств и госпитальных осложнений. Стоимость прямого СКА была < на 22%. Выявлено превосходство прямого СКА над СКА с предилатацией по таким показателям как смертность и частота последующих ИМ и не отмечено преимуществ по частоте повторных реваскуляризаций (таблица 8).

Таким образом, ряд РИ и мета-анализов подтвердил идентичность клинических результатов 2 методов стентирования: прямое СКА и СКА с предшествующей дилатацией. Стоимость СКА с предилатацией была выше стоимости лечения с помощью прямого СКА.

Сопоставление СКА с разными видами фармакологического покрытия.

В обзоре [12] обобщены результаты 148 публикаций о результатах исследований, оценивающих СКА с использованием стентов с фармакологическим покрытием (СКАф) в зависимости от ангиографических особенностей поражения коронарного русла. В этом обзоре анализируются результаты как РИ, так и нерандомизированных исследований, в т.ч. часть исследований I фазы клинических испы-

Таблица 8

Результаты мета-анализа: исходы через 6 месяцев [8]

Показатель	Прямое СКА	СКА с предилатацией	ОШ
Смертность	0,6	1,6	0,47(0,19-1,27)
Частота ИМ	3,5	4,8	0,72 (0,45-1,25)
Частота последующих TVR	9,5	9,0	1,07 (0,77-1,46)

Примечание: TVR — target vessel revascularisation (повторная реваскуляризация сосуда, на котором уже было выполнено вмешательство — ангиопластика или стентирование).

Таблица 9

Клинические исходы при использовании стентов с фармакологическим покрытием [12]

Название исследования	Смерть+ИМ (%)	Повторная реваскуляризация (%)
RAVEL, 1 год СКА/СКАф	5,9/5	23,7/0,8
RAVEL, 2 года СКА/СКАф	5,9/7,5	13,6/0,8
RAVEL, 3 года СКА/СКАф	9,3/10,8	13,6/2,5
SIRIUS, 9 мес СКА/СКАф	3,8/3,7	16,6/4,1
SIRIUS, 2 года СКА/СКАф	4,3/4,6	25/11
ASPECT, 6 мес. СКА/СКАф	1,7/3,4	3,4/3,4
TAXUS I, 12 мес. СКА/СКАф	0/0	10/3
TAXUS II, 12 мес. СКА/СКАф медл выделение вещества	6,8/2,3	15,9/10,1
СКА/СКАф быстрое выделение вещества	5,3/3,8	19,1/6,9
TAXUS III (пациенты с рестенозами) 12 мес.	3,6	21,4
TAXUS IV (кардиал смерть) 9 мес. СКА/СКАф	4,8/4,8	23,3/7,7

Примечание: RAVEL – The Randomized Study with the Sirolimus-Eluting Velocity Balloon-Expandable Stent; SIRIUS – Sirolimus-Coated BX Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with De Novo Coronary Artery Lesions; ASPECT – The Asian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial.

таний. Авторы пришли к выводу, что частота рестенозов резко возрастает с уменьшением диаметра сосудов, увеличением длины (протяженности) поражения и наличием у пациентов СД. Клинические исходы в анализируемых исследованиях представлены в таблице 9.

СКАф доказательно ограничивают рестеноз и частоту повторных эндоваскулярных вмешательств, но не влияют на такие клинические исходы, как смерть и частота последующих ИМ. Аналогичные результаты были получены в другом обзоре [2].

Сопоставление ТМЛР, МТ, АКШ

В странах ЕЭС лазерному устройству для проведения ТМЛР присвоен знак «СЕ», наличие которого подтверждает его соответствие стандартам безопасности и качества как электрического устройства, однако это не равнозначно его клинической эффективности. Присвоение такого знака предоставляет право на свободное распространение этого устройства на территории ЕЭС. В работах по оценке результатов ТМЛР отмечено существенное расхождение результатов, и все они относятся к неконтролируемым испытаниям – клинические отчеты, описательные исследования. Отмеченные улучшения миокардиальной перфузии были статистически незначимы, а результаты изменения левожелудочковой функции и гистологических исследований, оценивающих лазерные каналы, противоречивы. Почти во всех исследованиях установлено симптоматическое улучшение состояния пациентов, однако, данный показатель очень субъективен, и поэто-

му нельзя исключить эффект «плацебо». В систематическом обзоре [22] имеющихся данных об эффективности и безопасности ТМЛР показано, что новые методы лечения должны испытываться только в центрах, которые обладают соответствующими персоналом, техническим оснащением, и только при наличии протокола.

В 1998г коллективом авторов [9] был выполнен систематический обзор результатов исследований, оценивающих ТМЛР. Целью обзора была оценка безопасности, эффективности и пользы применения ТМЛР в лечении ИБС. В обзоре представлен анализ: результатов 3 клинических испытаний n=328; многоцентрового нерандомизированного исследования n=200; одного отчета о клинической работе n=116; одного проспективного испытания n=12; 15 абстрактов, содержащих результаты: 14 клинических испытаний n=704; ретроспективного исследования n=786.

На момент составления обзора не было выполнено ни одного РИ. Поиск проводился с использованием баз данных MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, Sci Search и Current Contents с временными рамками январь 1985г – март 1997г. Дополнительная информация была получена от производителей оборудования и государственных органов. Пациенты, которые были включены в анализируемые исследования, имели тяжелые, рефрактерные к медикаментозной терапии формы стенокардии, нестабильную стенокардию. Изучалось применение ТМЛР в качестве единственного способа воздействия и в сочетании с КШ. Продолжи-

тельность наблюдения за пациентами — 2-12 месяцев. После ТМЛР обнаружены значительные различия по смертности — через 1 год от 0 до 27%. В большинстве исследований было отмечено симптоматическое улучшение стенокардии: у 75% больных через 3, 6, 12 месяцев ФК стенокардии снизился на 2 класса ($p < 0,001$). Спустя год 6,5% больным были выполнены дополнительные процедуры; у 56% больных уменьшилось применение медикаментов, у 19% — увеличилась потребность в лекарственных препаратах. Ни в одном исследовании исходы у пациентов с ТМЛР не были сопоставлены с исходами пациентов, лечившихся другими методами. Вывод: ТМЛР может стать полезным методом лечения на последней стадии ИБС, однако более точная оценка потребует анализа результатов РИ.

По мнению авторов обзора, подготовленного по заказу правительственного комитета по здравоохранению Австралии MSAC [29], существует недостаточно доказательств того, что клиническая польза от применения ТМЛР превышает потенциальный риск, связанный с этим методом: для ТМЛР характерна 3-5% периоперативная летальность, отсутствуют гарантии облегчения симптомов по итогам 12 месяцев. Показатели рентабельности также недостаточно благоприятные. Поэтому комитет рекомендует на данный момент воздержаться от выделения средств на финансирование метода.

В мета-анализе [17] 7 исследований с общим числом пациентов 1053, проведенных за период 1999-2000гг. не обнаружено статистически значимого отличия по выживаемости между ТМЛР и МТ в течение года — ОШ=0,93, 95% ДИ 0,59-1,49 ($p=0,76$). ФК стенокардии значительно улучшился после ТМЛР — ОШ=0,17, 95% ДИ 0,1-0,27 ($p < 0,0001$).

Заключение

В настоящем обзоре обобщены результаты 23 мета-анализов и систематических обзоров, выполненных другими авторами. Данные исследований свидетельствуют о доказанных преимуществах АКШ в сочетании с последующей МТ над МТ и эндоваскулярными вмешательствами по выживаемости для пациентов с определенными клиническими характеристиками. Отсутствуют доказательства преимущества СКА и СКАф по выживаемости над ТЛБА или МТ; не выявлено преимуществ какого-либо из сравниваемых методов лечения ИБС в последующем снижении частоты развития ИМ. Частота повторных реваскуляризаций ниже при АКШ, чем при ТЛБА и СКА; при СКА ниже, чем при ТЛБА, при СКАф ниже, чем при СКА без покрытия. Выявлены доказательства преимущества АКШ, ТЛМР, СКА и ТЛБА над МТ по облегчению симптомов стенокардии; продолжительность антиангинального действия более агрессивных по сравнению с МТ методов лечения значительно варьирует в разных исследованиях. Ни один из методов реваскуляризации не является заменяющим полностью МТ.

Представленные обобщенные результаты не являются окончательными и нуждаются в дальнейшем периодическом пересмотре. Наблюдающаяся в последние годы тенденция к более широкому использованию эндоваскулярных процедур, вероятно, связана с тем, что выявлены преимущества ТЛБА (СКА) над АКШ по частоте госпитальных осложнений, меньшей продолжительности пребывания в стационаре, меньшей психологической травме пациента. При этом вместо доказательства используется логическое суждение «АКШ имеет преимущества над МТ по выживаемости, выживаемость на фоне ТЛБА (СКА) сопоставима с АКШ, следовательно, ТЛБА (СКА) лучше, чем МТ».

Литература

1. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Самородская И.В. Оценка эффективности методов реваскуляризации миокарда в рандомизированных исследованиях (систематический обзор). Бюллетень НЦССХ Сердечно-сосудистые заболевания. Общие вопросы сердечно-сосудистой хирургии. Сентябрь-октябрь 2001; 2(5): 16-50.
2. Бокерия Л.А., Алекаян Б.Г., Закарян Н.В., Стаферов А.В. Коронарные стенты с лекарственным покрытием для лечения больных ИБС (обзор). Грудь серд-сосуд хир 2004; 2: 48-51.
3. Соломон А.Д., Герш Б.Д. Лечение хронической стабильной стенокардии: анализ результатов рандомизированных исследований. Перевод. МЖМП 1999; 8: 27-33.
4. ACC/ANA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. JACC 2004; V44(5): 1146-54. Полный текст www.acc.org
5. Bakhai A, Hill RA, Dunder Y, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with stents versus coronary artery bypass grafting. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art. No.: CD004588.pub3. DOI: 10.1002/14651858.CD004588.pub3.
6. Blumenthal RS, Cohn G, Schulman SP. Medical Therapy Versus Coronary Angioplasty in Stable Coronary Artery Disease: A Critical Review of the Literature. JACC 2000; 36-h(3): 668-73.
7. Braunwald E, ed. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 5th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Company 1998; Chapter 52.
8. Burzotta F, Trani C, Prati, et al. Comparison of outcomes of direct stenting (meta-analysis of 10 randomized trials. Am J Card 2003; 91: 790-6.
9. Cummings JP, Ratko TA, Matuszewski KA. Transmyocardial laser revascularization: a qualitative systematic review. Am J of Managed Care 1998; 4(Sp Iss): SP152-66.
10. Cundiff DK. Coronary artery bypass grafting (CABG): reassessing efficacy, safety, and cost. Med Gen Med 2002; 4(2): 7-14.
11. Detre KM, Holubkov R. Coronary revascularization on balance. Mayo Clin Proc 2002; 77(1): 72-82.
12. Dobesh PP, Stacy ZA, Ansara AJ, Enders JM, Drug-Eluting Stents: A Mechanical and Pharmacologic Approach to Coronary Artery Disease. Pharmacotherapy 2004; 24(11): 1554-77.
13. Filart RA, Ryan TJ. Comparison of coronary angioplasty bypass surgery for multivessel disease. Cor artery dis 1993; 4(12): 1039-47.

14. Gunnell D, Harvey I, Smith L. The invasive management of angina. *J Epidemiol Commun Health* 1995; 49: 335-43.
15. Hueb WA, Soares PR, Gersh BJ. The Medicine, angioplasty or surgery study (MASS II). *JACC* 2004; 43: 1743-51.
16. Kwok YS, Kim C, Heidenreich PA. Medical therapy or coronary artery bypass graft surgery for chronic stable angina. *Am J Med* 2001; 111(2): 89-95.
17. Liao L, Sarria-Santamera A, Huntington A, et al. Meta-analysis of survival and angina relief after transmyocardial revascularization. *JACC* 2005; 45(Suppl A): 357A.
18. Mercado N, Boersna E. CABG vs Stenting for Multivessel Disease: a Meta-analysis of ARTS-1, SoS, ERACI-2, and MASS-2. *Eur Society of Cardiology Congress* 2003. (www.med-scape.com)
19. Mori M, Kurogane H, Hayashi T, et al. Comparison of result of intracoronary implantation of Palmaz-Schatz stent with conventional balloon angioplasty. *Am J Cardiol* 1996; 78: 985-9.
20. Peterson ED, Lansky AJ, Anstrom KJ, et al. Evolving trends in interventional device use and outcomes: results from the National Cardiovascular Network Database. *Am Heart J* 2000; 139: 198-207.
21. Pocock SJ. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995; 346(8984): 1184-9.
22. Pons JMV. Transmyocardial revascularization with laser. *Scottish Health Purchasing Information Centre (SHPIC)*. IN96009. 1996. 61.
23. Pretre R, Turina MI. Analysis of trials of surgery vs angioplasty in myocardial revascularization. *Semin Interv Cardiol* 1999; 4(4): 235-43.
24. Scott NA, Knight JL, Bidstrup BP, et al. Systematic review of beating heart surgery with the Octopus Tissue Stabilizer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(5): 804-17.
25. Serruys PW, Kay IP, Disco C, et al. Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six months: results of a meta-analysis. *JACC* 1999; 34(4): 1067-74.
26. Sim IC. A meta-analysis of randomized trials comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1995; 76(14): 1025-9.
27. Stents for coronary artery disease. The Wessex Institute for Health Research and Development. The Cochrane Database of Systematic Reviews number DARE-989742.
28. Suwaidi JA, Holmes DR, Salam AM, et al. Impact of Coronary Artery Stents on Mortality and Nonfatal Myocardial Infarction: Meta-analysis Comparing a Strategy of Routine Stenting With That of Balloon Angioplasty. *Am Heart J* 2004; 147(5): 815-22.
29. Transmyocardial laser revascularisation. Canberra: Medicare Services Advisory Committee. (MSAC). MSAC application 100. 1999. 22. <http://www.health.gov.au/haf/msachttp>
30. Van-Belle E, Bauters C, Hubert E. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997; 96(5): 1374-7.
31. Vetrovec GW. Drug-Eluting Stents: Current Outcomes and Potential Impact on Coronary Disease Management. *J Invasive Cardiol* 2002; 14(11): 708-12.
32. Villanueva EV, Wasiak J, Petherick ES. Percutaneous transluminal rotational atherectomy for coronary artery disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4. Art. No.: CD003334. DOI: 10.1002/14651858.CD003334.
33. Weintraub WS. Economics and outcomes of coronary stenting: are stents right for everybody? *J Invas Cardiol* 2000; 12(4): 200-2.
34. Yusuf S. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344(8922): 563-70.

Поступила 07/11-2005

Метаболические расстройства и артериальная гипертензия в период беременности: ближайшие и отдаленные последствия для матери и плода

О.Н. Ткачева¹, Т.С. Полятыкина², И.Е. Мишина², А.В. Барабашкина³

¹Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия; ²Ивановская государственная медицинская академия Росздрав. Иваново, Россия; ³Владимирская областная клиническая больница. Владимир, Россия

Metabolic disturbances and arterial hypertension in pregnancy: short- and long-term effects on mother and fetus

O.N. Tkacheva¹, T.S. Polyatykina², I.E. Mishina², A.V. Barabashkina³

¹Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia; ²Ivanovo State Medical Academy, State Federal Agency for Health and Social Development. Ivanovo, Russia; ³Vladimir Regional Clinical Hospital. Vladimir, Russia

Эпидемиологические исследования подтвердили гипотезу о том, что риск развития метаболического синдрома (МС), артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца формируется до рождения. Гестационный диабет (ГД) и ожирение — метаболические расстройства, встречающиеся во время беременности. Развитие инсулинорезистентности (ИР) приводит в ранние сроки гестации к разрастанию жировой ткани и повышению фетоплацентарной питательной ценности в поздние сроки беременности, когда происходит 70% нарастания веса плода. Увеличение ИР матери имеет репродуктивное преимущество в случае недостаточного питания и интенсивной работы женщины, но может повлечь за собой развитие ГД на фоне гиперкалорийной диеты и низкой физической активности. Повышение ИР в сочетании с ожирением перед зачатием, увеличивает риск макросомии и избыточного веса плода. Крупные дети, родившиеся у женщин с ГД, имеют повышенный риск развития юношеского ожирения и сахарного диабета (СД) 2 типа. Уменьшение роста и размеров плода во время беременности и в ранний постнатальный период также приводят в последующем к развитию СД и МС. Несмотря на то, что молодые женщины имеют низкий уровень сердечно-сосудистой заболеваемости, гестационная гипергликемия в комбинации с ожирением до беременности и гипертензивный синдром в период гестации многократно увеличивают кардиоваскулярный риск. Женщины с диагностированными в период беременности метаболическими расстройствами и АГ, а также рождающиеся дети требуют пристального наблюдения и, возможно, медицинского вмешательства.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, метаболические нарушения, инсулинорезистентность.

Epidemiology studies have confirmed a hypothesis on pre-natal risk determination for metabolic syndrome (MS), arterial hypertension (AH), and coronary heart disease (CHD). Gestational diabetes (GD) and obesity are typical metabolic disturbances in pregnancy. Insulin resistance (IR) development at early gestation stages results in fat tissue proliferation and increased feto-placental nutritious value by late pregnancy stages, when fetus weight increases by 70%. Increased IR in mother provides reproductive benefit in case of under-nutrition and over-working, at the same time being able to result in GD, when combined with calorie-rich diet and sedentary lifestyle. Increased IR and pre-conception obesity increase macrosomia and fetus overweight risk. Overweight children of GD mothers have increased risk of juvenile obesity and type 2 diabetes mellitus (DM-2). Decreased fetal height and body size in pregnancy and early post-natal period could also result in DM and MS later in life. In spite of low cardiovascular morbidity in young women, gestational hyperglycemia combined with pre-pregnancy obesity, as well as gestational hypertensive syndrome, significantly increase cardiovascular risk. Women with pregnancy-diagnosed metabolic disturbances and AH, as well as their children, need to be actively followed-up and treated, if necessary.

Key words: Arterial hypertension, pregnancy, metabolic disturbances, insulin resistance.

На протяжении последних лет неизменно высоким остается интерес научных исследователей и практических врачей к проблеме метаболического синдрома (МС) — комплексу клинико-биохимических нарушений, в патогенезе которых общим звеном является инсулинорезистентность (ИР). Распространенность МС по данным разных авторов составляет 5-20% [1,2]. Практически все компоненты МС относятся к установленным факторам риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При сочетании нескольких компонентов у одного и того же пациента этот риск возрастает во много раз. Ранняя диагностика и коррекция МС необходимы для предупреждения или отсрочки манифестации сахарного диабета 2 типа (СД-2), а также снижения риска ССЗ и смертности.

В связи с тем, что МС рассматривается как комплекс метаболических нарушений, патогенетически связанных между собой, определить первопричину его развития достаточно сложно. Некоторые исследователи считают, что первичным звеном патогенеза МС является нарушение углеводного обмена. Гипергликемия компенсаторно вызывает гиперинсулинемию (ГИ); в дальнейшем, при истощении компенсаторных возможностей, гипергликемия и повышение уровня свободных жирных кислот (СЖК) приводят к ИР [3,4]. Широко обсуждается роль артериальной гипертензии (АГ) в патогенезе МС. Повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, характерное для начальной стадии АГ, может индуцировать ИР [5]; повышение периферического сосудистого сопротивления на более поздних стадиях — способствовать снижению утилизации глюкозы в тканях, что приводит к компенсаторной ГИ, а затем к ИР. Нарушение липидного обмена и связанное с ним снижение поглощения инсулина в печени также способствует развитию ГИ, а затем ИР. Не вызывает сомнения тот факт, что формирование МС генетически детерминировано [6,7].

Не менее трудной и важной с практической точки зрения задачей является своевременное определение момента запуска комплекса взаимоотношающихся метаболических нарушений. Целый ряд научных работ последних лет показывает, что начинаться этот патологический процесс может в период беременности. Эпидемиологическое исследование выявило взаимосвязь между нарушениями всех видов обмена во время гестации и риском развития ИР, а также между ИР и сердечно-сосудистыми расстройствами в среднем возрасте [8]. Беременность можно рассматривать как стресс-тест, предсказывающий здоровье женщины в последующей жизни [9]. Беременность выявляет предрасположенность к АГ, демаскирует субклинические расстройства углеводного обмена, патологию щитовидной железы и желез внутренней секреции, печени и почек. Повышение артериального давления (АД) в период гестации усугубляет метаболические расстройства. Указанные

выше патологические состояния могут нивелироваться после родов, но в последующем появиться вновь и прогрессировать.

Гестационный диабет

Гестационный диабет (ГД) в США диагностируют у 135 тысяч женщин в год [10]. Распространенность ГД в этой стране на протяжении 8 лет увеличилась с 2,9% до 8,8% [11]. Одновременно с этим имеет место существенное повышение распространенности юношеского ожирения и СД-2 у детей, родившихся у женщин с ГД [12,13].

ГД — это нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) различной степени, которое начинается или впервые обнаруживается во время беременности [14]. Основой патофизиологии ГД является функциональное снижение инсулиночувствительности (ИЧ) или повышение ИР у беременной [15].

Метаболизм глюкозы

Патофизиология ГД включает в себя аномалии тканевой ИЧ; β -клетки островкового аппарата поджелудочной железы искаженно воспринимают уровень гликемии, следствием чего является неадекватная для данной степени гликемии секреция инсулина. Снижение инсулинового ответа на выброс глюкозы происходит у женщин с ГД в поздние сроки беременности [16]. В третьем триместре беременности у женщин с ГД отмечается повышение концентрации инсулина и снижение подавления продукции глюкозы печенью во время введения инсулина. Были получены достоверные взаимосвязи между содержанием СЖК и продукцией глюкозы в печени. Это позволило предположить, что СЖК могут способствовать развитию в дальнейшем печеночной ИР. Главной причиной неадекватной секреции инсулина является наличие ожирения у беременных женщин [17].

Было показано, что происходят изменения ИЧ, как у худых, так и у полных женщин, страдающих ГД, в сравнении с контрольной группой [17,18]. У женщин с ГД отмечалось снижение ИЧ по сравнению с контрольной группой еще до наступления беременности. Различия в ИЧ между группами были наименьшими перед зачатием, а также на ранних сроках беременности, и более существенными — в поздние сроки гестации. Последующие исследования женщин с ГД продемонстрировали сохраняющееся несовершенство инсулиносекреции и снижение ИЧ [19], свидетельствующие о нарушении метаболизма глюкозы, типичном для СД-2.

Метаболизм аминокислот

Кроме глюкозы, являющейся основным источником энергии для фетоплацентарных тканей, метаболизм белка также оказывает существенное влияние на размеры плода.

Было обнаружено, что в I триместре беременности синтез белка не изменяется. В дальнейшем отмечается повышение белкового обмена на 15% во II триместре и на 25% – в III триместре. Дополнительно существуют и индивидуальные различия, которые прочно взаимосвязаны с весом плода [20]. Имеет место существенная, связанная с беременностью, адаптация белкового обмена женщины в ранние сроки гестации, предвещающая повышение накопления белка плодом [21]. Если у матери определяли повышение белкового обмена в середине беременности, ребенок рождался с повышением безжировой массы тела (МТ) [22].

Обмен жиров

Несмотря на то, что в литературе содержится достаточно сообщений об изменении метаболизма глюкозы во время беременности, данные о нарушении обмена жиров малочисленны. При исследовании уровня сывороточного холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) перед зачатием, в период беременности и после родов у 34 женщин содержание ХС и ТГ снижалось к 7 неделе беременности, а затем прогрессивно повышалось до родов. После родов количество сывороточных ТГ уменьшалось; оно было более выраженным у лактирующих женщин по сравнению с теми, кто прекратил грудное вскармливание. Исследователи предположили, что механизм повышения уровня СЖК в поздние сроки гестации связан с падением у беременных ИЧ. Высокий уровень СЖК у женщин влиял на формирование избыточного веса плода, особенно на накопление жировой ткани [23]. Есть сообщения, что вес новорожденных имел положительную корреляцию с концентрацией ТГ и СЖК у матери во время беременности [24]. Подобные результаты были получены в исследованиях на овцах, показавших, что повышение концентрации инсулина у плода ингибирует липолиз и приводит к росту накопления жиров [25]. Дети матерей с ожирением не только имели увеличение веса тела и толщины кожной складки, но и повышенное содержание сывороточных СЖК по сравнению с детьми, родившимися у худых женщин [26].

У беременных с ГД обнаружили повышение уровня ТГ и снижение концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛВП) [27]. Вместе с тем, с увеличением сроков гестации снижалась способность инсулина подавлять образование СЖК, которая была ниже у женщин с ГД, чем у беременных с нормальной толерантностью к глюкозе (ТЛГ) [28].

В целом, указанные исследования продемонстрировали, что с наступлением беременности ИЧ снижается у всех женщин. В случае уменьшения ИЧ до зачатия, в поздние сроки беременности она может проявиться ГД. Результатом снижения ИЧ является ГИ и нарушение обменных процессов

фетоплацентарного комплекса, что в конечном итоге может привести к избыточному весу плода.

Ближайшие и отдаленные последствия снижения ИЧ у женщин в период гестации для родившихся детей

Было высказано предположение, что поскольку у пациенток с ожирением наблюдается значительно меньшая ИЧ, чем у женщин с нормальным весом, беременные с избыточной МТ имеют высочайший риск рождения крупного ребенка [15]. Обнаружены сильные отрицательные корреляционные взаимосвязи между нарастанием жировой массы плода и ИЧ матерей до беременности. Избыточная МТ женщин усугубляет имеющиеся метаболические расстройства. Вес женщин до беременности и увеличения МТ в период гестации являются значимыми предикторами в регуляции веса плода [29-31]. Ожирение у женщин с ГД вызывало двойное (15% vs 8% при нормальной МТ) увеличение риска рождения крупных детей [32]. Было установлено, что МС во время беременности служил независимым предиктором рождения крупного ребенка у пациенток с различной степенью гестационной гипергликемии, а также у женщин с нормальным тестом на толерантность к глюкозе (ТТГ) [33].

Увеличенный вес при рождении этих детей затем имел тенденцию к нормализации к 1 году жизни, после чего вновь повышался в раннем детстве [34]. С 1990 по 1998гг в США отмечено 33% повышение распространенности СД-2, в т.ч. среди детей [35]. Частота распространения была строго связана с ожирением: 85% детей, у которых был диагностирован СД-2, имели избыточную МТ [36]. В сравнении недавних исследований [37] снижение ТЛГ было диагностировано у 25% детей от 4 до 10 лет с ожирением и у 21% подростков 11-18 лет, страдающих ожирением. В этом исследовании ослабление ТЛГ было связано с ИР, тогда как функция β -клеток оставалась относительно сохранной.

Есть сообщение о сильной взаимосвязи между уровнем инсулина в амниотической жидкости и повышением индекса МТ (ИМТ) у подростков в возрасте 14-17 лет, указывающей на связь между активацией островковых клеток поджелудочной железы внутриутробно и развитием ожирения в детстве [38]. Ожирение в детском возрасте predisполагало к ожирению в юности. Дети, родившиеся у женщин с ослаблением ТЛГ, имели большую степень ожирения, чем дети от матерей с нормальной ТЛГ [39]. Отягощенный материнский анамнез – наличие у матерей ожирения, повышенного уровня глюкозы натощак при проведении ТТГ, а также увеличение концентрации ТГ способствовали повышению относительного риска (ОР) развития ожирения у детей в 2,51 раза по сравнению с несущественным ОР отцовского анамнеза [1,40,41].

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что в развитии СД-2 и ожирения у детей, родившихся у женщин со снижением ИЧ в период гестации, участвуют и внутриутробные метаболические и генетические факторы. Избыточный вес плода может являться ФР развития ожирения и НТГ у этих детей в последующем.

Отдаленный прогноз для детей с малым весом при рождении

Взаимосвязь ИЧ матери и веса новорожденных были подтверждены исследованиями. Женщины с необъяснимым уменьшением веса плода имели большую ИЧ, чем контрольная группа женщин, дети которых имели вес, соответствующий гестационному возрасту. Следовательно, повышение ИЧ беременной может снижать энергетическую ценность пищи для плода, приводя к уменьшению его веса [41].

Эпидемиологическое исследование выявило сильные отрицательные взаимосвязи между весом новорожденных и риском развития у них в последующей жизни СД-2 и МС [42]. Механизмы, лежащие в основе этих взаимосвязей, остаются предметом изучения и дискуссий. Исследования на экспериментальных животных (монозиготные близнецы) показали, что генетические факторы не могут полностью объяснить эти взаимосвязи. Снижение фетального и раннего постнатального роста, вызванное кормлением самок мышей малобелковой диетой, приводило к развитию СД-2 и МС у их потомков-самцов, особенно если после прекращения вскармливания потомство переводили на высококалорийную диету [43]. Несмотря на то, что основные механизмы этих расстройств определены недостаточно убедительно, важное значение придается уменьшению питания плода вследствие обеднения плацентарной функции или несбалансированного питания беременной. Результатом ухудшения питания плода является его незащищенность от избытка глюкокортикоидов, которые ограничивают рост плода и программируют постоянное повреждение сердечно-сосудистой, эндокринной и метаболической систем плода [44].

В клинико-эпидемиологическом исследовании установили, что низкий вес при рождении являлся значимым ФР для развития НТГ в 64-летнем возрасте [45]. Соотношение пациентов, страдающих СД, и людей с ослаблением ТЛГ повышалось обратно пропорционально весу при рождении и весу в возрасте одного года. Развитие и функционирование β -клеток поджелудочной железы могло быть ослаблено потому, что снижение питания плода и низкий вес на протяжении первого года жизни приводили к неблагоприятному влиянию на эти клетки.

Эти результаты согласуются с мнением: размеры новорожденного и степень раннего постна-

тального роста являются важной детерминантой перинатального выживания; они также прогнозируют темпы роста ребенка, будущие антропометрические параметры взрослого, отдаленный риск ожирения, СД-2 и сердечно-сосудистых расстройств [46]. Результаты проспективного исследования ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood) свидетельствуют о том, что на фетальный рост влияют как плодовые гены, так и материнские факторы. Последние включают паритет родов, курение и прибавку МТ матери в период беременности. Материнские генетические факторы воздействуют на рост детей меньше, особенно в период первой беременности.

Таким образом, уменьшение роста и размеров плода и новорожденного повышают риск развития СД-2 и МС в последующей жизни.

Отдаленные последствия для женщин метаболических расстройств во время беременности

Женщины с ГД имеют повышенный риск развития СД-2. Оригинальные исследования показали, что через 15 лет после родов распространение СД-2 у женщин с ГД и ожирением в анамнезе составляло — 60% [47]. Последующие исследования подтвердили эти результаты.

Под наблюдением находились 106 женщин с ГД в анамнезе (I группа) и 101 женщина контрольной группы на протяжении 4-11 лет после родов; у них исследовались уровни глюкозы, инсулина, липидов, АД и параметры тела. Риск ИР анализировали с помощью регрессии Кокса. Результаты исследования свидетельствовали, что у 27,2% женщин I группы и 8,2% женщин из контрольной группы развился синдром ИР к 11 году после родов. Риск развития ИР был в 5,6 раз выше среди женщин с ожирением до беременности ($\text{ИМТ} > 27,3 \text{ кг/м}^2$) в сравнении с женщинами без ожирения и в 4,4 раза выше у женщин с ГД по сравнению с группой контроля. К 11 году после родов объединенный риск развития ИР в последующие 2 года был в 26 раз выше у женщин с ГД и ожирением до беременности в сравнении с контрольной группой [48].

Сходные результаты были получены при обследовании женщин через 8,5 лет после родов: 81 женщина с ГД, 25 — с НТГ и 65 — с нормальными показателями ТТГ. Оказалось, что женщины с ГД в анамнезе имели худшие метаболические показатели — более высокие уровни ИМТ, окружности талии (ОТ), АД, сывороточной глюкозы, инсулина, С-пептида, фибриногена и более низкие значения ЛВП, по сравнению с женщинами с нормогликемией во время беременности. Преобладание МС и его компонентов было в 2-3 раза выше у женщин с предшествующей гестационной гипергликемией и в 10 раз выше у женщин с ожирением, существовавшим до беременности, по сравнению с пациентками с нормальным уровнем глюкозы. В этом исследовании

довании было выявлено, что ГД и избыточная МТ до беременности являются предикторами развития в последующем МС [49].

В настоящее время существует гипотеза о том, что снижение ИЧ у женщин во время беременности заложено генетически и позволяет женщинам иметь репродуктивное метаболическое преимущество при наличии пищевой недостаточности (голода) [50–52]. Однако в среде современного развитого общества, где пища обильна, и преобладает сидячий образ жизни, снижение материнской ИЧ перед зачатием может быть основой для развития ГД. Это, в свою очередь, повышает риск развития СД-2 и ожирения у женщин и их детей.

Наиважнейшими ФР для раннего начала СД-2 после родов были малый срок беременности при манифестации ГД и выраженность гликемии натощак [53]. Ожирение во время беременности также увеличивает риск развития метаболических нарушений в последующем [54].

Таким образом, ожирение в период гестации и ГД являются существенными ФР развития ИР и СД-2 у женщин в последующей жизни.

Влияние АГ беременных на развитие метаболических и сердечно-сосудистых расстройств у женщин и их детей

Исследования, посвященные изучению влияния гипертензивных расстройств в период беременности на развитие в последующем метаболических нарушений и ССЗ у женщин и их детей, малочисленны. Была сделана попытка установить, существуют ли повышение АД и метаболические изменения — ИР, повышение адреналовой гормональной активности у 12-летних детей, родившихся от матерей с преэклампсией [55]. Обследованы 120 детей в возрасте 12 лет: 60 детей, родившихся у женщин с преэклампсией (I группа), и 60 детей контрольной группы, родившихся у женщин с физиологически протекавшей беременностью. Группы были сопоставимы по полу, росту, весу и гестационному сроку при рождении (± 1 неделя). У детей измеряли АД, уровни гликемии, сывороточного инсулина, общего ХС (ОХС), ХС ЛВП, ТГ, кортизола, дегидроэпиандростерона сульфата, плазменного эпинефрина и норэпинефрина. Когда группы были приведены в соответствие по росту и весу, оказалось, что у детей I группы выше уровни систолического (САД) — 116,4 vs 113,2 мм рт.ст. ($p=0,021$) и диастолического АД (ДАД) — 73,9 vs 70,3 мм рт.ст. ($p=0,022$), чем у детей контрольной группы. В I группе САД отрицательно коррелировало с весом ($r=-0,459$; $p<0,001$) и ростом ($r=-0,429$; $p=0,001$) при рождении. Содержание ОХС, ХС ЛВП, ТГ, инсулина, кортизола, дегидроэпиандростерона, норэпинефрина по группам не различалось. Тем не менее, плазменная концентрация эпинефрина была выше в I группе — 0,32 vs 0,28 ($p=0,042$). Авторы продемонстрировали, что 12-лет-

ние дети, родившиеся от матерей с преэклампсией, имеют достоверное повышение АД и концентрации эпинефрина в крови [55]. Целью следующих исследований в этом направлении должно быть решение вопроса, являются ли указанные изменения генетически опосредованными, или они — следствие преэклампсии.

Женщины с преэклампсией имеют повышенный риск развития ИР после родов. В популяционном исследовании, начатом в 1966г, с момента рождения прослежены 5889 женщин Северной Финляндии. В возрасте 31 год у находившихся под наблюдением оценен уровень АД, у 2678 женщин взяты образцы крови. В период беременности 45 женщин были госпитализированы вследствие развития гестационной АГ, 49 — преэклампсии. Было выявлено, что женщины, у которых в период первой беременности (в среднем в возрасте 25 лет) диагностировали АГ, в возрасте 31 год имели достоверно более высокое АД по сравнению с женщинами, у которых беременность протекала без осложнений. У женщин с анамнезом АГ беременных, были более высокие показатели ОТ, соотношения ОТ/окружность бедер (ОБ) и ИМТ, содержания сывороточного инсулина и более низкое соотношение глюкоза/инсулин по сравнению с женщинами с физиологически протекавшей беременностью. Эти взаимосвязи сохранялись после сопоставления групп по таким показателям, как собственный вес и гестационный срок при рождении. Женщины, сами родившиеся в сроки до 37 недель беременности, имели 2-кратное повышение риска развития АГ во время первой беременности [56].

Осложнения беременности, особенно преэклампсия и хроническая внутриутробная гипотрофия плода, повышают в дальнейшем риск развития у женщин сердечно-сосудистых расстройств. Преэклампсия характеризуется ИР, дисфункцией эндотелия, вазоспазмом, АГ, патологией в системе коагуляции, системной воспалительной реакцией. Известно, что у молодых женщин имеет место низкий уровень ССЗ. Вместе с тем беременность, осложненная преэклампсией и хронической внутриутробной гипотрофией плода, приводит к 7-кратному повышению риска кардиоваскулярных расстройств. Таким образом, женщины, имеющие в анамнезе указанные осложнения беременности, являются группой риска развития в дальнейшем ССЗ, требуют пристального врачебного наблюдения и, возможно, медицинского вмешательства [57].

Микроэлементы и снижение ИЧ во время беременности

В настоящее время перед исследователями возникает вопрос: если снижение ИЧ во время беременности приводит к воздействию на мать и плод, может ли добавление микроэлементов в диетический рацион беременных улучшить их ИЧ?

Установлено, что обмен цинка, магния и хрома может быть изменен у женщин с ГД. Повышение экскреции с мочой и снижение уровня циркуляции этих нутриентов были отмечены у женщин с СД. Тем не менее, остается неясным, оказывают ли эти изменения влияние на рост плода или здоровье матери.

Цинк. Исследования истощения запасов цинка у экспериментальных животных продемонстрировали, что этот микроэлемент требуется для нормального метаболизма глюкозы; были показаны корреляции, существующие между содержанием цинка, степенью глюкозурии и концентрацией гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [58]. Недавние исследования, продемонстрировали механизм этих ограничений [59]. Цинк потенцировал инсулин-индуцированный транспорт глюкозы в клетки. Это может объяснить, почему потребление глюкозы сокращается, а липолиз увеличивается при дефиците цинка. Поскольку беременность создает состояние ИР и гипергликемии, матери, находящиеся в крайней степени дефицита цинка, могут являться группой риска развития ГД.

СД также способен менять обмен цинка. Экскреция цинка с мочой у пациенток с СД в сравнении с контрольной группой повышается [60,61]. Это повышение связано с потерями белка с мочой, хотя содержание цинка в моче не связано с экскрецией каких-либо аминокислот, мочевины или аммиака. Возможно, гликозилирование аминокислот или пептидов способствует повышению экскреции цинка с мочой [62]. Однако если пациентки тщательно контролировали уровень гликемии, то различия в сыровоточном содержании цинка между женщинами с инсулинозависимым СД и контрольной группой беременных отсутствовали [63].

Целью дальнейших исследований может стать установление влияния крайних значений уровня сыровоточного цинка на гомеостаз глюкозы у женщин во время беременности.

Магний. Снижение содержания магния в сыровотке и повышение экскреции магния с мочой были обнаружены при СД-I и ГД [63,64]. Это снижение сохранялось даже после достижения хорошего гликемического контроля. Концентрация магния в крови имела обратную взаимозависимость с концен-

трацией HbA_{1c} и глюкозурией. Уменьшение магния в сыровотке может рефлекторно снижать содержание магния в тканях, в т.ч. в мышцах [65]. Падение концентрации магния в сыровотке во время беременности как у здоровых, так и женщин с СД, можно, частично объяснить падением концентрации сыровоточного альбумина, поскольку 1/3 сыровоточного магния транспортируется альбумином. Повышение потерь с мочой могло быть связано с усилением фильтрации мочи в сочетании с ослаблением тубулярной реабсорбции.

Хром. Некоторые исследователи полагают, что хром играет значительную роль в реализации эффектов инсулина [15]. Добавление хрома восстанавливает нормальную ТЛГ у крыс, находящихся на низкохромовой диете [66]. Тем не менее, специфическая функция хрома в развитии ТЛГ не определена, и остается неясным, играет ли дефицит хрома какую-либо роль в патогенезе СД у людей. Некоторые исследователи сообщали, что содержание хрома в волосах падает во время беременности [66,67], особенно у женщин, которые имели повторные беременности в течение 4 лет [68]. С целью изучения эффекта добавления хрома на восстановление ТЛГ во время беременности методом случайного выбора добавляли хром в дозе 4 мг/кг массы в сутки 24 женщинам с ГД [66]. Пациентки, получавшие хром, имели более низкий уровень глюкозы в крови натощак и при ТТГ. Тем не менее, добавление хрома не снижало концентрацию глюкозы в крови у женщин с тяжелым НТГ.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что большинство исследований доказывают: метаболические расстройства и АГ во время беременности могут рассматриваться как независимый ФР ССЗ и СД. Ожирение, ГД и АГ во время беременности являются предикторами развития ИР в последующей жизни. Раннее выявление маркеров ИР важно для проведения своевременной профилактики СД-2 и сердечно-сосудистых расстройств у женщин и их детей. Пациентки с ожирением, метаболическими расстройствами и АГ в период беременности, а также их дети требуют пристального врачебного внимания после родов. Возможный путь дальнейших научных исследований — оценка роли микроэлементов в развитии ИР у женщин репродуктивного возраста.

Литература

1. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Москва «Медиа Медика» 2004; 168 с.
2. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. N Engl J Med 1996; 334(15): 952-7.
3. Richard PD, Trevor JO. Hyperinsulinemia and resistance: associations with cardiovascular disease. Cardiovasc risk factors 1993; 1: 12-8.
4. Davis BR, Cutler JD, Gordon DJ, et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid—Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Am J Hypertens 1996; 9: 342-60.
5. Lembo G, Rendina V. Acute noradrenergic activation induces insulin resistance in human skeletal muscle. Am J Physiol 1994; 266: E242-7.
6. Hone J, Accili D, Al-Gazali LI, et al. Homozygosity for a new mutation (Ile — Met) in the insulin receptor gene in five sibs with familial insulin resistance. J Med Genet 1994; 31: 715-6.
7. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, et al. Increased insulin concentration in nondiabetic offspring of diabetic parents. N Engl J Med 1988; 319: 1297-301.

8. Gluckman PD, Hanson MA. The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15(4): 183-7.
9. Williams D. Pregnancy: a stress test for life. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15(6): 465-71.
10. Coustan DR. Gestational diabetes. In: *Diabetes in America* (Harris M. I., Cowie C.C., Stern M.P., Boyko E.J., Reiber G., Bennett P.H., eds.). 2nd Edition Publication 1995; 703-17.
11. Betscher NA, Wein P, Sheedy MT, Steffer B. Identification and treatment of women with hyperglycemia diagnosed during pregnancy can significantly reduce perinatal mortality rates. *N Z J Obstet Gynecol* 1996; 36: 239-47.
12. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. *Diabetes* 1998; 21(Suppl. 2): 142-9.
13. Pettitt DJ, Nelson RG, Saad MF, et al. Diabetes and obesity in the offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *Diabetes Care* 1993; 16: 310-4.
14. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl. 2): B161-7.
15. Catalano PM, Kirwan JP, Mouzon SH, King J. Gestational Diabetes and Insulin Resistance: Role in Short- and Long-Term Implications for Mother and Fetus. *J Nutr* 2003; 133: 1674S-83.
16. Xiang AH, Peters RH, Trigo E, et al. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 848-54.
17. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 903-16.
18. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993; 264: E60-70.
19. Catalano PM, Bernstein IM, Wolfe RR, et al. Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1255-63.
20. Duggleby SL, Jackson AA. Protein, amino acid and nitrogen metabolism during pregnancy: How might the mother meet the needs of her fetus? *Curr Opin Clin Nutr Metab* 2002; 5(5): 503-9.
21. Kalhan SC, Rossi KQ, Gruca LL, et al. Relation between transamination of branched-chain amino acids and urea synthesis: Evidence from human pregnancy. *Am J Physiol* 1998; 275: E423-31.
22. Duggleby SC, Jackson AA. Relationship of maternal protein turnover and lean body mass during pregnancy and birth weight. *Clin Sci* 2001; 101: 65-72.
23. Darmady JM, Postle AD. Lipid metabolism in Pregnancy. *BJOG* 1982; 89: 211-5.
24. Knopp RH, Bergelin RO, Wahl PW, Walden CE. Relationships of infant birth size to maternal lipoproteins, apoproteins, fuels, hormones, clinical chemistries, and body weight at 36 weeks gestation. *Diabetes* 1985; 34(Suppl. 2): 71-7.
25. Ogburn PL, Goldstein M, Walker J, Stonestreet BS. Prolonged hyperinsulinemia reduces plasma fatty acid levels in the major lipid groups in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 728-32.
26. Kliegman R, Gross T, Morton S, Dunnington R. Intrauterine growth and postnatal fasting metabolism in infants of obese mothers. *J Pediatr* 1984; 104: 601-7.
27. Knopp RH, Chapman M, Bergelin RO, et al. Relationship of lipoprotein lipids to mild fasting hyperglycemia and diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 1980; 3: 416-20.
28. Catalano PM, Nizielski SE, Shao J, et al. Down regulation of IRS-1 and PPARgamma in obese women with gestational diabetes: Relationship to free fatty acids during pregnancy. *Am J Perinatol* 2002; 282: E522-33.
29. Eastman NJ, Jackson E. Weight relationships in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1968; 23: 1003-25.
30. Humphreys RC. An analysis of the maternal and fetal weight factors in normal pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1954; 61: 764-71.
31. Abrams BF, Laros RK. Prepregnancy weight, weight gain, and birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 503-9.
32. Kliegman R, Gross T, Morton S, Dunnington R. Intrauterine growth and postnatal fasting metabolism in infants of obese mothers. *J Pediatr* 1984; 104: 601-7.
33. Bo S, Menato G, Gallo ML, et al. Mild gestational hyperglycemia, the metabolic syndrome and adverse neonatal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(4): 335-40.
34. Catalano PM, Thomas A, Drago NM, Amini SB. Body composition and fat distribution in infants of women with normal and abnormal glucose tolerance. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 302.
35. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Diabetes trends in the U.S. 1990-1998. *Diabetes Care* 2000; 23: 1278-83.
36. American Diabetes Association. Consensus statement: type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23: 381-99.
37. Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with morbid obesity. *N Engl J Med* 2002; 346: 802-10.
38. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. *Diabetes* 1998; 21(Suppl. 2): 142-9.
39. Pettitt DJ, Nelson RG, Saad MF, et al. Diabetes and obesity in the offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *Diabetes Care* 1993; 16: 310-14.
40. Bjornholt JV, Erikssen G, Liestol K, et al. Type 2 diabetes and maternal family history. *Diabetes Care* 2000; 23: 1255-9.
41. Caruso A, Paradisi G, Ferrazzani S, et al. Effect of maternal carbohydrate metabolism in fetal growth. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 8-12.
42. Ozanne SE, Hales CN. Early programming of glucose-insulin metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13(9): 368-73.
43. Hales CN, Ozanne SE. For debate: Fetal and early postnatal growth restriction lead to diabetes, the metabolic syndrome and renal failure. *Diabetologia* 2003; 46(7): 1013-9.
44. Bertram CE, Hanson MA. Prenatal programming of postnatal endocrine responses by glucocorticoids. *Reproduction* 2002; 124(4): 459-67.
45. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1019-22.
46. Ong KK, Dunger DB. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(Suppl 3): U131-9.
47. O'Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA* 1982; 248: 949-52.
48. Verma A, Boney CM, Tucker R, Vohr BR. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7): 3227-35.
49. Bo S, Monge L, Macchetta C, et al. Prior gestational hyperglycemia: a long-term predictor of the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(7): 629-35.
50. Stein Z, Susser M. The Dutch famine, 1944-45, and the reproductive process. I. Effects on six indices at birth. *Pediatr Res* 1975; 9: 70-6.
51. Ravelli ACJ, van der Meulen JHP, Bleker OP, et al. Body size of newborn babies after prenatal exposure to the Dutch famine of 1944-45. In: *Prenatal exposure to the Dutch famine and glucose*

- tolerance and obesity at age 50. University of Amsterdam 1999; 5: 51-62.
52. Ravelli ACJ, van der Meulen JHP, Osmond C, et al. Obesity after prenatal exposure to famine in men and women at the age of 50. In: Prenatal exposure to the Dutch Famine and glucose tolerance and obesity at age 50. University of Amsterdam 1999; 5: 75-87.
53. Kjos SL, Buchanan TA, Greenspoon JS, et al. Gestational diabetes mellitus: The prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 93-8.
54. Metzger BE, Cho NH, Roston SM, Radvany R. Prepregnancy weight and insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 1993; 16: 1598-1605.
55. Tenhola S, Rahiala E, Martikainen A, et al. Blood pressure, serum lipids, fasting insulin, and adrenal hormones in 12-year-old children born with maternal preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(3): 1217-22.
56. Pouta A, Hartikainen AL, Sovio U, et al. Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy. Hypertension 2004; 43(4): 825-31.
57. Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, Greer IA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? Atherosclerosis 2004; 175(2): 189-202.
58. Havivi E, On HB, Reshef A, et al. Vitamins and trace metals status in non insulin dependent diabetes mellitus. Int J Vitam Nutr Res 1991; 61: 328-33.
59. Tang X, Shay NF. Zinc has an insulin-like effect on glucose transport mediated by phosphoinositol-3-kinase and Akt in 3T3-L1 fibroblasts and adipocytes. J Nutr 2001; 131: 1414-20.
60. Canfield WK, Hambidge KM, Johnson LK. Zinc nutriture in type I diabetes mellitus: relationship to growth measures and metabolic control. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1984; 3: 577-84.
61. Heise CC, King JC, Costa FM, Kitzmiller JL. Hyperzincuria in IDDM women. Relationship to measures of glycemic control, renal function, and tissue catabolism. Diabetes Care 1988; 11: 780-6.
62. McNair P, Kiilerich S, Christiansen C, et al. Hyperzincuria in insulin treated diabetes mellitus—its relation to glucose homeostasis and insulin administration. Clin Chim Acta 1981; 112: 343-8.
63. Wibell L, Gebre-Medhin M, Lindmark G. Magnesium and zinc in diabetic pregnancy. Acta Paediatr Scand 1985; 320: 100-6.
64. Smith RG, Heise CC, King JC, et al. Serum and urinary magnesium, calcium and copper levels in insulin-dependent diabetic women. J Trace Elem Electrolytes Health Dis 1988; 2: 239-43.
65. Sjogren A, Floren C-H, Nillsson A. Magnesium deficiency in IDDM related to level of glycosylated hemoglobin. Diabetes 1986; 35: 459-63.
66. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Vitamin and mineral deficiencies which may predispose to glucose intolerance of pregnancy. J Am Coll Nutr 1996; 15: 14-20.
67. Aharoni A, Tesler B, Paltiel Y, et al. Hair chromium content of women with gestational diabetes compared with nondiabetic pregnant women. Am J Clin Nutr 1992; 55: 104-7.
68. Mahalko JR, Bennion M. The effect of parity and time between pregnancies on maternal hair chromium concentrations. Am J Clin Nutr 1976; 55: 104-7.

Поступила 24/11-2005

Современные возможности применения суперселективного β_1 -адреноблокатора небиволола

В.И. Маколкин, Д.А. Напалков

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

Modern therapeutic potential of super-selective β_1 -adrenoblocker nebivolol

V.I. Makolkin, D.A. Napalkov

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

β -адреноблокаторы, без которых в настоящее время нельзя представить себе практически ни один стандарт лечения сердечно-сосудистой патологии, вошли в клиническую практику лишь в последнюю четверть XX века. Небиволол представляет собой высокоселективный β_1 -адреноблокатор, обладающий модулирующим действием в отношении высвобождения оксида азота эндотелием сосудов с последующей физиологической вазодилатацией. Небиволол обладает широким спектром клинического применения, включающим ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, хроническую сердечную недостаточность, а также за счет своей суперселективности имеет дополнительные возможности использования у пациентов с сахарным диабетом, хроническими бронхообструктивными заболеваниями легких и эректильной дисфункцией.

Ключевые слова: β -адреноблокаторы, небиволол, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность.

Beta-adrenoblockers, included in any cardiovascular disease treatment standard, became a key part of clinical practice only in late XX century. Nebivolol is a highly selective beta-1-adrenoblocker, modulating endothelial NO release and subsequent physiological vasodilatation. Nebivolol has multiple clinical indications, including coronary heart disease, arterial hypertension, and chronic heart failure. Due to its super-selectivity, it can also be beneficial in patients with diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, and erectile dysfunction.

Key words: β -adrenoblockers, nebivolol, coronary heart disease, arterial hypertension, heart failure.

В 1980г Fuchgott RF и Zawadzki JV в своих работах впервые показали, что при отсутствии эндотелиальных клеток в ответ на введение ацетилхолина развивался сосудистый спазм или отсутствовала релаксация сосудов, в то время как при их наличии увеличение дозы ацетилхолина сопровождалось вазодилатацией [1]. В результате, через некоторое время, мир узнал об открытии оксида азота (NO), как эндотелий-релаксирующего фактора [2]. В дальнейшем было показано, что эндотелий-релаксирующий фактор является не только мощным вазодилататором, но и тормозит процессы ремоделирования сосудистой стенки, предотв-

ращает адгезию и агрегацию тромбоцитов, адгезию моноцитов и, следовательно, защищает сосудистую стенку от развития атеросклероза и атеротромбоза, т.е. является антиатерогенным фактором [3].

NO образуется из аминокислоты L-аргинина под действием фермента NO-синтазы. При целом ряде сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) способность эндотелиальных клеток высвобождать NO снижается, а параллельно с этим увеличивается образование сосудосуживающих факторов и формируется эндотелиальная дисфункция (ЭД). Согласно теории Dzau VJ и Gibbons GH [4] такие

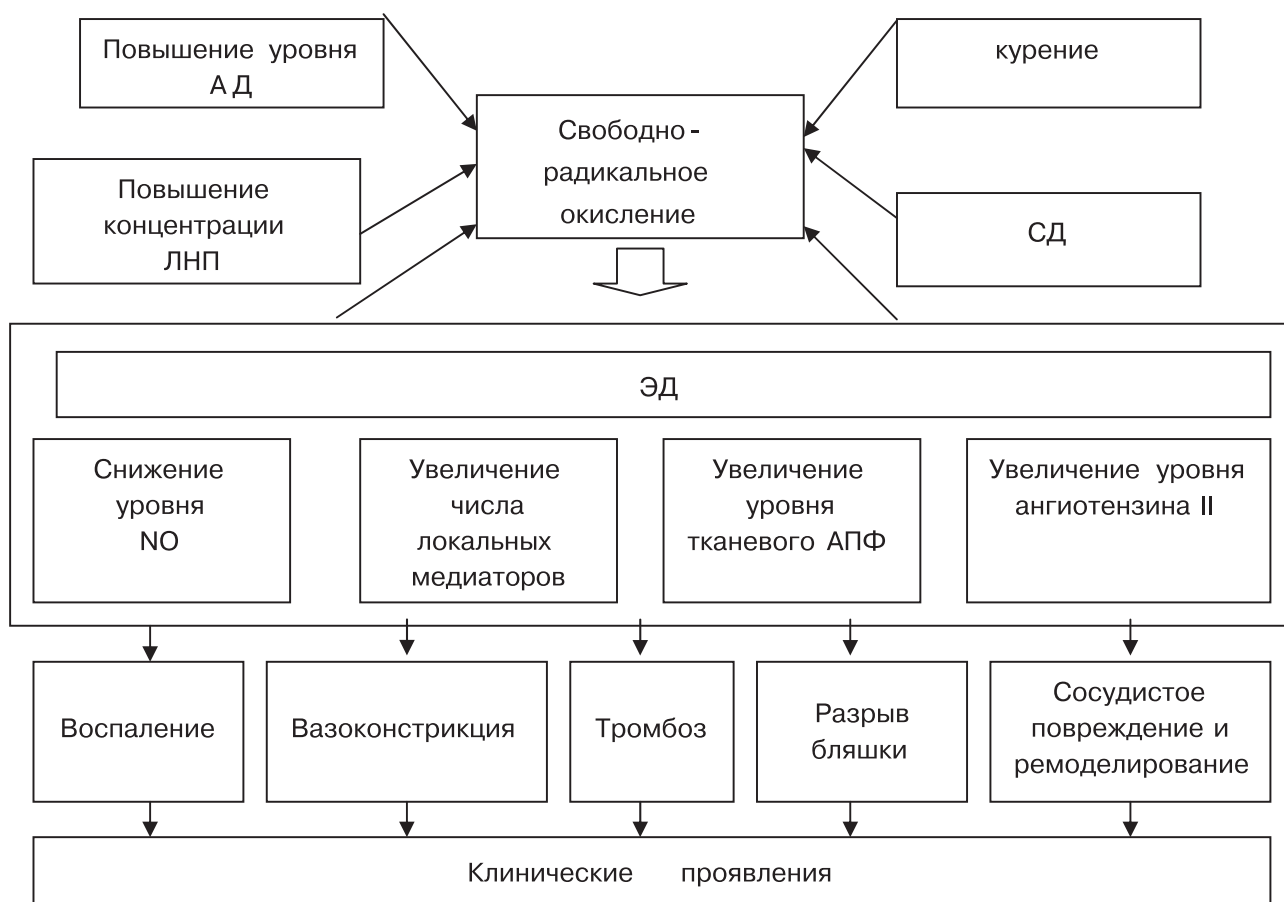


Рис. 1 ЭД и факторы, ведущие к атеротромбозу [37].

факторы риска (ФР), как артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия (ГХС), сахарный диабет (СД), курение, ведут к повреждению эндотелия сосудов и запуску целого каскада явлений, способствующих развитию атеросклероза, атеротромбоза и их осложнений (рисунок 1).

β -адреноблокаторы (БАБ), без которых в настоящее время нельзя представить себе практически ни один стандарт лечения ССЗ, вошли в клиническую практику лишь в последнюю четверть XX века. После того, как Ahlquist A 1948 описал два типа адренергических рецепторов (α и β) началась активная разработка препаратов с как можно большей селективностью действия, а также с большой продолжительностью оказываемого эффекта. Ограничение клинического применения данной группы препаратов было связано с периферической вазоконстрикцией, которая наблюдалась вне зависимости от их большей или меньшей селективности. В конце концов, научные разработки позволили получить БАБ с сосудорасширяющим действием — карведилол. Несмотря на свою неселективность, карведилол вызывает вазодилатацию благодаря наличию α_1 -блокирующего действия. Другим β_1 -адреноблокатором с сосудо-

расширяющими свойствами стал небиволол (Небилет®, фармацевтическая компания «Берлин-Хеми», концерн «Менарини», Германия).

Небиволол не только представляет собой высокоселективный блокатор β_1 -адренорецепторов (таблица 1), но и обладает модулирующим действием в отношении высвобождения NO эндотелием сосудов с последующей физиологической вазодилатацией. Небиволол увеличивает продукцию NO как крупными (емкостными), так и мелкими (резистивными) артериями при участии кальций-зависимого механизма [5]. В экспериментальных работах на собаках небиволол также оказывал вазодилатирующий эффект на венозный компонент сосудистого русла [6]. Препарат, с одной стороны, увеличивает активность NO-синтазы, а, с другой стороны, снижает разрушение NO супероксидными радикалами [7].

Совсем недавно появился целый ряд новых предположений относительно механизмов действия небиволола. В экспериментальной работе после идентификации β_3 -адренорецепторов в коронарных микрососудах человека, при активации которых происходит эндотелий-зависимая (ЭЗВД) и NO-зависимая вазодилатация, высказа-

Таблица 1

Фармакологическая классификация БАБ [38]			
β-адреноблокатор	Симпатомиметическая активность	Липофильность	Периферическая вазодилатация
I. Неселективные ($\beta_1 + \beta_2$)-блокаторы			
Пропранолол	0	Высокая	0
Соталол	0	Низкая	0
Тимолол	0	Высокая	0
Картеолол	+	Низкая	0
Надолол	0	Низкая	0
Пенбутолол	+	Умеренная	0
Пиндолол	++	Высокая	0
II. Селективные β_1-блокаторы			
Атенолол	0	Низкая	0
Бетаксолол	0	Умеренная	0
Бисопролол	0	Умеренная	0
Целипролол	+	Умеренная	+
Эсмолол	0	Низкая	0
Метопролол	0	Высокая	0
Небиволол	0	Низкая	+
Ацебутолол	+	Умеренная	0
III. α_1- и β-адреноблокаторы			
Буциндолол	+	Умеренная	+
Карведилол	0	Умеренная	+
Лабеталол	+	Низкая	+

но предположение, что небиволол оказывает влияние именно на эти рецепторы. Небиволол, действительно, расширял коронарные микрососуды, его эффект зависел от функциональной способности эндотелия и активности NO-синтазы и не исчезал при блокаде β_1, β_2 -адренорецепторов. Назначение небиволола стимулировало неоангиогенез [8]. В другом исследовании было показано, что эндотелий-зависимая реакция сосудов на небиволол частично связана с его взаимодействием с эстрогеновыми рецепторами, посредством связывания с которыми эстрадиола также реализуется быстрый сосудорасширяющий эффект [9]. Впервые было продемонстрировано, что небиволол, как и карведилол, расширяет клубочковые капилляры опосредованно через снижение внеклеточного уровня аденозинтрифосфата (АТФ) с последующей стимуляцией метаболитного P2Y-пуринорецептора, который приводит к высвобождению NO из эндотелия почечных клубочков [10]. Небиволол, в отличие от других БАБ, ингибирует пролиферацию гладкомышечных и эндотелиальных клеток коронарных сосудов и способствует умеренному апоптозу клеток. Небиволол усиливает продукцию NO и снижает секрецию мощного вазоконстриктора эндотелина-1 эндотелиальными клетками сосудов сердца, что может открыть новые горизонты использования данного препарата в лечении ССЗ [11].

Хроническая сердечная недостаточность. Еще совсем недавно было известно, что только три БАБ достоверно улучшают выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) различной степени тяжести: бисопролол — исследование CIBIS-II (Cardiac Insufficiency BIsoprolol Study II), 2600 больных, снижение риска смерти на 34%; метопролол замедленного высвобождения — исследование MERIT-HF (MEtoprolol-CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure), 4000 больных, снижение риска смерти на 34%; карведилол — исследование COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomised CUmulative Survival trial), 2200 больных, снижение риска смерти на 35%.

В 2004г к этому важному списку добавили небиволол, когда впервые были обнародованы результаты исследования SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on OUtcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure). Исследование SENIORS было первым, в котором акцент был сделан именно на пожилой популяции больных с ХСН; средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 76 лет. И это представляется вполне логичным, поскольку именно в пожилом возрасте частота распространения ХСН наибольшая. Больше трети пациентов в исследовании составили женщины, и это существенно отличает обследованную популяцию от ана-

логичных в упомянутых исследованиях по ХСН, где подавляющее большинство больных были мужчины. SENIORS стало первым крупным исследованием по СН, в котором пациенты имели относительно сохраненную функцию левого желудочка (ЛЖ). Таким образом, организаторы исследования планировали ответить на вопрос, часто задаваемый клиницистами, нужно ли назначать БАБ пожилым пациентам с ХСН.

В исследование SENIORS в общей сложности были включены 2135 пациентов, только 64,3% из которых имели фракцию выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 35\%$. Больше половины (56%) больных имели II функциональный класс (ФК) ХСН согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) и 38% – III ФК. Пациенты получали стандартную терапию ХСН: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), диуретики, сердечные гликозиды, антагонисты альдостерона, антиаритмические препараты, за исключением БАБ. Пациенты были рандомизированы в группу небиволола, который добавляли к проводимой терапии в дозе 1,25–10 мг/сут., и в группу плацебо. Лечение продолжалось 40 месяцев. Была отмечена хорошая переносимость небиволола в целом; средняя достигнутая в процессе титрования доза препарата составила 7,7 мг/сут. Досрочный выход из исследования реже отмечался в группе небиволола и, в основном, был связан со снижением у больных частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) ниже желаемого уровня. Результаты исследования SENIORS показали, что добавление к терапии небиволола позволяет дополнительно снизить общую смертность и госпитализацию вследствие развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в данной популяции больных на 14%. Таким образом, были получены данные, что БАБ, в частности небиволол, целесообразно назначать всем пациентам с ХСН, имеющим систолическую дисфункцию [12]. В рамках исследования SENIORS было проведено эхокардиографическое (ЭхоКГ) субисследование, в котором оценивали влияние небиволола на систолическую и диастолическую функции ЛЖ у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия его дисфункции. У пациентов с ФВ $> 35\%$ не было отмечено никакого достоверного изменения исследуемых показателей, а у пациентов с резко сниженной ФВ небиволол значительно уменьшал конечный систолический объем и улучшал ФВ [13].

Еще в одном крупном исследовании ENECA (Efficacy of Nebivolol in the treatment of Elderly patients with Chronic heart failure as Add-on therapy) было показано, что небиволол достоверно улучшает ФВ и хорошо переносится пожилыми пациентами с ХСН и нарушенной функцией ЛЖ [14].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС). БАБ традиционно используются в лечении ИБС. При сравнении эффективности небиволола и метопролола тартрата в составе комплексной терапии больных ИБС с ХСН через 4 месяца отмечалось как в группе небиволола, так и метопролола, которые добавляли к стандартной терапии этих больных, улучшение клинического состояния пациентов, увеличение толерантности к физической нагрузке (ТФН), уменьшение количества и продолжительности эпизодов безболевого ишемии миокарда, улучшение основных показателей центральной гемодинамики и параметров ремоделирования миокарда ЛЖ, исходно нарушенных показателей липидного спектра, реологических свойств крови и тромбоцитарного гомеостаза. При этом позитивные изменения в группе небиволола были более выражены, по сравнению с метопрололом тартратом [15].

В исследовании авторов [16] сравнивали действие небиволола в дозе 5–7,5 мг/сут. и метопролола в дозе 50–100 мг/сут. на клинические проявления и метаболические параметры у больных ИБС, сочетающейся с АГ и СД 2 типа (СД-2). Оба препарата достоверно снижали АД и ЧСС, однако более достоверное уменьшение частоты приступов стенокардии и потребности в дополнительном приеме нитроглицерина было продемонстрировано в группе небиволола. Оба препарата не оказывали негативного влияния на углеводный и липидный обмены, но в группе небиволола было отмечено достоверное снижение уровня триглицеридов (ТГ) на 19,2%.

Небиволол продемонстрировал свою эффективность при лечении больных стабильной стенокардией напряжения в виде увеличения интервалов между возникновением ангинозных приступов и/или появлением депрессии сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) > 1 мм [17].

Артериальная гипертензия. Большинство дискуссий по применению БАБ при лечении АГ связано с тем, какие представители данной группы препаратов более эффективно снижают уровень АД и дают дополнительные преимущества. Например, небиволол, в отличие от других антигипертензивных средств, не вызывает привыкания к терапии при длительном применении. При увеличении срока лечения количество пациентов, реагирующих на лечение и нормализовавших цифры АД, возрастает с 63,9% (через 2 недели с момента начала лечения) до 76,5% (через 3 месяца лечения) [18].

Аналогично с возрастным составом популяции в исследовании SENIORS проводилось масштабное исследование ($n=6376$) эффективности небиволола в дозе 2,5–5 мг/сут. у пациентов

с АГ, средний возраст которых > 65 лет. Через 6 недель монотерапии небивололом было отмечено снижение систолического АД (САД) в среднем на 29 мм рт.ст., диастолического (ДАД) — на 16 мм рт.ст., ЧСС — на 11 уд/мин. Небиволол также позитивно влиял на липидный и углеводный обмены. На фоне терапии произошло снижение уровня ТГ на 13%, общего холестерина (ОХС) — на 8%, причем у пациентов с сопутствующим СД это снижение было еще более впечатляющим: ТГ — на 18% и ОХС — на 9%; у пациентов с СД было отмечено снижение показателя тощачковой глюкозы на 16% [19].

Одно из основных требований к современному антигипертензивному препарату заключается в том, чтобы он одинаково снижал уровень АД в минимальной и пиковой концентрации в плазме. Считается, что минимальное соотношение эффективности препарата в минимальной дозе к его эффективности к максимальной должно быть не менее 0,5. Данный показатель для небиволола составляет 0,9, что, в частности, превосходит имеющиеся данные по нифедипину (0,83) и эналаприлу (0,51) [20,21].

При сравнении эффективности небиволола и бисопролола у 45 больных АГ I-II степеней в течение 6 месяцев лечения, помимо оценки собственно антигипертензивного эффекта, оценивалось также влияние препаратов на индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ), состояние периферических артерий при помощи метода дуплексного УЗ-сканирования, а также ЭЗВД и эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНЗВД) при проведении проб с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Несмотря на то, что, по данным суточного мониторирования (СМ) АД степень снижения АД была одинаковой на обоих препаратах, небиволол приводил к более выраженному снижению скорости утреннего подъема АД. Небиволол и бисопролол достоверно снижали ИММ ЛЖ к 6-му месяцу терапии, но уменьшение толщины интима-медиа в сонной и плечевой артериях и повышение степени ЭЗВД было зарегистрировано только в группе пациентов, лечившихся небивололом [22].

В другом, сходном по дизайну, зарубежном исследовании изучалось влияние небиволола и бисопролола на величину такого важного показателя у больных АГ как общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). В двойное слепое, рандомизированное исследование с перекрестным дизайном были включены 15 пациентов с мягкой неосложненной АГ. В течение 2 недель группа А получала небиволол (5 мг/сут.), группа Б — бисопролол (10 мг/сут.), а затем после 2 недель «отмывочного периода» пациенты из группы А еще 2 недели получали бисопролол, а пациенты из

группы Б — небиволол в тех же дозах. Оба препарата в одинаковой степени снижали уровень САД и ДАД, однако ОПСС достоверно снизилось только на лечении небивололом, в то время как в группе бисопролола статистически значимых изменений данного показателя не произошло [23].

Сравнение влияния небиволола и метопролола на ЭД у пациентов с АГ также завершилось в пользу более селективного препарата с вазодилатирующим эффектом. Небиволол повышал активность эндотелиальной NO-синтазы и улучшал вазомоторные показатели эндотелия, в то время как применение метопролола не вызывало подобных эффектов. Таким образом, позитивное влияние небиволола у больных АГ с ЭД было показано уже не в эксперименте, а в клиническом исследовании [24].

В связи с тем, что дезактивация свободными радикалами NO считается основной причиной снижения активности NO, проводили исследование, целью которого было изучение влияния небиволола на некоторые окислительные показатели. В сравнении с атенололом, небиволол увеличивал концентрации гидропероксидов в липопротеидах низкой плотности (ЛНП) и плазме, 8-изопростанов, окисленных ЛНП, повышал чувствительность ЛНП к окислению. Более того, в группе лечения небивололом снижение продукции базального и стимулированного NO в культуре эндотелиальных клеток, подверженных окислительному стрессу, было достоверно ниже, чем в группе атенолола. Таким образом, в данной работе убедительно продемонстрированы антиокислительные свойства небиволола [25].

Изучалась эффективность длительной терапии небивололом и атенололом у пациентов с АГ и диастолической СН [26]. В отличие от предыдущих краткосрочных исследований, длительность лечения в последнем составила 6 месяцев. На фоне сопоставимых показателей антиадренергической активности, хронотропного эффекта, антигипертензивного действия и снижения ИММ ЛЖ, небиволол, в отличие от атенолола, улучшал переносимость ФН, снижал давление в легочной артерии, правом предсердии, увеличивал ударный объем сердца, как в покое, так и во время нагрузочного теста. Таким образом, гемодинамические эффекты небиволола могут играть существенную роль в клинической эффективности препарата при нарушении систолической и/или диастолической функции ЛЖ, которая является частым осложнением АГ.

АГ у беременных. Некоторые авторы полагают, что БАБ при назначении на ранних сроках беременности (в частности, атенолол) могут вызвать задержку роста плода [27]. Однако выполненный

позже мета-анализ нескольких клинических исследований по БАБ показал, что задержка внутриутробного развития плода связана со снижением АД в результате антигипертензивной терапии с использованием любого препарата, а не с класс-специфическим эффектом [28]. У данной группы пациентов также весьма перспективным представляется применение высокоселективных БАБ с вазодилатирующими свойствами, воздействующих на общее ключевое звено развития гестоза и АГ — синтез NO сосудистым эндотелием [29].

СД. Применение суперселективного БАБ небиволола при ССЗ, сочетающейся с СД, оправдано с патогенетической точки зрения. Индукция небивололом NO обуславливает периферическую вазодилатацию и повышение утилизации глюкозы периферическими мышцами [30].

В исследовании с участием 20 больных СД-2 с мягкой АГ лечение небивололом не ухудшило компенсацию углеводного обмена; произошло достоверное снижение уровня ТГ — ключевого компонента диабетической дислипидемии [31].

В другом исследовании оценивалось влияние 6-месячной терапии небивололом на уровень гликемии и показатели липидного спектра у больных СД-2 с мягкой и умеренной АГ. На фоне лечения был отмечен достоверный рост уровня как антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛВП), так и проатерогенных ЛНП. Последний феномен можно объяснить снижением общей антиокислительной защиты [32].

В последнее время в европейских рекомендациях по проведению антигипертензивной терапии часто делается акцент на нежелательности использования БАБ (в т.ч. селективных) при лечении несложной АГ у пациентов с СД или отягощенным анамнезом по СД. В этом году завершилось 12-недельное рандомизированное, двойное слепое исследование с перекрестным дизайном, в ходе которого изучалось влияние небиволола и эналаприла на метаболические параметры и эластичность артериальной стенки у больных АГ с СД-2. Оба препарата были сопоставимы как по степени выраженности антигипертензивного действия, так и по отсутствию негативного влияния на углеводный и липидный обмены. Если полученные данные будут подтверждены в ходе больших многоцентровых исследований, то возражения против использования БАБ в качестве препаратов первого ряда лечения АГ при наличии СД могут сойти на нет [33].

Лечение сердечно-сосудистой патологии при бронхообструктивном синдроме. Заболевания, проявляющиеся бронхообструктивным синдромом, довольно часто сочетаются с различными ССЗ. И хотя, с точки зрения доказательной медицины,

применение БАБ при лечении ИБС, АГ и ХСН может приносить им однозначные выгоды, при наличии бронхообструкции применение БАБ традиционно рассматривается как нежелательное или даже противопоказанное из-за возможности ее ухудшения. Несмотря на то, что развитие данного эффекта, в основном, относится к неселективным или к большим дозам кардиоселективных БАБ, у клиницистов зачастую складывается предвзятое отношение к данному классу препаратов, и при наличии сопутствующей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или бронхиальной астмы (БА) БАБ стараются не назначать. В этой связи назначение более совершенных препаратов данной группы, отличающихся высокой селективностью к β_1 -адренорецепторам может быть перспективным направлением лечения данной категории больных.

17 пациентам, имеющим бронхообструктивный синдром на фоне ХОБЛ и БА в сочетании с ИБС и АГ, назначали небиволол в дополнение к получаемой комплексной бронхолитической терапии, а также антиангинальному и/или антигипертензивному лечению. Результаты показали, что на фоне приема небиволола не было отмечено достоверного снижения показателей бронхиальной проходимости, а параллельно с этим снизилась частота и выраженность приступов стенокардии, стабилизировался уровень АД, произошло уменьшение средней ЧСС и количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол [34]. Аналогичные результаты были получены и в исследовании, в ходе которого также не было выявлено негативного влияния на бронхиальную проходимость на фоне приема небиволола в дозе 5 мг/сут. [35].

Лечение эректильной дисфункции. Эректильная дисфункция, часто имеющая место у пациентов с АГ, может усугубляться побочным действием антигипертензивных препаратов различных классов, в первую очередь БАБ и диуретиков. С целью выяснения влияния различных препаратов и их комбинаций на эректильную функцию (ЭФ) было проведено 12-недельное, многоцентровое, рандомизированное исследование в параллельных группах, в которое был включен 131 женатый мужчина с АГ. Все пациенты были распределены на 3 группы: в I группе проводилась антигипертензивная терапия небивололом 5 мг/сут., во II группе — ателололом 50 мг/сут. и в III группе — ателололом 50 мг/сут. + хлорталидом 12,5 мг/сут. ЭФ (число успешных половых сношений в течение месяца) оценивалась на основе вопросника, заполнявшегося пациентами. По результатам 12 недель дифференцированного антигипертензивного лечения количество успешных половых сношений достоверно снизилось на

фоне терапии атенололом с 7,0 до 3,7 ($p < 0,01$) и комбинированного лечения атенололом и хлорталидоном с 6,4 до 2,8 ($p < 0,01$). В группе небиволола снижение данного показателя было статистически недостоверным — с 6,4 до 6,0. Таким образом, показано, что в отличие от селективного БАБ атенолола, суперселективный небиволол с вазодилатирующим

эффектом не оказывал угнетающего действия на сексуальную функцию [36].

В заключении следует отметить, что с каждым годом спектр реального и потенциального применения небиволола расширяется благодаря его вазодилатирующим, антиокислительным, нейтральным метаболическим свойствам и высокой кардиоселективности.

Литература

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
2. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
3. Ignarro LJ. Wei Lun Visiting Professional Lecture: Nitric oxide in the regulation of vascular function: an historical overview. *J Card Surg* 2002; 17 (4): 301-6.
4. Dzau VJ, Gibbons GH. Endothelium and growth factor in vascular remodeling in hypertension. *Hypertension* 1991; 18(Suppl. III): 115-21.
5. Maffei A, Vecchione C, Aretini A, et al. Characterization of nitric oxide release by nebivolol and its metabolites. *Am J Hypertens* 2006; 19(6): 579-86.
6. Ritter JM. Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38(Suppl 3): S13-6.
7. Ignarro LJ. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation beta-blocker. *Blood Press Suppl* 2004; 1: 2-16.
8. Dessy C, Saliez J, Ghisdal P, et al. Endothelial beta-3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. *Circulation* 2005; 112(8): 1198-205.
9. Garban HJ, Buga GM, Ignarro LJ. Estrogen-receptor mediated vascular responsiveness to nebivolol: a novel endothelium-related mechanism of therapeutic vasorelaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43(5): 638-44.
10. Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation* 2003; 107(21): 2747-52.
11. Brehm BR, Wolf SC, Bertsch D, et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2001; 49(2): 430-9.
12. Coats AJC. SENIORS: Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure. Program and abstracts from the European Society of Cardiology Congress 2004; August 28 – September 1, 2004; Munich, Germany.
13. Ghio S, Magrini G, Serio A, et al. Effects of nebivolol in elderly heart failure with and without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2006; 27(5): 562-8.
14. Edes I, Gasior Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(4): 631-9.
15. Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э., Терещенко О.И., Коваленко Е.В. Оценка клинической эффективности включения небиволола и метопролола в комплексную терапию больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью II-III функциональных классов. *Кардиоваск тер профил* 2005; 4(2): 52-9.
16. Маколкин В.И., Ахмедова О.О., Бувальцев В.И. и др. Клинические и метаболические эффекты кардиоселективных бета-адреноблокаторов небиволола и метопролола у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, сочетающейся с сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология* 2003; 43(2): 40-3.
17. Маколкин В.И., Сулимов В.А., Гаврилов Ю.В. и др. Оценка эффективности и безопасности небиволола у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. *Кардиология* 2002; 42(2): 24-7.
18. Van Nueten L. Overview of therapeutic efficacy and safety of nebivolol in the treatment of hypertension. *JRF Clinical Research Report on R67555*. December 1994.
19. Von Fallois J, Faulhaber HD. Nebivolol, a beta-blocker of the 3rd generation: modern therapy of arterial hypertension. Results of a multicenter observation study. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2001; 90(11): 435-41.
20. Van Nueten L, Lacourciere Y, Vyssoulis G, et al. Nebivolol versus nifedipine in the treatment of essential hypertension: a double-blind, randomized, comparative trial. *Am J Ther* 1998; 5(4): 237-43.
21. Van Nueten L, Schelling A, Vertommen C, et al. Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind, randomized, comparative trial. *J Human Hypertens* 1997; 11(12): 813-9.
22. Глезер М.Г., Бойко Н.В., Абилюдинова А.Ж., Соболев К.Э. Сравнительная эффективность лечения небивололом и бисопрололом больных артериальной гипертензией. *Кардиоваск тер профил* 2004; 3(5):43-50.
23. Brett SE, Forte P, Chowiecnyk PJ, et al. Comparison of the effects of nebivolol and bisoprolol on systematic vascular resistance in patients with essential hypertension. *Clin Drug Invest* 2002; 22(6): 355-9.
24. Бувальцев В.И., Спасская М.Б., Небиеридзе Д.В. и др. Фармакологическая модуляция синтеза NO у пациентов с артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией. *Клин мед* 2003; 81(7): 51-5.
25. Fratta Passini A, Garbin U, Nava MC, et al. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. *J Hypertens* 2005; 23(3): 589-96.
26. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Beta-blocker treatment of the patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized comparison of the long-term effects of atenolol versus nebivolol. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 621-7.
27. Easterling TR, Brateng D, Schmuker B, et al. Prevention of preeclampsia: a randomized trial of atenolol in hyperdynamic patients before onset of hypertension. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 725-33.
28. Von Dodelszen P, Ornstein MP, Bull SB, et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 87-92.
29. Ткачева О.Н., Мурашко Л.Е., Верткин А.Л., Тумбаев И.В.

- Антигипертензивная терапия бета-адреноблокаторами при артериальной гипертензии беременных: за и против. Кардиоваск тер профил 2003; 2(6): 77-8.
30. Маколкин В.И. Возможно ли применение б-адреноблокаторов при артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа? РМЖ (кардиология) 2005; 13(11): 3-6.
 31. Дедов И.И., Бондаренко И.З., Соляник Ю.А., Александров Ан.А. Метаболические эффекты небиволола у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. Кардиология 2001; 5: 35-7.
 32. Peter P, Martin U, Sharma A, Dunne F. Effect of treatment with nebivolol on parameters of oxydative stress in type 2 diabetics with mild to moderate hypertension. J Clin Pharm Ther 2006; 31(2): 153-9.
 33. Kaiser T, Heise T, Nosek L, et al. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. J Hypertens 2006; 24(7): 1397-403.
 34. Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И. Применение суперселективного бета-адреноблокатора небиволола у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с бронхообструктивным синдромом. РКЖ 2006; 2(58): 78-82.
 35. Matthys H, Giebelhaus V, Von Fallois J. Nebivolol (nebilet) a beta-blocker of the third generation — also for patients with obstructive lung diseases? Z Kardiol 2001; 90(10): 760-5.
 36. Boydak B, Nalbantgil S, Fici F, et al. A randomized comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. Clin Drug Invest 2005; 25(6): 409-15.
 37. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии. Consilium medicum 2005; (Прил. 1): 3-6.
 38. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. Применение б-блокаторов в лечении больных артериальной гипертензией: новые возможности и перспективы. РМЖ (кардиология) 2005; 13(19): 3-7.

Поступила 19/10-2006

Анемия — независимый фактор риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у женщин

С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, Т.М. Ускач

Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава. Москва, Россия

Anemia — an independent risk factor of adverse cardiovascular outcomes in women

S.N. Tereshchenko, I.V. Zhironov, T.M. Uskach

Moscow State Medico-Stomatological University, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Анемия является состоянием, наиболее часто встречающимся у женщин. Наличие анемии служит независимым предиктором неблагоприятного исхода при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Разобраны основные способы коррекции анемии у пациенток с ССЗ, приведены достоинства и недостатки различных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: анемия, женщины, ишемия миокарда, сердечная недостаточность, эритропоэтин.

Anemia, more prevalent in women than in men, is an independent predictor of cardiovascular disease (CVD) adverse outcomes. Principal methods for anemia correction in CVD patients are discussed; benefits and disadvantages of various therapeutic strategies are considered.

Key words: Anemia, women, myocardial ischemia, heart failure, erythropoietin.

По данным National Center for Health Statistics анемия встречается приблизительно у 3,4 млн. жителей США, при этом распространенность ее у женщин в несколько раз выше, чем у мужчин [1]. Снижение содержания гемоглобина (Hb) ухудшает способность крови поддерживать надлежащий уровень тканевого дыхания. Это имеет особое значение в случаях снижения кровотока в каком-либо органе, например в сердце при ишемической болезни сердца (ИБС). Таким образом, анемия способна увеличить ишемию миокарда и провоцировать появление соответствующей клинической симптоматики. Наличие данного фактора потенциально ухудшает прогноз почти при любом сердечно-сосудистом заболевании (ССЗ). В таблице 1 представлены результаты исследований по изучению прогностической связи между анемией и ССЗ.

Основное внимание в настоящем обзоре будет уделено проблеме хронической сердечной недостаточности (ХСН), ишемии миокарда, а также путям коррекции анемии у пациентов с ССЗ.

Ишемия миокарда

Боль в грудной клетке, обусловленная ишемией, возникает вследствие дисбаланса между потреб-

ностью миокарда в кислороде и возможностью его доставки. Это, в основном, связано с атеросклеротическим поражением эпикардиальных коронарных артерий (КА). Тем не менее, эндотелиальная дисфункция или нарушения в системе микроциркуляции способны вызывать ангинозные приступы у женщин даже при отсутствии ангиографических изменений в КА [7]. В многочисленных клинических исследованиях показано, что анемия у пациенток, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), является независимым предиктором неблагоприятного прогноза [2,3,8]. Прогностическое же значение сниженного Hb у пациенток с ИБС без очаговых изменений миокарда изучено меньше. В 2004г были опубликованы результаты работы по исследованию Hb в качестве предиктора неблагоприятных клинических исходов у пациенток, госпитализированных в стационар с болями в грудной клетке [9].

В исследование были включены 936 женщин, доставленных в стационар с ангинозными болями; средний возраст $58,4 \pm 11,6$ лет, срок наблюдения составил в среднем $3,3 \pm 1,7$ лет (2831 человеко-лет). У 60% диагностирована артериальная гипертензия (АГ), у 55% — дислипидемия, у 25% — сахарный диабет. Анемия ($Hb < 12$ г/дл) определялась у 184 (21%) жен-

Таблица 1

Результаты исследований прогностической связи между анемией и ССЗ

Тип популяции	n (%) женщин	Результаты
Общая популяция	14410 (57)	Анемия является ФР ИМ, коронарной реваскуляризации, сердечно-сосудистой смерти [2]
Госпитализированные с ИМ	78974 (54)	У пациентов с низким Ht достоверно выше показатель 30-дневной смертности [3]
Дисфункция ЛЖ	6635 (14)	Нарушения функции почек и анемия являются ФР смертности [4]
Новые случаи ХСН	12065 (51)	Анемия является независимым ФР смертности [5]
Почечная недостаточность, гемодиализ	100 (46)	Коррекция анемии позволяет снизить частоту ССО [6]

Примечание: ССО – сердечно-сосудистые осложнения.

шин. Следует отметить, что только у 39% пациенток при коронароангиографии (КАГ) выявлено сужение просвета хотя бы одной КА >50%, и у 64% >20%. Не обнаружено каких-либо корреляций между уровнем Hb и наличием или тяжестью коронарного атеросклероза. Неблагоприятные исходы в течение периода наблюдения были определены у 155 (18%) пациенток, причем в 35 случаях количество событий > 1. У 6% женщин с анемией наступила сердечно-сосудистая смерть по сравнению с 2,6% женщин в контрольной группе ($p=0,03$). Наличие анемии достоверно повышало риск развития первого сердечно-сосудистого события ($p<0,001$), риск смерти по любой причине – 10,3% vs 5,4% ($p=0,02$), а также общее количество неблагоприятных исходов – 26% vs 16% ($p<0,01$). У пациенток с анемией также выявлено достоверно большее содержание креатинина в крови – 1,1 vs 0,8 мг/дл ($p<0,01$). При одиночном регрессионном анализе показано, что каждое снижение Hb на 1 г/дл ассоциировано с повышением риска общей смертности на 27% – отношение шансов (ОШ) = 1,27 ($p=0,01$). При множественном анализе с применением модели Сох отмечено, что низкие уровни Hb достоверно связаны с повышением частоты неблагоприятных исходов (ОШ = 1,20; $p=0,002$). Снижение Hb только на 1 г/дл ведет к увеличению данного показателя на 20%. У женщин с анемией было повышено содержание С-реактивного белка ($p=0,02$), интерлейкина-6 ($p<0,001$), фактора некроза опухоли-альфа ($p=0,006$).

Исторически обусловленная анемией сердечная дисфункция объясняется дилатацией левого желудочка (ЛЖ) как ответ на повышение сердечного выброса, снижение вязкости крови, гипоксически индуцированную вазодилатацию, снижение активности оксида азота [9-11]. Однако в этих работах впервые продемонстрировано влияние анемии на факторы воспаления, являющиеся ключевым звеном атерогенеза. Таким образом, анемия служит значимым и независимым ФР неблагоприятных клинических исходов у женщин, госпитализированных в стационар с симптомами ишемии миокарда.

ХСН

Несмотря на то, что, установленным является факт повышения заболеваемости у пациентов с ХСН и анемией, целенаправленно значение уровня Hb на симптоматику и выживаемость у пациентов

данной группы изучено гораздо меньше. Вместе с тем, в последние годы стали известны результаты нескольких работ, убедительно доказавших данную взаимосвязь. При изучении 1061 пациента с ХСН III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) и фракцией выброса ЛЖ < 40% все больные были разделены на четыре группы в зависимости от уровня Hb: <12,3; 12,3-13,6; 13,7-14,8; >14,8 г/дл [12]. Низкий Hb ассоциировался с более высоким содержанием креатинина и мочевины в крови, общего холестерина, более низкой концентрацией альбумина и индексом массы тела. В группе наименьшего содержания Hb достоверно чаще встречались женщины с IV ФК ($p<0,0001$). У этих пациенток было также наименьшим пиковое потребление кислорода ($p<0,0001$). Годичная выживаемость по группам составила 55,6%, 63,9%, 71,4% и 74,4% соответственно. При множественном анализе, скорректированном по другим известным факторам прогрессирования ХСН, снижение Hb является независимым предиктором смертности – относительный риск (ОР) 1,13, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,05-1,22 для снижения на каждый 1 г/дл.

Таким образом, снижение Hb (более частое у женщин) ассоциировано не только с ухудшением функциональной способности пациентов с ХСН, но и с достоверным повышением смертности.

Целью другого ретроспективного когортного исследования являлось определение взаимосвязи между хроническими заболеваниями почек, анемией и риском смерти у пациентов с ХСН [13]. В исследование включили 665 пациентов с диагнозом ХСН ишемической этиологии; средний возраст – 75,7 лет; 60% женщины. В момент поступления в стационар анемия диагностирована у 30,3% пациентов. Показано, что годовая смертность колебалась от 31,2% (наивысший квинтиль) до 50,0% (наименьший квинтиль). При этом различия между каждым из квинтилей являются достоверными ($p<0,007$). Анемия являлась независимым фактором, повышающим риск смерти во время периода наблюдения даже после коррекции по другим ФР.

Неблагоприятное влияние анемии на клинические исходы при ХСН, частота которой выше у женщин, описано и другими авторами в работах с различным дизайном [14-17].

В 2006г были опубликованы результаты работы, изучавшей взаимосвязь между анемией и тяжестью ИБС у пациентов с ХСН [18]. Авторы обследовали 4951 пациента с ХСН (ФК > II) без признаков первичных клапанных поражений и врожденной патологии. Показано, что в изучаемой популяции существует достоверная взаимосвязь между уровнем Hb и тяжестью ИБС по данным КАГ ($p=0,003$). Анемия чаще наблюдалась у женщин ($p<0,0001$). При анализе результатов исследования делается вывод о том, что анемия ухудшает прогноз при ХСН не только вследствие усиления ишемии миокарда, но и воздействием на другие, пока не определенные, факторы.

Способы коррекции анемии у пациенток с заболеваниями сердца

Переливание крови. Выполнено большое количество исследований по эффективности переливания крови у пациентов с анемией и коронарной болезнью сердца [19-22]. Полученные результаты свидетельствуют о несомненной эффективности данного метода. В наиболее крупное исследование были включены 78974 больных ОИМ > 65 лет; из них 54,1% женщин [3]. При поступлении в стационар больные делились на группы в зависимости от уровня гематокрита (Ht): 5,0-24,0%; 24,1-27,0%; 27,1-30,0%; 30,1-33,0%; 33,1-36,0%; 36,1-39,0%; 39,1-48,0%. Показатель 30-дневной смертности достоверно отрицательно коррелировал со значением Ht. Переливание крови достоверно уменьшало данный показатель у пациентов в группах, начиная с 5,0-24,0% (ОШ=0,22, 95% ДИ 0,11-0,45) до 30,1-33,0% (ОШ=0,69; 95% ДИ 0,53-0,89). Таким образом, в лечении острых форм ИБС переливание крови может способствовать улучшению краткосрочного прогноза. Вместе с тем, в последнее время все чаще встречаются противоположные сообщения о том, что переливание крови не является эффективным способом лечения ИБС и может даже иметь неблагоприятные последствия [18,23]. Использование такого способа терапии анемии при ХСН или хронической ИБС, по всей видимости, лишено клинического смысла.

Препараты железа. Дефицит железа при хронических заболеваниях сердечно-сосудистой системы связан со снижением потребления пищи (сердечной кахексией) [24], синдромом мальабсорбции [25], использованием аспирина в профилактических целях [26,27]. Наличие хронической почечной недостаточности ведет к снижению всасывания железа с пищей и возникновению, так называемой, кардиоренальной анемии [28-30]. Крупные, рандомизированные

исследования по изучению эффективности препаратов железа в качестве монотерапии при анемии у пациентов с хронической сердечной патологией не проводились. По результатам меньших и нерандомизированных исследований можно сделать вывод о том, что пероральные формы железа для коррекции такого состояния малоэффективны [31-32]. Абсолютно доказанным является способность внутривенных (в/в) форм железа потенцировать действие эритропоэтина, что повышает переносимость (меньшая частота возникновения АГ) и снижает эффективную дозу эритропоэтина [31-34].

Эритропоэтин. В настоящее время доказано, что коррекция анемии у пациентов с хронической кардиоваскулярной патологией при назначении эритропоэтина не только нормализует уровень Hb, но и позитивно изменяет функциональные способности сердечно-сосудистой системы, улучшая качество жизни пациента [35-40]. Это связано с тем, что эритропоэтин способен улучшать функциональную способность кардиомиоцитов [41,42], стимулирует рост клеток миокарда [42,43]. Степень выраженности данных эффектов не зависит от его способности корригировать анемию. Эритропоэтин оказывает значительное влияние на формирование тканей сердца in utero [43], а также улучшает функцию эндотелия [44]. Эритропоэтин стимулирует образование и высвобождение из костного мозга молодых клеток, что позволяет сдвинуть кривую диссоциации Hb вправо. При этом в тканях высвобождается большее количество кислорода, чем при коррекции анемии переливанием эритроцитарной массы, состоящей из старых клеток [45].

Стоимость годичного курса совместного введения эритропоэтина и в/в препаратов железа не превышает 3000\$ на одного пациента, что значительно меньше стоимости лечения больного при его госпитализации с осложнением ИБС или ХСН [46].

По-видимому, использование эритропоэтина позволяет не только купировать имеющийся симптом — снижение Hb, но и оптимизировать клиническое состояние пациента, тем самым улучшая его прогноз.

Таким образом, наличие анемии достоверно ухудшает клинические исходы у пациентов с различными ССЗ. Такое неблагоприятное сочетание в большей степени характерно для женщин. С позиций доказательной медицины наилучшим способом коррекции анемии у пациентов данной группы является применение эритропоэтина в качестве монотерапии или в сочетании с в/в введением препаратов железа.

Литература

1. National Center for Health Statistics. Available at: <http://www.cdc.gov>. Accessed on December 14, 2005.
2. Sarnak M, Tighiouart H, Manjunath G, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. JACC 2002; 40: 27-33.
3. Wu W, Rathore S, Wang Y, et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. N Engl J Med 2001; 345: 1230-6.
4. Al-Ahmed A, Rand W, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. JACC 2002; 39: 1780-6.
5. Ezekowitz J, McAlister F, Armstrong P. Anemia is common in

- heart failure and is associated with poor outcomes: insight from a cohort of 12,065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003; 107: 223-5.
6. Hampl H, Sternberg C, Berweck S, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients is possible. *Clin Nephrol* 2002; 58(Suppl 1): S73-96.
 7. Reis S, Holubkov R, Smith CA, et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 2001; 141: 735-41.
 8. Al Falluji N, Lawrence-Nelson J, Kostis J, et al. Myocardial Infarction Data Acquisition System (MIDAS#8) Study Group. Effect of anemia on 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 144: 636-41.
 9. Arant C, Wessel T, Olson M, et al. Hemoglobin Level Is an Independent Predictor for Adverse Cardiovascular Outcomes in Women Undergoing Evaluation for Chest Pain. Results From the National Heart, Lung, and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study. *JACC* 2004; 43: 2009-14.
 10. Foley R, Parfrey P, Harnett J, et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53-61.
 11. Metivier F, Marchais A, Guerin A, et al. Pathophysiology of anemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl 3): 14-8.
 12. Horwich T, Fonarow G, Hamilton M, et al. Anemia Is Associated With Worse Symptoms, Greater Impairment in Functional Capacity and a Significant Increase in Mortality in Patients With Advanced Heart Failure. *JACC* 2002; 39: 1780-6.
 13. McClellan W, Flanders W, Langston R, et al. Anemia and Renal Insufficiency Are Independent Risk Factors for Death among Patients with Congestive Heart Failure Admitted to Community Hospitals: A Population-Based Study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1928-36.
 14. Ezekowitz J, McAlister F, Armstrong P. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003; 107: 223-5.
 15. Androne A, Katz S, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107: 226-9.
 16. Ezekowitz J, Franjic N, Chang W, et al. What is the relationship between anemia and survival in patients with CHF? A population-based analysis of 29302 patients. *Circulation* 2002; 106(Suppl II): II-472.
 17. Cromie N, Lee C, Struthers A. Anaemia in chronic heart failure: what is its frequency in the UK and its underlying causes? *Heart* 2002; 87: 377-8.
 18. Felker G, Stough W, Shaw L, et al. Anaemia and coronary artery disease severity in patients with heart failure. *Eur J Heart Failure* 2006; 8: 54-7.
 19. Hubert P, Wells G, Blajchman M, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340: 409-17.
 20. Ely E, Bernard G. Transfusions in critically ill patients. *N Engl J Med* 1999; 340: 467-8.
 21. Welch H, Meehan K, Goodnough L. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 1992; 116: 393-402.
 22. Practice guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996; 84: 732-47.
 23. Rao S, Jollis J, Harrington R, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292: 1555-62.
 24. Schwengel R, Gottlieb S, Fisher M. Protein-energy malnutrition in patients with ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy and congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1994; 73: 908-10.
 25. King D, Smith M, Chapman T, et al. Fat malabsorption in elderly patients with cardiac cachexia. *Age Ageing* 1996; 25: 144-9.
 26. Weil J, Colin J, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *Br Med J* 1995; 310: 827-30.
 27. Silagy C, McNeil J, Donnan G, et al. Adverse effects of low-dose aspirin in a healthy elderly population. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 84-9.
 28. Donnelly S, Posen G, Ali M. Oral iron absorption in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Clin Invest Med* 1991; 14: 271-6.
 29. Goch J, Birgegard G, Danielson B, et al. Iron absorption in patients with chronic uremia on maintenance hemodialysis and in healthy volunteers measured with a simple oral iron load test. *Nephron* 1996; 73: 403-6.
 30. Kooistra M, Niemantsverdriet E, van Es A, et al. Iron absorption in erythropoietin-treated haemodialysis patients: effects of iron availability, inflammation and aluminum. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(1): 882-8.
 31. Macdougall I, Tucker B, Thompson J, et al. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1996; 50: 1694-9.
 32. Fishbane S, Frei G, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 41-6.
 33. Silverberg D, Blum M, Peer G, et al. Intravenous ferric saccharate as an iron supplement in dialysis patients. *Nephron* 1996; 72: 413-7.
 34. Silverberg D, Blum M, Agbaria Z, et al. Intravenous iron for the treatment of predialysis anemia. *Kidney Int* 1999; 55(Suppl 69): 79-85.
 35. Silverberg D, Wexler D, Sheps D, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *JACC* 2001; 37: 1775-80.
 36. Mancini D, Katz S, Lang C. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 294-9.
 37. Linde T, Wikstrom B, Andersson L. Renal anaemia treatment with recombinant human erythropoietin increases cardiac output in patients with ischaemic heart disease. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 30: 115-20.
 38. Low-Friedrich I, Grutzmacher P, Marz W. Therapy with recombinant human erythropoietin reduces cardiac size and improves heart function in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1991; 11: 54-60.
 39. Goldberg N, Lundin A, Delano B. Changes in left ventricular size, wall thickness, and function in anemic patients treated with recombinant human erythropoietin. *Am Heart J* 1992; 124: 424-7.
 40. Foley R, Parfrey P, Morgan J, et al. A randomized controlled trial of complete vs partial correction of anemia in hemodialysis patients with asymptomatic concentric LV hypertrophy or LV dilatation. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 208-10.
 41. Wald M, Gutnisky A, Borda E. Erythropoietin modified the cardiac action of ouabain in chronically anaemic uraemic rats. *Nephron* 1995; 71: 190-6.
 42. Wald M, Borda E, Sterin-Borda L. Mitogenic effect of erythropoietin on neonatal rat cardiomyocytes: signal transduction pathways. *J Cell Physiol* 1996; 167: 461-8.
 43. Wu H, Lee S, Liu X. Inactivation of erythropoietin leads to defects in cardiac morphogenesis. *Development* 1999; 126: 3597-605.
 44. Kuriyama S, Hopp L, Yoshida H, et al. Evidence for amelioration of endothelial cell dysfunction by erythropoietin therapy in predialysis patients. *Am J Hypertens* 1996; 9: 426-31.
 45. Sowade O, Gross J, Sowade B, et al. Evaluation of oxygen availability with oxygen status algorithm in patients undergoing open heart surgery treated with epoetin beta. *J Lab Clin Med* 1997; 129: 97-105.
 46. Silverberg DS, Wexler D, Blum M. The Use of Subcutaneous Erythropoietin and Intravenous Iron for the Treatment of the Anemia of Severe, Resistant Congestive Heart Failure Improves Cardiac and Renal Function and Functional Cardiac Class, and Markedly Reduces Hospitalizations. *JACC* 2000; 35: 1737-44.

Поступила 14/04-2006

**«Методы исследования в кардиологии:
диагностические возможности, клиническая
интерпретация, тестовый контроль».
Пенза «ПОСТАРТ» 2005; 249 с.**

Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Морозова О.И., Шевырева В.А.

«Examination methods in cardiology: diagnostic potential, clinical interpretation, test control». Penza, POSTART, 2005; 249 pp.

Tatarchenko I.P., Pozdnyakova N.V., Morozova O.I., Shevyreva V.A.

Благодаря внедрению в практику современных методов исследования и новых высокоэффективных технологий достигнуты несомненные успехи в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим от лечащего врача требуется не только обоснованный диагноз текущего заболевания, но и своевременная объективная оценка функционального состояния органа или системы, выявление скрытых форм патологии.

К сожалению, широкое внедрение в клиническую практику новых технологий приводит в отдельных случаях к ограничению клинического мышления лечащего врача и превращению его во врача-статиста, фиксирующего результаты обследования. От современного врача требуется умение анализировать и сопоставлять данные функциональных исследований, что позволит максимально использовать возможности инструментальной диагностики. Современные функциональные технологии не заменяют, а дополняют работу врача по сбору анамнеза и полноценному физикальному обследованию. Поэтому назрела необходимость в появлении книги, в которой убедительно представлена клиническая составляющая современных функциональных технологий.

Цель представленной монографии — обобщить и систематизировать накопившийся опыт экспериментальных и клинических исследований, данные собственных наблюдений по проблемам использования инструментальных методов обследования в кардиологии. Авторам удалось полностью решить поставленные задачи.

В 10 главах монографии представлены практически все функциональные методы исследования в кардиологии: от велоэргометрии до радионуклидных. Наибольшее внимание уделено велоэргометрии, чреспищеводной электрокардиостимуляции, холтеровскому мониторингу электрокардиограммы (ЭКГ), суточному мониторингу артериального давления, сигнал-усредненной ЭКГ, вариабельности сердечного ритма. В этих главах отражен большой личный опыт авторов в плане оригинальных методических подходов и трактовки полученных результатов.

Большое внимание уделено сигнал-усредненной ЭКГ (поздним потенциалам желудочков), несмотря на то, что этот метод не нашел пока широкого применения в практике. Однако материалы этой главы убеждают, что

использование сигнал-усредненной ЭКГ позволяет у больных ишемической болезнью сердца, при различных аритмиях уточнить функциональное состояние сердца больного, и что очень важно, подойти к определению прогноза.

Эхокардиография, рентгеноконтрастные, радионуклидные методы исследования представлены в конспективном плане: показания к обследованию и клиническая интерпретация полученных результатов. Это как раз тот объем, который необходим врачу общей практики, участковому терапевту.

При описании фармакологических проб авторы ограничились лишь пробами, применяемыми для выявления ишемии миокарда и не упоминают о пробах, используемых для подбора эффективных антиаритмических или антигипертензивных средств.

В конце каждой главы предлагаются тестовые вопросы для индивидуальной оценки усвоения прочитанного материала. Это делает монографию, по существу, учебным пособием для всех врачей, желающих усовершенствовать свои знания в области кардиологии и функциональной диагностики.

В целом рецензируемая работа оставляет впечатление глубоко продуманной монографии, в которой подводится итог многолетней работы коллектива авторов и дается взвешенный анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемым вопросам. Монография хорошо иллюстрирована рисунками, а в таблицах приводятся собственные данные авторов, что придает ей особую значимость.

Убеждены, что эта книга будет полезна широкому кругу врачей.

Главный кардиолог ЦФО
и Московской области,
профессор
Ю.М. Поздняков

Профессор кафедры
госпитальной терапии
Тверской медицинской академии
В.С. Волков

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Московское научное общество по проблемам женского здоровья
Всероссийское научное общество кардиологов
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава

I Всероссийская конференция «Проблемы женского здоровья и пути их решения» 8-9 февраля 2007г, г. Москва

Информационное письмо

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в I Всероссийской конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения», которая состоится 8-9 февраля 2007г в г.Москве на базе Российской академии государственной службы при Президенте РФ (РАГС) по адресу: проспект Вернадского, 84; проезд: ст.метро «Юго-Западная».

Тематика конференции

- Организация медицинской помощи женщинам во время беременности, родов (Национальный проект «Здоровье» — родовой сертификат);
- Профилактика, диагностика, особенности течения и лекарственная терапия заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, пищеварения, почек, психической сферы, эндокринных заболеваний и т.д.;
- Профилактика и лечение онкологических заболеваний;
- Особенности ведения девочек-подростков, женщин в период беременности и перименопаузе;
- Актуальные вопросы охраны репродуктивного здоровья женщин;
- Новые лекарственные средства и технологии;
- Особенности применения хирургических методов лечения у женщин.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес Оргкомитета копию квитанции или платежного поручения. *Организационный взнос* — до 20 декабря 2006г — 1000 руб., после 20 декабря 2006г — 1200 руб. Сумма

не учитывает стоимость сборника тезисов. Все суммы включают НДС.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Банковские реквизиты:

Получатель платежа:
ООО «Медикал Комьюникейшнз»
Р/С 40702810300001000802 в ЗАО КБ
«Юникбанк»
К/С 301018101000000000668
БИК 044585668 ИНН / КПП
7732502259 / 773201001
ОГРН 1047796658634 ОКПО 74143181

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения», 2007.

Проживание

По всем вопросам, связанным с бронированием мест в гостинице и проживанием, необходимо обращаться по телефону Оргкомитета к Иноземцевой Елене Владимировне. Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони. Ориентировочная стоимость гостиницы для граждан Российской Федерации: одноместный номер — 1500 руб., место в двухместном номере — 800 руб., для граждан других государств — на 50% дороже.

Адрес оргкомитета:

127473, Москва, ул. Достоевского 31/33, корпус А, 7 этаж
Контактный телефон: 8 (499) 972-9612
e-mail: pjz2007@gzrf.ru
Официальный сайт: <http://www.fzrf.ru>

Перечень материалов, опубликованных в 2006 году в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика»

Передовая статья

Маколкин В.И., Зябрев Ф.Н.

Может ли частота сердечных сокращений рассматриваться в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний?

№6 (5-9)

Оригинальные статьи

Эпидемиология и профилактика

Аксенов В.А., Тиньков А.Н.

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

№1 (5-13)

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

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

№1 (14-20)

Артериальная гипертензия

Андреев А.Н., Изможжера Н.В., Колотова Г.Б., Махлина С.Н., Попов А.А., Акимова А.В., Стрюкова О.Ю., Тагильцева Н.В., Фоминых М.И.

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

№3 (15-21)

Андреева Г.Ф., Марцевич С.Ю., Деев А.Д., В.М. Горбунов, Мельников О.А., Жигарева И.П.

Воздействие комбинации бетагистина дигидрохлорида с антигипертензивными препаратами на неврологический статус и качество жизни больных стабильной артериальной гипертензией с головокружением

№4 (5-13)

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

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

№1 (37-44)

Белов В.В., Правило В.С.

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

№3 (39-44)

Брагина А.Е., Фомина И.Г., Матвеев В.В.

Эффективность и переносимость антагонистов кальция у мужчин и женщин с артериальной гипертензией

№4 (46-51)

Берая М.М., Петрий В.В., Сергушкина Н.Г., Маколкин В.И.

Антигипертензивная активность спираприла у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией

№8 (22-28)

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

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

№3 (28-31)

Гераскина Л.А., Машин В.В., Фоякин А.В.

Гипертоническая энцефалопатия, ремоделирование сердца и хроническая сердечная недостаточность

№3 (22-27)

Громнацкий Н.И., Новиков В.А., Шиленок В.Н.

Влияние физических тренировок на динамику артериального давления и состояние органов мишеней у больных артериальной гипертензией

№7 (11-16)

Дроздецкий С.И., Глотова М.Е., Каулина Е.М.

Артериальная гипертензия на рабочем месте: возможности комбинированной терапии на основе базисного препарата рилменидина

№7 (25-31)

Иванова Н.В., Лазарева В.И., Кованько Г.Н.

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

№1 (45-48)

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

Обучение пациентов как фактор эффективного контроля артериальной гипертензии — программа НОКТИОРН

№3 (5-14)

Кательницкая Л.И., Хашиева Л.А., Плескачев С.А.

Особенности течения артериальной гипертензии в пожилом возрасте и пути ее коррекции

№6 (17-22)

- Кириченко Л.Л., Вострякова О.В., Бабич Ю.А., Бурляй Н.В., Вашева Ж.И., Королев А.П., Головкова О.Б.
Состояние микроциркуляции у больных артериальной гипертензией на фоне применения β -адреноблокаторов №6 (27-31)
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Маркова М.А., Виллевалде С.В.
Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий №6 (10-16)
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Цупко И.В.
Состояние плечевой артерии у больных артериальной гипертензией с разными вариантами ремоделирования левого желудочка №2 (5-9)
- Литвин А.Ю., Чазова И.Е., Аксенова А.В., Колос И.П.
Эффективность фиксированной комбинации периндоприла и индапамида у больных артериальной гипертензией в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна в госпитальных условиях №8 (17-21)
- Литвинович Е.Ф.
Моэксиприл для лечения артериальной гипертензии у женщин в постменопаузальном периоде №2 (28-32)
- Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Деев А.Д., Кутишенко Н.П., Якусевич В.В. от имени рабочей группы исследования ПРОЛОГ
Исследование ПРОЛОГ: основные итоги и руководство к действию №6 (23-26)
- Матвеев В.В., Лазарев А.В., Галанина Н.А., Фомина И.Г.
Оценка изменений гемодинамических и спироэргометрических показателей у мужчин до 30 лет с артериальной гипертензией при проведении пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле №7 (5-10)
- Милягина И.В., Милягин В.А., Грекова М.В., Коптева В.В.
Роль раннего ремоделирования сосудов в генезе артериальной гипертензии у молодых №4 (14-21)
- Мычка В.Б., Мамырбаева К.М., Масенко В.П., Сергиенко В.Б., Чазова И.Е.
Возможности фиксированной формы комбинации периндоприла с индапамидом в первичной профилактике цереброваскулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией №1 (31-36)
- Небиеридзе Д.В., Кулиева Г.Р., Выгодин В.А.
Изучение микроциркуляторных эффектов розувастатина у пациентов с дислипидемией и артериальной гипертензией №4 (41-45)
- Осипова И.В., Зальцман А.Г., Воробьева Е.Н., Антропова О.Н., Борисова Л.В., Курбатова И.И., Белоусова Т.Б., Аверьянова Е.С.
Распространенность факторов риска и особенности поражения органов-мишеней при стресс-индуцированной артериальной гипертензии у мужчин трудоспособного возраста №2 (10-14)
- Осипова И.В., Трешуткина Ю.В., Зальцман А.Г., Антропова О.Н.
Стрессоустойчивость и особенности психологического статуса у мужчин трудоспособного возраста с артериальной гипертензией №8 (5-10)
- Остроумова О.Д., Смолярчук Е.А., Шорикова Е.Г., Поликарпов В.А., Рубин М.П., Пауков С.В.
Моэксиприл при лечении артериальной гипертензии у женщин с остеопорозом в постменопаузе №7 (17-24)
- Палеев Н.Р., Шуганов Е.Г., Распопина Н.А., Вильчинская Н.В.
Моксонидин в комбинированной терапии гипертонической болезни у больных хронической обструктивной болезнью легких №4 (52-56)
- Поздняков Ю.М., Уринский А.М., Кузнецов Р.Л., Белоносова С.В., Рыжикова И.Б., Бондаренко И.Д., Патрихалкина О.В.
Эффективность терапии эпросартаном у больных артериальной гипертензией, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку №6 (32-36)
- Полятыкина Т.С., Мишина И.Е., Булычев Г.И., Геллер В.Л., Севастьянова Г.И., Китаева Л.В., Колобова О.Е.
Оценка эффективности, безопасности, влияния на когнитивные функции и эмоциональную сферу антигипертензивной терапии амлодипином у женщин с мягкой и умеренной артериальной гипертензией №5 (53-57)
- Попова М.А., Терентьева Н.Н.
Сравнительная эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента спираприла, фозиноприла и эналаприла в комплексной терапии больных с сочетанием ишемической болезни сердца, хронических обструктивных болезней легких и артериальной гипертензии №3 (32-38)
- Рунихина Н.К., Михайлукова М.П., Барт Б.Я.
Хроническая артериальная гипертензия и особенности ее течения в различные сроки беременности (по данным суточного мониторирования артериального давления) №8 (11-16)
- Самедова Х.Ф., Чихладзе Н.М., Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Сергакова Л.М., Литонова Г.Н., Кожемякина Е.Ш., Чазова И.Е.
Оценка функционального состояния миокарда у больных артериальной гипертензией на фоне гиперальдостеронизма с использованием ортогональной электрокардиографии №2 (15-19)

Тихонов П.П., Соколова Л.А.

Оценка эффективности метопролола замедленного высвобождения у больных артериальной гипертензией с нарушением суточного ритма артериального давления №4 (22-27)

Уринский А. М., Кузнецов Р.Л., Поздняков Ю.М., Бойцов С.А.

Структура факторов риска и относительная частота распространения патологических изменений у больных артериальной гипертензией различных возрастных групп №4 (33-40)

Фомина И.Г., Гайдамакина Н.Е., Дьякова Т.А., Ветлужский А.В.

Суточный ритм артериального давления и функция почек у мужчин с эссенциальной артериальной гипертензией №4 (28-32)

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

Разработка подходов к лечению артериальной гипертензии с учетом возможных путей образования ангиотензина II №2 (20-27)

Шляхто Е.В., Конради А.О., Свиридов Ю.В.

Основные результаты Российского исследования «АЛТАИР» №1 (21-30)

Эльгаров А.А., Эльгарова Л.В.

Артериальная гипертензия и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в студенческой популяции №8 (29-33)

Ишемическая болезнь сердца

Арабидзе Г.Г., Скрыбина Е.О., Инанеишвили И.Г., Афанасьева О.И.

Роль повышения уровней липопротеида (а) и аполипопротеина В-100 у больных ишемической болезнью сердца и их взаимосвязь с содержанием холестерина и триглицеридов №5 (14-20)

Аронов Д.М., Кухарчук В.В., Кукес В.Г., Бубнова М.Г. от имени группы исследователей

Гиполипидемическая эффективность и безопасность генерического ловастатина №6 (46-52)

Белая О.Л., Сулимов В.А., Фомина И.Г., Куроптева З.В., Байдер Л.М.

Антиокислительный статус и процессы перекисного окисления липидов у больных стабильными формами ишемической болезни сердца с дислипидемией №5 (21-26)

Волкова С.Ю., Разгозина В.В., Балина В.А., Пушников М.А., Шуплецова В.А., Шалаев С.В.

Сравнительная эффективность спираприла и эналаприла у больных с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца №4 (75-81)

Габинский Я.Л., Калинина С.Г.

Влияние различных режимов тромболитической терапии стрептокиназой при остром инфаркте миокарда на показатели коагуляционного гемостаза и фибринолиза №6 (61-69)

Георгадзе З.О., Галанина Н.А., Гайдамакина Н.Е., Киняшева Н.Б., Фомина И.Г.

Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков сердца у больных ишемической болезнью сердца с начальными стадиями хронической сердечной недостаточности №7 (32-37)

Глезер М.Г., Новикова М.В., Киселева И.В., Сайгитов Р.Т.

Сравнительная оценка эффективности присоединения к терапии β -адреноблокаторами пролонгированной формы триметазидина или изосорбида динитрата у пациентов со стабильной стенокардией №4 (57-64)

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

Физическая работоспособность и баланс вегетативной регуляции у больных инфарктом миокарда в процессе длительной поликлинической реабилитации №1 (76-80)

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

Роль предшествующей инфаркту миокарда стенокардии и феномена ишемического прекондиционирования в сохранности коронарного резерва в раннем постинфарктном периоде №1 (71-75)

Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. от имени участников программы

Исследование ПРЕМЬЕРА: достижение целевого уровня артериального давления — успех в лечении ишемической болезни сердца №6 (53-60)

Коряков А. И.

Результаты клинко-ангиографического сопоставления у пациентов с факторами риска коронарного атеросклероза №3 (45-48)

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

Результаты ангиопластики и стентирования коронарных артерий в течение первого года после операции №1 (81-87)

Логинов С.В., Козлова И.В., Шварц Ю.Г.

Инфекция *Helicobacter pylori*, степень эзофагита и показатели электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью №4 (65-69)

Малышев П.П., Рожкова Т.А., Соловьёва Е.Ю., Мешков А.Н., Кухарчук В.В.

Развитие ишемической болезни сердца при гетерозиготной форме семейной гиперхолестеринемии №5 (5-13)

- Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б., Левин А.М., Шкребнева И.И., Титарова Ю.Ю., Доронкина М.К.
Особенности популяции, диагностика, вторичная профилактика и антиангинальная терапия у пациентов с диагнозом стабильная стенокардия №1 (49-54)
Паршина С.С., Киричук В.Ф., Головачева Т.В., Афанасьева Т.Н., Тупикин В.Д., Креницкий А.П., Майбородин А.В., Лопатина Н.А.
- Влияние электромагнитного излучения терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра оксида азота на коагуляционный гемостаз у пациентов с различными формами стенокардии №4 (70-74)
Радзевич А.Э., Попов В.В., Князева М.Ю.
- Возможности использования электрокардиографии высокого разрешения, оценки вариабельности ритма сердца и длительности интервала QT для диагностики ишемической болезни сердца при экспертизе профессиональной пригодности железнодорожников №1 (55-62)
Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенцов Д.П., Малыгина Н.А.
- Особенности прогнозирования при остром коронарном синдроме у мужчин и женщин №1 (63-70)
Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенцов Д.П., Малыгина Н.А.
- ID полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с острым коронарным синдромом №8 (34-41)
Сейидов В.Г., Евсюков В.В., Любчук И.В.
- Отдаленные результаты чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики и стентирования коронарных артерий в течение 5 лет после операции №7 (38-43)
Сергиенко И.В., Ежов М.В., Масенко В.П.
- Безопасность и эффективность применения розувастатина у больных ишемической болезнью сердца №5 (27-31)
Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Трипотень М.И., Рожкова Т.А., Погорелова О.А., Балахонова Т.В., Масенко В.П., Кухарчук В.В.
- Рандомизированное исследование «ФАРВАТЕР». Аторвастатин в дозах 10 и 20 мг / сут. при лечении больных ишемической болезнью сердца и дислипидемией: влияние на липиды, уровни С-реактивного белка и фибриногена №6 (37-45)
Терещенко С.Н., Чуич Н.Г., Галактионов П.С.
- Новые возможности профилактики рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца №8 (42-47)
Тимофеева И.В., Суханов С.Г., Туев А.В., Рямзина И.Н.
- Особенности обратного ремоделирования сердца после коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца с Q-позитивным инфарктом миокарда в анамнезе №7 (44-49)
Фурман Н.В., Шматова С.С., Довгалецкий П.Я.
- Длительность и дисперсия интервалов QT и QTa при выполнении стресс-теста больными ишемической болезнью сердца с желудочковыми нарушениями ритма №8 (48-51)
Инфаркт миокарда
Гринберг М.Л., Габинский Я.Л.
- Острые психозы в реанимационном периоде лечения инфаркта миокарда №7 (50-55)
Шувалов С.С., Ушаков В.Ю.
- Перспективы использования препарата «Перфторан» для профилактики развития реперфузионного синдрома у больных острым инфарктом миокарда №4 (82-85)
Хроническая сердечная недостаточность
- Галанина Н.А., Фомина И.Г., Георгадзе З.О., Матвеев В.В., Гайдамакина Н.Е., Киняшева Н.Б.
Роль межжелудочковой перегородки в патогенезе развития хронической сердечной недостаточности №7 (56-61)
Игнатенко И.В., Пирогов А.Л., Альтман Д.А., Празднов А.С., Вереина Н.К.
- Применение препарата триметазидина у пациентов старше 75 лет с хронической сердечной недостаточностью №8 (52-59)
Радзевич А.Э., Попов В.В., Буланова Н.А., Князева М.Ю.
- Прогностическое значение параметров электрокардиографии высокого разрешения, вариабельности сердечного ритма и динамики интервала QT у пациентов с хронической сердечной недостаточностью №4 (86-93)
Хозяинова Н.Ю., Царева В.М., Сухарукова О.В., Милягина И.В.
- Фозиноприл - препарат выбора для профилактики и лечения хронической сердечной недостаточности №4 (94-98)
Легочное сердце
Чесникова А.И.
- Особенности состояния системы гемостаза на этапах развития и прогрессирования хронического легочного сердца №2 (50-56)

Аритмии

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

Изменение инотропной функции миокарда у больных с рецидивирующей формой фибрилляции предсердий
№3 (55-60)

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

Изменения локальной сократимости миокарда левого и правого желудочков у больных с рецидивирующей формой фибрилляции предсердий
№2 (57-63)

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

Влияние пропафенона на инотропную функцию миокарда у больных с рецидивирующей формой фибрилляции предсердий
№3 (49-54)

Терещенко С.Н., Чуич Н.Г., Морозова М.Н., Кочетков А.Г.

Применение карведилола и его комбинации с дигоксином для контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с постоянной формой мерцательной аритмии и хронической сердечной недостаточностью
№7 (62-68)

Метаболический синдром и сахарный диабет

Бритов А.Н., Инарокова А.М., Уметов М.А.

Состояние некоторых гормональных систем у мужчин с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом
№3 (61-67)

Гонохова Л.Г.

Коррекция нарушений липидного обмена у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа
№4 (99-104)

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

Физические тренировки в коррекции артериального давления и метаболических нарушений у лиц молодого возраста с артериальной гипертензией I степени
№3 (68-74)

Малишевский С.Г.

Немедикаментозное и медикаментозное воздействия на артериальную гипертензию у больных сахарным диабетом 2 типа
№2 (46-49)

Медведев И.Н.

Снижение внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом с помощью небиволола
№3 (75-78)

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

Возможности первичной профилактики цереброваскулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом
№2 (33-39)

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

Влияние акарбозы на сосудистую жесткость у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом
№2 (40-45)

Острый коронарный синдром

Каминный А.И., Ланкин В.З., Каминная В.И., Перепелица Е.И., Шувалова Ю.А., Самко А.Н., Кухарчук В.В.

Положительное влияние антиоксиданта Пробукола на частоту и степень рестенозирования коронарных артерий после транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики
№5 (32-35)

Кванталиани Т.Г., Чумбуридзе В.Б., Циклаури П.А.

Обострение хронической бактериально-вирусной инфекции как возможный фактор риска развития острого коронарного синдрома у больных коронарной болезнью сердца
№5 (36-40)

Попонина Т.М., Капилевич Н.А., Кистенева И.В., Марков В.А., Новицкий В.В.

Влияние дезагрегантов на агрегацию тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST
№5 (41-45)

Атеросклероз и факторы риска

Кривулина Г.Б., Ким В.Н., Карпов Р.С., Шевелев В.М.

Оздоровительные велотренировки различной продолжительности в рамках коррекции дисфункции эндотелия и модификации основных факторов риска атеросклероза у молодых мужчин (по материалам обследования мужчин-студентов Томских вузов)
№5 (46-52)

Разное

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

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных острым алкогольным поражением сердца
№2 (64-67)

Сумин А.Н., Сумина Л.Ю., Галимзянов Д.М., Васильева Н.Д.

Реакция гемодинамики и эндотелий-зависимая вазодилатация в ответ на стресс, мышечную релаксацию и их сочетание у здоровых подростков
№7 (69-74)

Эльгарова Л.В., Эльгаров А.А.

Особенности артериального давления у школьников Кабардино-Балкарии

№7 (75-82)

Клинические исследования

Куприна А.А., Белоусов Ю.Б.

Фармакоэкономический анализ, выполненный на основании данных, полученных в Российском исследовании

КВАДРИГА

№2 (89-93)

Чазова И.Е., Мычка В.Б.

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

№2 (81-88)

Чазова И.Е., Ратова Л.Г.

КЛИП-АККОРД: фокус на полнодозовую комбинацию

№2 (68-72)

Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А.

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

№2 (73-80)

Мнение по проблеме

Ахмеджанов Н.М.

Новые возможности улучшения прогноза пациентов после инфаркта миокарда

№3 (14-20) №3 (95-98)

Бритов А.Н.

К вопросу применения аспирина для профилактики тромбоэмболических осложнений при сердечно-сосудистой патологии: оптимизация дозы и пути преодоления побочных эффектов

№6 (70-80)

Горбунов В.М., Оганов Р.Г.

Торасемид — петлевой диуретик с особыми свойствами

№5 (70-74)

Воробьева Е.Н., Осипова И.В., Веселовская Н.Г., Мордвинова Н.И., Воробьев Р.И.

Методы диагностики абдоминального ожирения в клинической практике

№8 (74-78)

Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Клименков А.В.

Новые методы борьбы с дислипидемией

№7 (95-100)

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

Ивабрадин — новый препарат в лечении ишемической болезни сердца

№3 (88-94)

Мартынов А.И., Моисеев В.С., Оганов Р.Г., Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г.

Улучшение контроля артериальной гипертонии у лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений: основные этапы Российской научно-практической программы АРГУС-2

№4 (105-109)

Марцевич С.Ю.

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

№3 (79-82)

Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Оганисян Н.С.

Эффективный контроль артериального давления у больных артериальной гипертонией: роль фиксированных комбинаций лекарственных препаратов

№4 (117-121)

Мацкеплишвили С.Т., Бузиашвили Ю.И.

Новые возможности трехмерной эхокардиографии при оценке состояния левого желудочка

№8 (60-69)

Лопатин Ю.М.

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

№3 (83-87)

Лопатин Ю.М.

Антиангинальная терапия больных стабильной стенокардией: фокус на снижение частоты сердечных сокращений

№7 (86-90)

Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю.

Применение β-адреноблокаторов при сердечной недостаточности: роль бисопролола

№8 (79-82)

Оганов Р.Г., Аронов Д.М., Бубнова М.Г.

Применение статинов — парадигма профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний (фокус на аторвастатин)

№6 (95-107)

Панченко Е.П.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и подходы к их коррекции в начале XXI века (по материалам регистра REACH)

№6 (91-94)

Перова Н.В.

Немедикаментозное снижение гиперхолестеринемии растительными станолами при потреблении обогащенных ими пищевых продуктов

№5 (64-69)

Погосова Г.В.

Тревожные состояния у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: диагностические и терапевтические аспекты	№5 (70-73)
<i>Погосова Г.В., Колтунов И.Е., Белова Ю.С., Сказин Н.В.</i>	
Эмоции и сердце	№8 (71-75)
<i>Талицкий К.А., Карпов Ю.А.</i>	
Препараты ω 3-полиненасыщенных жирных кислот как средство профилактики сердечно-сосудистых осложнений	№6 (81-90)
<i>Тарзиманова А.И., Фомина И.Г.</i>	
Роль воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий	№7 (91-94)
<i>Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Ветлужский А.В.</i>	
Синдром короткого интервала QT	№7 (83-85)
<i>Шальнова С.А., Деев А.Д.</i>	
Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР	№5 (58-63)
<i>Шевченко О.П., Шевченко А.О., Кочетова Е.В., Орлова О.В.</i>	
Ассоциированный с беременностью протеин плазмы -новый биохимический маркер острого коронарного синдрома и предиктор неблагоприятного прогноза у больных ишемической болезнью сердца	№4 (110-116)
<i>Явелов И.С.</i>	
Клопидогрел в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: современные клинические рекомендации	№5 (81-86)
Краткое сообщение	
<i>Округин С.А., Гурченко А.Г., Иванникова О.А., Яблов Ю.И.</i>	
Частота распространения нестабильной стенокардии в г. Томске (краткое сообщение)	№3 (99-100)
Обзоры литературы	
<i>Асташкин Е.И., Глезер М.Г.</i>	
Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов в кардиомиоцитах при патологических состояниях, связанных с ишемией	№7 (112-123)
<i>Воробьева Е.Н., Осипова И.В., Воробьев Р.И., Трешуткина Ю.В.</i>	
К вопросу патогенеза болезней системы кровообращения	№5 (114-120)
<i>Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Осипова И.В., Хорева М.А., Воробьев Р.И.</i>	
Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза	№6 (129-136)
<i>Гамидов С.И., Иремашвили В.В.</i>	
Эректильная дисфункция и сердечно-сосудистые заболевания: новый взгляд на старую проблему	№6 (123-128)
<i>Драпкина О.М., Клименков А.В., Ивашкин В.Т.</i>	
Роль современных антитромботических препаратов в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний	№7 (124-130)
<i>Лопатин Ю.М.</i>	
Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента зофеноприл в лечении больных инфарктом миокарда: обзор исследований проекта SMILE	№2 (106-111)
<i>Лупанов В.П.</i>	
Прогностические индексы и предикторы электрической нестабильности миокарда при пробе с физической нагрузкой у больных ишемической болезнью сердца	№5 (101-113)
<i>Маколкин В.И., Напалков Д.А.</i>	
Современные возможности применения суперселективного β_1 -адреноблокатора небиволола	№8 (109-115)
<i>Маргазин В.А., Носкова А.С.</i>	
Физическая реабилитация и эндотелиальная дисфункция при ишемической болезни сердца	№1 (95-99)
<i>Небиеридзе Д.В., Недогода С.В.</i>	
Агонисты имидазолиновых рецепторов: только ли снижение артериального давления?	№2 (112-117)
<i>Паршина С.С.</i>	
Современные представления о биологических эффектах оксида азота и его роли в развитии кардиоваскулярной патологии	№1 (88-94)
<i>Перова Н.В.</i>	
Возможности и эффекты применения эфиров растительных станолов в немедикаментозной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом	№6 (108-115)
<i>Платонова Е.В., Горбунов В.М.</i>	
Использование амбулаторных методов измерения артериального давления для оценки эффективности антигипертензивной терапии	№3 (101-110)
<i>Погосова Г.В.</i>	

Психэмоциональные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: вопросы лечения	№2 (94-99)
<i>Самородская И.В.</i>	
Мета-анализы и систематические обзоры о реваскуляризации миокарда — сравнение выживаемости, частоты развития инфарктов миокарда, повторных реваскуляризаций, облегчения симптомов стенокардии	№8 (90-100)
<i>Старостина Е.Г.</i>	
Тревога и тревожные расстройства в практике кардиолога	№3 (111-120)
<i>Соколов Е.И., Метельская В.А., Перова Н.В., Шукина Г.Н., Фомина В.М.</i>	
Взаимосвязь агрегации тромбоцитов с дислипотеидемиями и полиненасыщенными жирными кислотами	№5 (87-93)
<i>Сычев Д.А., Аникин Г.С., Белолипецкая В.Г., Игнатъев И.В., Кукес В.Г.</i>	
Клиническая фармакогенетика блокаторов рецепторов ангиотензина II: новые возможности индивидуализации фармакотерапии?	№2 (100-105)
<i>Сычев Д.А., Семенов А.В., Раменская Г.В., Игнатъев, Пауков С.В., Кукес В.Г.</i>	
Фармакогенетика ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов): возможности индивидуализации терапии на основе генотипа	№1 (100-104)
<i>Терещенко С.Н., Жиров И.В., Ускач Т.М.</i>	
Анемия — независимый фактор риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у женщин	№8 (117-121)
<i>Ткачева О.Н., Полятыкина Т.С., Мишина И.Е., Барабашкина, А.В.</i>	
Метаболические расстройства и артериальная гипертензия в период беременности: ближайшие и отдаленные последствия для матери и плода	№8 (101-108)
<i>Фомина И.Г., Матвеев В.В., Галанина Н.А., Перская Е.Л.</i>	
Стенокардия Принцметала. Новый взгляд на патогенез и подходы к лечению	№6 (116-122)
<i>Чепетова Т.В., Мешков А.Н.</i>	
Гипертриглицеридемия: этиология, патогенез, диагностика	№5 (94-100)
<i>Шевченко О.П., Природова О.Ф., Шевченко А.О.</i>	
Клиническое значение растворимого CD40 лиганда у больных ишемической болезнью сердца	№7 (101-111)
<i>Фомина И.Г., Дьякова Т.А.</i>	
Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии и риск развития аритмий	№8 (83-89)
Круглый стол	
Новая концепция профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: место комбинированной терапии	№7 (131-135)
Пресс-релиз	
Новый препарат для лечения стабильной стенокардии получил одобрение Европейского медицинского агентства (ЕМЕА)	№1 (105-106)
Новые книги	
<i>Татарченко И.П., Поздняковой Н.В., Морозовой О.И., Шевырева В.А.</i>	
«Методы исследования в кардиологии: диагностические возможности, клиническая интерпретация, тестовый контроль». Пенза «ПОСТАРТ» 2005; 249 с.	№8 (121)
Хроника событий	
Первый образовательный семинар по кардиологии в Чеченской Республике	№6 (137)
Юбилей	
<i>Юбилей А.А. Буганова</i>	
Опечатка	
Информация	
Российский национальный конгресс кардиологов. Информационное письмо	№1 (107-109)
К сведению авторов	№1 (110)
Информация о конференции в г. Надым	№2 (118)
Информация о школах в ГНИЦ ПМ	№3 (122)
III Всероссийская научно-практическая конференция (информационное письмо)	№4 (122)
российский национальный конгресс кардиологов. Информационное письмо №2	№5 (122)
Всероссийское научное общество кардиологов	№7 (136-137)
II съезд кардиологов Уральского Федерального округа	№6 (138)
Всероссийская конференция «Проблемы женского здоровья и пути их решения»	№8 (122)
Содержание за 2006 год	№8 (123-130)