

Воздействие комбинации бетагистина дигидрохлорида с антигипертензивными препаратами на неврологический статус и качество жизни больных стабильной артериальной гипертензией с головокружением

Г.Ф. Андреева¹, С.Ю. Марцевич¹, А.Д. Деев¹, В.М. Горбунов¹, О.А. Мельников², И.П. Жигарева¹

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Москва, Россия;

²АНО <Гута Клиник>. Москва, Россия

Influence of betahistine dihydrochloride and antihypertensive medication combination on neurological status and quality of life in patients with stable arterial hypertension and vertigo

G.F. Andreeva¹, S.Yu. Martsevich¹, A.D. Deev¹, V.M. Gorbunov¹, O.A. Melnikov², I.P. Zhigareva¹

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

²Guta Clinic. Moscow, Russia

Цель. Оценить влияние на качество жизни (КЖ), неврологический статус больных стабильной мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ) комбинированной терапии бетагистина дигидрохлоридом (Бетасерк®) и лизиноприлом.

Материал и методы. В рандомизированном, перекрестном, плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 67 больных стабильной АГ I-II ст., риск 2-3 (20% мужчин и 80% женщин). После 2-недельного периода отмены препаратов больных рандомизировали в группы лечения лизиноприлом или комбинацией Бетасерка® и лизиноприла. После терапии препаратами в течение месяца больных, через 2-недельный «отмывочный» период, переводили на другой курс. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД), оценку КЖ проводили до и после каждого курса лечения, определение неврологического статуса — только после первого.

Результаты. Обе схемы лечения оказывали сопоставимый антигипертензивный эффект на основные показатели СМАД: при монотерапии лизиноприлом и при комбинированном лечении отмечалась тенденция к улучшению неврологического статуса, однако только в группе больных, принимавших лизиноприл и Бетасерк®, произошло достоверное увеличение показателей теста максимально удаленной точки. При терапии лизиноприлом улучшились показатели по шкалам опросника КЖ, характеризующим физическое самочувствие, работоспособность и положительное психологическое самочувствие, при комбинированном лечении — физическое самочувствие, работоспособность, положительное и отрицательное психологическое самочувствие, способность к социальным контактам.

Заключение. Терапия лизиноприлом и комбинацией Бетасерка® и лизиноприла вызывала сопоставимый антигипертензивный эффект; комбинированная терапия более выражено положительно влияла на КЖ по сравнению с монотерапией лизиноприлом. Основной причиной, вызывающей головокружение, у больных стабильной АГ являлись хронические двухсторонние изменения вестибулярной системы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, головокружение, антигипертензивная терапия, качество жизни, лизиноприл, Бетасерк®.

Aim. To assess the effects of combined lisinopril and betahistine dihydrochloride (Betaserк®) therapy on quality of life (QoL) and neurological status in patients with stable, mild to moderate arterial hypertension (AH) and vertigo.

Material and methods. This randomized, cross-over, placebo-controlled study included 67 patients with stable, mild to moderate AH, Stage I-II, Risk 2-3 (20% of males, 80% of females). After two-week medication-free period, all participants were randomized into lisinopril or lisinopril plus Betaserк® groups. After one-month therapy and two-week wash-out period, patients moved to another group. Twenty-four-hour blood pressure monitoring (BPM), and QoL assessment were performed before and after each therapy course, neurological status was assessed after first course only.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (495) 627-03-08, 627-03-42

e-mail: galiya-61@mail.ru

Results. Both therapy schemes had similar antihypertensive effects on 24-hour BPM main parameters. Lisinopril monotherapy and combined treatment were both associated with neurological status improvement. But only in patients taking lisinopril and Betaserc[®], the results of most remote point test increased significantly. During lisinopril therapy, QoL parameters improved for scales on physical health self-esteem, workability, and positive psychological health self-esteem. Combined therapy was associated with improvement in scales on physical health self-esteem, workability, positive and negative psychological health self-esteem, social contact openness.

Conclusion. Lisinopril monotherapy and combined Betaserc[®] and lisinopril therapy had similar antihypertensive effect. Combined therapy improved QoL better than lisinopril monotherapy. In Stable AH patients, vertigo was typically caused by chronic bilateral pathology of vestibular system.

Key words: Arterial hypertension, vertigo, antihypertensive therapy, quality of life, lisinopril, Betaserc[®].

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них в экономически развитых странах [1]. Терапия антигипертензивными препаратами (АГП) по данным многих исследований [2-4] значительно снижает этот риск. Больные со стабильной мягкой и умеренной АГ имеют плохую приверженность лечению. В России только 21,6% мужчин и 45,7% женщин с АГ принимают АГП; лечатся эффективно — 5,7% и 17,5% соответственно [5]. Плохая приверженность лечению больных стабильной мягкой и умеренной АГ связана с отсутствием функциональных ограничений, бессимптомностью течения заболевания, появлением побочных эффектов при приеме лекарств, снижающих артериальное давление (АД). Вместе с тем, нередко больные АГ имеют сопутствующие заболевания и симптомы. К числу широко распространенных симптомов, сопровождающих АГ, относится головокружение. По данным отдела профилактической фармакологии оно встречается более чем у половины больных стабильной мягкой и умеренной АГ [6,7]. Таким образом, больным стабильной АГ нередко приходится сочетать прием АГП с терапией, уменьшающей выраженность головокружений. Больные стабильной АГ имеют плохую приверженность лечению, поэтому при назначении им медикаментов необходимо руководствоваться не только их эффективностью, но и влиянием этих лекарственных средств на качество жизни (КЖ) пациентов. Под КЖ подразумевают степень удовлетворения человека своим психическим, физическим и социальным состоянием [8,9]. Определенный интерес представляет оценка воздействия на КЖ больных стабильной АГ, страдающих головокружением, наиболее вероятной комбинации препаратов, снижающих АД и уменьшающих головокружение.

Целью настоящего исследования было оценить воздействие на КЖ, неврологический статус больных стабильной мягкой и умеренной АГ комбинированной терапии бетагистина дигидрохлоридом и лизиноприлом.

Выбор этой комбинации препаратов связан с тем, что в России для снижения АД чаще всего используются препараты из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [10,11] — лизиноприл (Даприл[®], ПРО.МЕД.ЦС ПРАГА, Чешская Республика); наиболее широко известным лекарственным средством для уменьшения головокружений является бетагистина дигидрохлорид. (Бетасерк[®], Солвей Фарма, Германия) — аналог гистамина, который влияет на гистаминовые H₁ и H₃ рецепторы центрального и периферического звена вестибулярного аппарата.

Материал и методы

В рандомизированном, перекрестном, плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 67 больных стабильной АГ I-II степеней по классификации ВНОК 2004, риск 2-3 (20% мужчин и 80% женщин). Критерии включения в исследование: возраст 25-70 лет; наличие стабильной АГ; среднее дневное АД (СрАД) по результатам суточного мониторирования АД (СМАД) 135/85 мм рт.ст.; отсутствие тяжелых сопутствующих или хронических заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии; отсутствие в анамнезе у больного болезни Меньера и заболеваний среднего и внутреннего уха; наличие приступов головокружения средней и более степени выраженности с частотой не < 3-4 раз в месяц; отсутствие в анамнезе факта приема в течение месяца препаратов, влияющих на метаболические процессы мозга (Пирацетам, Циннаризин и др.).

Исследование проводилось по следующему протоколу. После периода 2-недельной отмены препаратов больных рандомизировали в 2 группы лечения: I — лизиноприлом в дозе 10 мг 1 раз в сутки; II — комбинацией бетагистина дигидрохлорида 16 мг 3 раза в сутки и лизиноприла в дозе 10 мг 1 раз в сутки. При неэффективности терапии (СрАД после 2 недель лечения > 140/90 мм рт.ст.) доза лизиноприла могла быть увеличена до 20 мг/сут. В случае отсутствия эффекта от этой дозы лизиноприла на любом визите возможно было добавление индапамида. Закончив первый 4-недельный курс лечения, больных после отмены препаратов (2 недели) переводили на следу-

ющий курс. Оценка КЖ, выраженности головокружений, СМАД проводились исходно и в конце каждого курса; электрокардиограмма (ЭКГ) — только исходно и в конце исследования. Неврологический статус определялся исходно и в конце первого курса лечения. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГНИЦ ПМ.

При СМАД использовались аппараты фирмы SpaceLabs 90207 и 90217. Анализировались усредненные характеристики систолического и диастолического АД (САД и ДАД), пульсового АД (ПАД), степень ночного снижения АД (СНС АД), вариабельность (Var) АД.

При оценке неврологического статуса больного проводились следующие пробы: проба Ромберга, усложненная проба Ромберга, время стояния на одной ноге с открытыми, закрытыми глазами, тест, оценивающий риск падения (максимально удаленная точка).

Выраженность головокружений исследовалась по опроснику ГНИЦ ПМ «Оценка головокружений и сопровождающих их симптомов» [6]. Опросник состоит из 4 частей: паспортная часть; оценка головокружений; анализ симптомов, сопровождающих головокружение; определение провоцирующих факторов. Снижение показателей шкал этого опросника свидетельствует об улучшении самочувствия.

Для изучения КЖ больных использовалась русская версия опросника Марбургского университета «General Well-Being Questionnaire» (GWBQ) [12,13]. Опросник включает 8 шкал оценки пациентами: своего физического самочувствия (I), работоспособности (II), положительного (III) или отрицательного (IV) психологического самочувствия, психологических способностей (V), межличностных отношений (VI), социальных способностей (VII) и сексуальных способностей только у мужчин (VIII шкала); последняя шкала не использовалась в исследовании. При изучении динамики GWBQ учитывалось, что снижение показателей по I и IV шкалам и повышение по остальным свидетельствуют об улучшении КЖ.

Результаты анализировали с помощью статистической программы SAS. Для расчета некоторых показателей СМАД были использованы статистические пакеты ABPM-FIT и CV-SORT [14].

Результаты

В исследовании приняли участие 80% женщин и 20% мужчин. Средний возраст пациентов — $61,9 \pm 4,9$ лет, рост — $162,8 \pm 1,2$ см, вес — $77,6 \pm 1,4$ кг. Из исследования выбыли 12 человек, из них 6 — по независящим от приема препаратов причинам, 6 — из-за побочных эффектов, вызванных приемом препарата: у троих развился кашель при лечении лизиноприлом, у оставшихся — крапивница на фоне лечения Бетасерком®. На комбинированную терапию были переведены 5 пациентов. Группы лечения были сопоставимы по возрасту, полу, уровню амбулаторного АД, использованной средней дозе лизиноприла, исходным показателям КЖ и выраженности головокружений.

Исходные показатели АД по данным СМАД (таблица 1) перед лечением соста-

вили: САД — $145,3 \pm 1,6$, ДАД — $87,9 \pm 1,1$, ПАД — $57,4 \pm 1,2$ мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — $77,3 \pm 1,1$ уд/мин., Var САД — $13,5 \pm 0,4$, Var ДАД — $10,5 \pm 0,3$ мм рт.ст. При сопоставлении исходных показателей по двум рандомизированным группам лечения — САД, ДАД, ПАД, ЧСС, Var, достоверные различия отсутствовали.

Динамика основных показателей АД по данным СМАД (таблица 1). Терапия лизиноприлом и комбинацией препаратов приводила к достоверному снижению средних значений САД, ДАД и ПАД (суточных, дневных и ночных), причем результирующие показатели в обеих группах достоверно не отличались. Обнаружен разнонаправленный характер воздействия на Var ДАД: терапия лизиноприлом достоверно уменьшала дневную и суточную Var ДАД. Ни антигипертензивная, ни комбинированная терапия (лизиноприл и Бетасерк®) не оказывала влияние на ЧСС и СНС АД.

Таким образом, терапия лизиноприлом и комбинацией лизиноприла и Бетасерка® достоверно и сопоставимо снижала основные показатели СМАД. Var ДАДс и Var ДАДд при терапии лизиноприлом уменьшались, при лечении лизиноприлом в комбинации с Бетасерком® увеличивались. Кроме того, терапия по обеим схемам не оказывала эффекта на СНС АД и ЧСС.

Исходный неврологический статус. Неврологический статус больных стабильной АГ исследовали до и после 1 курса лечения. Исходно, по группе в целом у 26% больных наблюдался спонтанный нистагм, у 7% — неустойчивая проба Ромберга, у 67% — неустойчивая усложненная проба Ромберга. Среднее время стояния на одной ноге с открытыми глазами составило — $20,0 \pm 1,2$ сек, с закрытыми глазами — $5,9 \pm 0,8$ сек. Показатель теста, оценивающего риск падения (максимально удаленная точка) был равен $32,0 \pm 0,9$ см (таблица 2). Динамика показателей, характеризующих неврологический статус на фоне длительного лечения, в таблице 2. Хотя на фоне обоих режимов лечения отмечалось улучшение показателей, характеризующих неврологический статус (уменьшение количества больных, имеющих нистагм, неустойчивую пробу Ромберга) однако эти изменения были недостоверны, за исключением результатов теста максимально удаленной точки. Комбинированная терапия лизиноприлом

Таблица 1

Динамика основных показателей СМАД ($M \pm m$) при терапии лизиноприлом (Л) и комбинацией Бетасерка® и лизиноприла (Б+Л)

Показатели СМАД	Препарат	До лечения	В конце курса лечения	p<
СрСАДс (мм рт.ст.)	Л	142,5±2,4	127,6±1,4	***
	Б+Л	138,7±2,0	128,2±1,6	***
СрДАДс (мм рт.ст.)	Л	84,0±1,6	76,2±1,1	***
	Б+Л	82,7±1,5	76,9±1,0	***
СрСАДд (мм рт.ст.)	Л	146,8±2,5	131,6±3,2	***
	Б+Л	143,8±2,1	132,4±1,0	***
СрДАДд (мм рт.ст.)	Л	88,7±1,7	80,0±1,7	***
	Б+Л	87,0±1,5	80,8±1,0	***
СрСАДн (мм рт.ст.)	Л	133,8±2,8	120,3±1,7	***
	Б+Л	128,3±2,1	119,3±1,7	***
СрДАДн (мм рт.ст.)	Л	75,7±1,8	68,6±1,2	***
	Б+Л	73,6±1,6	69,1±1,1	**
СрПАДс (мм рт.ст.)	Л	58,5±1,7	51,4±1,1	***
	Б+Л	56,0±1,5	51,4±1,0	***
СрПАДд (мм рт.ст.)	Л	58,1±1,9	51,6±1,1	***
	Б+Л	56,8±1,6	51,6±1,1	***
СрПАДн (мм рт.ст.)	Л	58,1±1,9	51,7±1,2	***
	Б+Л	54,6±1,5	50,9±1,2	**
Вар САДс (мм рт.ст.)	Л	14,1±0,6	12,7±0,3	
	Б+Л	13,0±0,5	13,3±0,4	
Вар САДд (мм рт.ст.)	Л	14,0±0,5	13,2±0,4	
	Б+Л	13,0±0,5	13,8±0,4	
Вар САДн (мм рт.ст.)	Л	11,7±0,6	11,0±0,5	
	Б+Л	12,9±0,7	11,8±0,5	
Вар ДАДс (мм рт.ст.)	Л	14,1±0,6	12,7±0,3	*
	Б+Л	13,0±0,5	13,3±0,4	*
Вар ДАДд (мм рт.ст.)	Л	10,6±0,3	10,3±0,3	*
	Б+Л	9,7±0,3	10,3±0,3	*
Вар ДАДн (мм рт.ст.)	Л	9,2±0,5	9,2±0,4	
	Б+Л	10,4±0,6	9,7±0,4	

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – достоверность различий между исходными и результирующими показателями в каждой группе; с – сутки, д – день, н – ночь.

и Бетасерком® достоверно улучшала показатели этого теста.

Таким образом, длительная терапия как лизиноприлом, так и комбинацией лизиноприла и Бетасерка® хотя и вызывала благоприятные изменения неврологического статуса, однако статистически значимым было лишь улучшение показателей теста максимально удаленной точки в группе больных, принимавших лизиноприл и Бетасерк®.

Исходные показатели, характеризующие головокружения и сопровождающие их симптомы согласно опроснику ГНИЦ ПМ (таблица 3) не имели достоверных различий в двух группах лечения. В основном у больных отмечена средняя степень выраженности головокружения, которое длилось секунды-минуты, возникало с частотой несколько раз в месяц или в неделю и характеризовалось как ощущение неустой-

чивости > 85% больных, в меньшей степени как собственное вращение (68%) или вращение предметов (70%). Головокружение часто сопровождалось вялостью или бледностью лица – 76% и 66% соответственно.

К числу наиболее распространенных факторов, провоцирующих возникновение головокружений у больных стабильной АГ, относятся следующие: повышение АД (67%), стрессорные факторы (53%), повороты головы (57%), изменения погоды (49%). Подавляющее большинство пациентов указывало сразу на несколько причин, ведущих к возникновению приступов головокружения, что свидетельствует о многокомпонентном характере возникновения головокружений у этой группы больных.

Динамика показателей, характеризующих головокружение и сопровождающие их симпто-

Таблица 2

Динамика показателей, характеризующих неврологический статус ($M \pm m$), на фоне 4-недельного курса лечения

Показатели	Л		Б+Л	
	Исходно	В конце курса лечения	Исходно	В конце курса лечения
Нист (%)	20,0 $\pm$ 8,16	5,0 $\pm$ 5,0	30,0 $\pm$ 8,5	12,0 $\pm$ 6,6
П. Ромб. (%)	7,7 $\pm$ 5,3	5,0 $\pm$ 5,0	6,67 $\pm$ 4,6	4,0 $\pm$ 4,0
Ром/усл. (%)	61,5 $\pm$ 9,7	40,0 $\pm$ 11,2	70,0 $\pm$ 8,5	52,0 $\pm$ 10,2
Ст/отк.гл. (сек)	22,27 $\pm$ 1,7	20,7 $\pm$ 0,8	18,10 $\pm$ 1,71	18,00 $\pm$ 0,78
Ст/закр.гл. (сек.)	6,04 $\pm$ 1,2	5,1 $\pm$ 0,9	5,8 $\pm$ 1,19	5,12 $\pm$ 1,19
Макс.откл. (см)	32,08 $\pm$ 1,3	33,2 $\pm$ 1,32	32,02 $\pm$ 1,22	36,2 $\pm$ 1,12**

Примечание: ** - $p < 0,01$ — достоверность различий между исходными и результирующими показателями в каждой группе; Нист — нистагм; П. Ромб. — проба Ромберга; Ром/усл. — усложненная проба Ромберга; Ст/отк.гл. — стояние на одной ноге с открытыми глазами; Ст/закр.гл. — стояние на одной ноге с закрытыми глазами; Макс.откл. — максимально удаленная точка (оценка риска падения); Л — лизиноприл, Б+Л — Бетасерк® + лизиноприл.

мы. При терапии комбинацией препаратов и при лечении только АГП отмечалось снижение интенсивности головокружений, частоты и длительности приступов, что повлияло и достоверно улучшило суммарный результат, характеризующий головокружение и суммарный эффект, оценивающий симптомы, сопровождающие головокружение. Результирующий показатель для шкалы провоцирующих факторов изменился недостоверно, хотя характеристики основных факторов, вызывавших головокружение (повышение АД, повороты головы), достоверно улучшались при терапии по обеим схемам, причем комбинация Бетасерка® и лизиноприла в большей степени воздействовала на такие провоцирующие моменты, как повороты тела и головы, а монотерапия лизиноприлом — на стресс и повышение АД.

Таким образом, у большинства больных АГ, участвовавших в исследовании, головокружения были непродолжительными и имели среднюю степень выраженности. Повышение АД, стрессорные воздействия, повороты головы — наиболее распространенные факторы, провоцирующие возникновение головокружений, у больных стабильной АГ. Лечение комбинацией лизиноприла и Бетасерка® и только лизиноприлом достоверно улучшало суммарные показатели, характеризующие как сами головокружения, так и симптомы сопровождающие его. Комбинация Бетасерка® и лизиноприла в большей степени воздействовала на такие провоцирующие обстоятельства, как повороты тела и головы, а монотерапия лизиноприлом — на стресс и повышение АД.

Динамики показателей, характеризующих КЖ по данным методики GWBQ (таблица 4,

рисунок 1). Исходные показатели КЖ, представленные в таблице 2, в двух рандомизированных группах лечения достоверно не отличались. Длительная терапия только АГП и в комбинации с Бетасерком® улучшала параметры всех шкал, но достоверные изменения отмечались лишь по некоторым. При лечении только АГП выявлено улучшение по шкалам I-III (физическое самочувствие, работоспособность и положительное психологическое самочувствие), в комбинации с Бетасерком® — I-IV, VII (физическое самочувствие, работоспособность, положительное и отрицательное психологическое самочувствие, способность к социальным контактам). На фоне приема препаратов по обеим схемам улучшились настроение и самочувствие больных в последнюю неделю перед опросом.

Таким образом, терапия как лизиноприлом, так и комбинацией лизиноприла и Бетасерка® позитивно воздействовала на все параметры КЖ, однако достоверные изменения произошли лишь по некоторым: при терапии лизиноприлом выявлено улучшение показателей по шкалам, характеризующим физическое самочувствие, работоспособность и положительное психологическое самочувствие, при лечении комбинацией лизиноприла и Бетасерка® — физическое самочувствие, работоспособность, положительное и отрицательное психологическое самочувствие, способность к социальным контактам. При сопоставлении воздействия на КЖ терапии лизиноприлом и комбинации лизиноприла с Бетасерком®, последняя оказывала более выраженное благоприятное воздействие на КЖ. Кроме того, в группе больных стабильной АГ, принимавших Бетасерк®, в большей степени улучшались самочувствие и настроение.

Таблица 3

Динамика показателей шкал, характеризующих головокружение и ощущения, сопровождающие головокружение			
Лизиноприл		Лизиноприл и Бетасерк®	
До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
I. Характеристика головокружений			
Суммарный показатель 15,35±0,79	9,49±0,87***	14,16±0,78	8,61±0,77***
II. Характеристика ощущений, сопровождающих головокружение			
Суммарный показатель 11,64±1,24	7,58±1,03***	10,69±1,22	6,68±0,84***
III. Факторы, провоцирующие возникновение головокружения			
	21.Стресс		
0,61±0,09	0,38±0,06***	0,53±0,09	0,38±0,07
	22.Повышение АД		
0,74±0,08	0,55±0,07***	0,66±0,08	0,49±0,07**
	23.Понижение АД		
0,16±0,07	0,15±0,05	0,19±0,07	0,17±0,05
	24.Простудные заболевания		
0,13±0,06	0,09±0,04	0,13±0,06	0,08±0,04
	25.Изменения погоды от пасмурной к ясной		
0,42±0,09	0,53±0,07	0,44±0,09	0,38±0,07
	26.Изменения погоды от ясной к пасмурной		
0,55±0,09	0,44±0,07*	0,40±0,09	0,04±0,07
	27.Любые изменения погоды		
0,45±0,09	0,40±0,07	0,56±0,09	0,45±0,07
	28.Повороты головы		
0,55±0,09	0,53±0,07	0,63±0,09	0,41±0,07*
	29.Повороты тела		
0,36±0,09	0,31±0,06*	0,50±0,09	0,17±0,052**
	30.Мелькание предметов перед глазами		
0,36±0,09	0,38±0,07	0,38±0,09	0,34±0,07
	31.Прием препаратов		
0,09±0,054	0,04±0,03*	0,03±0,031	0,02±0,02
	32.Без видимых причин		
0,39±0,10	0,34±0,06	0,49±0,09	0,28±0,07**

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – достоверность различий между исходными и результирующими показателями в каждой группе.

Можно сделать вывод, что лечение комбинацией лизиноприла и Бетасерка® или только лизиноприлом достоверно и сопоставимо снижало АД, улучшало показатели, характеризующие головокружение и сопровождающие его симптомы, параметры КЖ, благоприятно воздействовало на неврологический статус. Вместе с тем, при лечении лизиноприлом и Бетасерком® КЖ улучшилось по большему числу шкал, охватывающих все составляющие КЖ, по сравнению с монотерапией лизиноприлом. Комбинация Бетасерка® и лизиноприла в большей степени воздействовала на такие провоцирующие факторы, как повороты тела и головы, положительно влияла на результаты неврологического теста, оценивающего риск падения, в то время как монотерапия лизиноприлом оказывала

преимущественное влияние на такие провоцирующие факторы как стресс и повышение АД.

Обсуждение

При анализе динамики основных параметров СМАД обнаружено, что лизиноприл достоверно снижал средние показатели САД, ДАД, дневную и суточную Вар и не влиял на ЧСС и СНС АД. По данным крупных исследований, посвященных этой проблеме [24–26], прием современных АГП может оказывать различное воздействие на характеристики суточного ритма, в частности сглаживать суточный профиль (СП) АД, сдвигая СНС АД в сторону состояния «non-dipper». Поэтому эффект АГП на СНС АД и Вар, в т.ч. и в настоящем исследовании нельзя оценить однозначно. Таким образом,

Таблица 4

Динамика показателей КЖ по данным метода GWBQ ($M \pm m$, в баллах) на фоне 12-недельного курса лечения

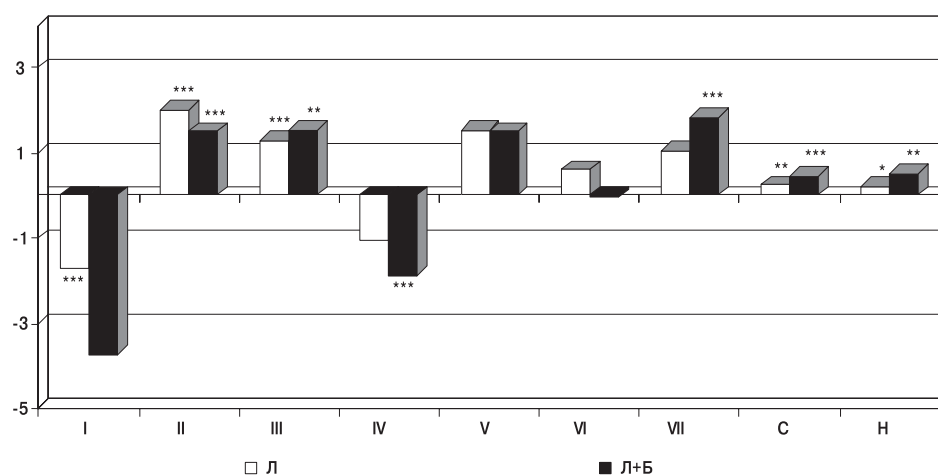
Шкалы GWBQ	Лизиноприл (индапамид)		Лизиноприл + Бетасерк®	
	Исходно	В конце курса лечения	Исходно	В конце курса лечения
I	12,84±1,07	11,11±0,78***	13,61±1,09	9,89±0,86***
II	13,28±,41	15,28±0,36***	14,09±0,52	15,60±0,40***
III	7,66±0,52	9,04±0,42***	8,18±0,55	9,72±0,39**
IV	10,63±1,1	9,61±0,77	11,73±0,85	9,84±0,78***
V	14,36±0,79	15,89±0,55	14,30±0,66	15,81±0,53
VI	8,28±0,63	8,89±0,34	8,79±0,55	8,74±0,35
VII	13,03±0,64	14,18±0,57	12,88±0,69	14,61±0,49***
Самоч.	4,00±0,13	4,24±0,09**	3,84±0,13	4,39±0,09***
Настр.	3,84±0,13	4,04±0,10*	3,66±0,13	4,26±0,09**

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ — достоверность различий между исходными и результирующими показателями в каждой группе; самоч. — самочувствие в последнюю неделю; настр. — настроение в последнюю неделю.

отсутствие влияния на СНС АД, уменьшение дневной и суточной Вар не может рассматриваться как неблагоприятная фармакодинамическая характеристика современных АГП.

При анализе исходной симптоматики головокружений у больных стабильной АГ, принявших участие в исследовании, в большинстве случаев приступы головокружения были непродолжительны, возникали с частотой несколько раз в месяц, характеризовались ощущением потери равновесия, провоцировались повышением АД, поворотами головы. Подобная симптоматика головокружений характерна для двухсторонней вестибулярной недостаточности вследствие нарушения кровоснабжения и метаболизма в вестибулярных структурах. Наиболее частой причиной подобных нарушений служит снижение притока крови вследствие атеросклеротического поражения сонных, позвоночных артерий и возрастных изменений шейных позвонков [15,16]. Нарушение кровоснабжения

может иметь место как в центральном, так и в периферическом звене вестибулярного аппарата: недостаточность кровотока в бассейне позвоночных и шейных артерий приводит к ишемии нижней части ствола мозга, нарушение питания в бассейне вертебральной артерии, в т.ч. концевой внутренней слуховой артерии — лабиринта. Применение Бетасерка® в комбинации с другими АГП больными АГ с головокружением в данном случае патогенетически обосновано. Бетасерк® — аналог гистамина, может воздействовать и на центральное, и на периферическое звено вестибулярного аппарата. Препарат непосредственно влияет на гистаминовые H_1 -рецепторы сосудов и опосредованно, через воздействие на H_3 -рецепторы улучшает микроциркуляцию лабиринта; кроме того, он улучшает мозговой кровоток согласно данным доплерографии и реовазографии, перфузию в мозжечке, что благоприятно влияет на центральную составляющую головокружения у этой группы



Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; Л — лизиноприл, Л+Б — лизиноприл + Бетасерк®.

Рис. 1 Динамика показателей КЖ по данным метода GWBQ ($M \pm m$, в баллах) на фоне 12-недельного курса лечения.

больных [17,18]. По результатам настоящего исследования, самой частой причиной возникновения головокружения у больных стабильной АГ является повышение АД — один из основных провоцирующих факторов, которые приводят к нарушению венозного оттока из полости черепа по поперечным синусам и переполнению венозного русла лабиринта [10], что вызывает головокружение. Применение Бетасерка® при повышении АД оправдано, поскольку улучшает венозный отток из полости черепа [10].

При анализе динамики показателей КЖ выявлено, что терапия лизиноприлом и лечение комбинацией лизиноприла и Бетасерка® улучшали характеристики КЖ, настроения и самочувствия больных стабильной АГ. Благоприятное воздействие на КЖ Бетасерка® вероятно связано с тем, что препарат, влияя на гистаминовые рецепторы, улучшает микроциркуляцию лабиринта, мозговой кровотока и перфузию крови в мозжечке [17,18]. Позитивное воздействие ИАПФ на КЖ было продемонстрировано во многих исследованиях, в т.ч. проведенных в ГНИЦ ПМ [19-21]. По мнению некоторых авторов, подобный благоприятный эффект ИАПФ на КЖ, самочувствие и настроение больных АГ возможно связан с влиянием препаратов этой группы на уровень ангиотензина II в центральной нервной системе, β-эндорфинов, центральную катехоламинэргическую функцию [22,23].

При сопоставлении эффекта длительного приема лизиноприла и комбинации лизиноприла и Бетасерка® на КЖ было отмечено, что комбинированная терапия оказывает более выраженный благоприятный эффект на КЖ. Длительный прием лизиноприла улучшает КЖ по шкалам, характеризующим физическое самочувствие, работоспособность и положительное психологическое самочувствие, а длительная комбинированная терапия улучшает практически все составляющие КЖ больных стабильной АГ и оказывает положительное воздействие на самочувствие и настроение больных стабильной АГ. Следует напомнить, что в настоящем исследовании оба режима лечения вызывали сопоставимое снижение амбулаторного АД. Поэтому, более выраженный позитивный эффект комбинированной терапии на КЖ объясняется не большим антигипертензивным эффектом, а вероятно тем, что Бетасерк® улучшает микроциркуляцию лабиринта, мозговой кровотока, перфузию в

мозжечке и суммирует эффект положительного воздействия на КЖ и лизиноприла, и свой.

Выводы

Оценка воздействия препаратов на основные показатели СМАД:

- терапия и лизиноприлом, и комбинацией лизиноприла и Бетасерка® больных стабильной АГ по достоверно снижала основные показатели СМАД — средние САД, ДАД, ПАД;
- лечение больных АГ по обеим схемам не влияло на ЧСС и СНС АД;
- суточная и дневная Вар ДАД при терапии лизиноприлом уменьшалась, при лечении лизиноприлом в комбинации с Бетасерком® — увеличивалась;
- воздействие на уровень АД комбинированного приема Бетасерка® и лизиноприла и монотерапии лизиноприлом было сопоставимо.

Оценка эффекта препаратов на КЖ :

- выявлен благоприятный эффект на КЖ длительного приема лизиноприла и комбинации лизиноприла с Бетасерком®;
- при терапии лизиноприлом улучшились показатели по шкалам, характеризующим физическое самочувствие, работоспособность и положительное психологическое самочувствие, при лечении комбинацией лизиноприла и Бетасерка® — физическое самочувствие, работоспособность, положительное и отрицательное психологическое самочувствие, способность к социальным контактам;
- лечение по обеим схемам улучшало настроение и самочувствие больных АГ в предшествующую перед опросом неделю;
- при сопоставлении влияния на КЖ терапии лизиноприлом и комбинации лизиноприла и Бетасерка®, последняя оказывала более выраженный позитивный эффект на КЖ; в группе больных стабильной АГ, принимавших Бетасерк®, в большей степени улучшались самочувствие и настроение;
- длительная терапия комбинацией лизиноприла и Бетасерка® обладала хорошей эффективностью и переносимостью.

Оценка эффекта препаратов на головокружения:

- лечение по обеим схемам благоприятно снижало степень выраженности головокружений и сопровождающих их симптомов

у больных стабильной АГ, уменьшало риск возникновения приступов головокружения от основных провоцирующих факторов: повышение АД, повороты головы и тела;

- комбинация Бетасерка® и лизиноприла в большей степени влияла на такие провоцирующие факторы, как повороты тела и головы, а монотерапия лизиноприлом — на стресс и повышение АД.

Оценка воздействия препаратов на неврологический статус:

- при монотерапии лизиноприлом и при лечении комбинацией препаратов отмечалась тенденция к улучшению неврологического

статуса, однако только в группе больных, принимавших лизиноприл и Бетасерк®, произошло достоверное увеличение показателей теста максимально удаленной точки (оценка риска падения);

- исходя из жалоб, характера течения и факторов, провоцирующих головокружения, основными причинами их вызывающими у больных стабильной АГ, являлись хронические двухсторонние изменения вестибулярной системы вследствие нарушения кровоснабжения и метаболизма вестибулярных структур, в т.ч. венозного оттока из полости черепа из-за повышения АД.

Литература

1. Оганов Р.Г. Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск тер профил 2002; 3: 4-8.
2. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. Br Med Bull 1994; 50: 272-98.
3. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG. Risk of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. Lancet 2000; 355: 865-72.
4. Hansson L, Zanchetti A, Carrutgers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal result of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998; 317: 1755-62.
5. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Артериальная гипертензия. Информированность, лечение, контроль. Укреп здоровья профил забол 2001; 4: 3-7.
6. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Жигарева И.П. и др. Распространенность и наиболее частые причины возникновения головокружения у больных со стабильной артериальной гипертензией. Кардиоваск тер профил 2004; 2: 17-24.
7. Oosterveld WJ. Current diagnostic techniques in vestibular disorders. Acta Otolaryngol 1991; 479(Suppl): 29-34.
8. Леви Л., Андерсон А. Народонаселение, окружающая среда и качество жизни. Москва «Медицина» 1979.
9. Crooq SH, Levine S, Testa MA, et al. The effect of antihypertensive therapy on the quality of life. The New Engl J Med 1986; 314(26): 1657-64.
10. Лазебник Л.Б., Гайнулин Ш.М., Дроздов В.Н. Организационные мероприятия по борьбе с артериальной гипертензией в г. Москве. РКЖ 2003; 5: 5-10.
11. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Марцевич С.Ю. Оценка уровня информированности о своем заболевании больных со стабильной артериальной гипертензией. РФК 2005; 1: 9-12.
12. Siegrist J, Junge A. Conceptual and methodological problems in research on the quality of life in clinical medicine. Soc Sci Med 1989; 29(3): 463-8.
13. Metelitsa VI, Douda SG, Ostrovskaya TP, et al. Long-term monotherapy with antihypertensives and quality of life in patients with mild to moderate arterial hypertension: a multicentre study. J Drug Dev Clin Pract 1996; 8(2): 61-76.
14. Zuther P, Witte K, Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. Blood Press Monit 1996; 1: 347-54.
15. Burns RA. Basilar vertebral artery insufficiency as a cause of vertigo; in the Otolaryng. Clinics of North America, Symposium on vertigo. Philadelphia. London. Toronto 1973.
16. Головокружение. Под ред. М.Р. Дикса, Дж.Д. Худа. Москва 1989.
17. Афанасьева С.А., Горбачева Ф.Е., Натяжкина Г.М. Изолированное системное головокружение: патогенез и эффективность бетагистина (бетасерка). Невролог ж 2003; 4: 38-41.
18. James AL, Burton MJ. Betahistine for Meniere's disease or syndrome (Cochrane Review). The Cochrane Library. Oxford 2001.
19. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Айвазян Т.А. и др. Влияние телмисартана на психологический статус и качество жизни больных со стабильной артериальной гипертензией. Экспер клин фармак 2004; 67(6): 36-40.
20. Pessano B, La Brocca A, Pozzallo G, et al. Antihypertensive efficacy and effects on quality of life of captopril in mild-to-moderate arterial hypertension. Minerva Med 1989; 80(6): 595-8.
21. Zubenko GS, Nixon RA. Mood elevating effect of captopril in depression patients. Am J Psychiatry 1984; 141: 110-1.
22. Costall B, Kelly ME, Naylor RS, Tomkins DM. ACE inhibition and cognition. The international symposium on ACE inhibition. London 1989; 14-7.
23. Baranowska D, Brazsko JJ, Wisniewski K. Effect of angiotensin II and vasopressin on acquisition and extinction of conditioned avoidance in rats. Psychopharmacology 1983; 81: 247-51.
24. Горбунов В.М., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. Кардиоваск тер профил 2003; 1: 17-25.
25. Parati G. Blood pressure reduction at night: sleep and beyond. J Hypertens 2000; 1725-9.
26. Mancia G, Omboni S, Ravogli A, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: additional information from a large data base. Blood Pressure 1995; 4: 148-56.

Поступила 23/03-2006

Роль раннего ремоделирования сосудов в генезе артериальной гипертензии у молодых

И.В. Милягина, В.А. Милягин, М.В. Грекова, В.В. Коптева

Смоленская государственная медицинская академия. Смоленск. Россия

Early vascular remodeling role in arterial hypertension pathogenesis among young patients

I.V. Milyagina, V.A. Milyagin, M.V. Grekova, V.V. Kopteva

Smolensk State Medical Academy. Smolensk, Russia

Цель. Изучить состояние жесткости сосудистой стенки у лиц молодого возраста для определения роли раннего ремоделирования сосудов в генезе артериальной гипертензии (АГ) у молодых.

Материал и методы. Обследован 291 человек: 169 нормотоников и 122 больных АГ в возрасте 16-34 лет. Всем пациентам выполнена объемная сфигмография (VaSera-1000, «Fukuda Denshi», Япония), определены основные показатели артериального давления (АД) в бассейнах верхних и нижних конечностей и жесткость сосудов эластического и мышечного типов.

Результаты. В юношеском и молодом возрасте высокая жесткость сосудов эластического типа определена у 13,6% нормотоников и у 50% больных АГ, высокая жесткость сосудов мышечного типа отмечена у 11,2% нормотоников и 35% больных АГ. При систоло-диастолической АГ наблюдается увеличение жесткости сосудов мышечного типа, а при изолированной систолической гипертензии (ИСАГ) молодых — увеличение жесткости сосудов только эластического или эластического и мышечного типов. Около половины юношей с ИСАГ имеют повышение АД только на руках — «ложная гипертензия».

Заключение. Раннее ремоделирование сосудов играет существенную роль в формировании АГ молодого возраста.

Ключевые слова: сосудистое ремоделирование, скорость пульсовой волны, изолированная систолическая гипертензия молодых.

Aim. To investigate vascular wall stiffness in young patients, for examining early vascular remodeling role in arterial hypertension (AH) pathogenesis in young age.

Material and methods. The study included 291 individuals: 169 normotensives and 122 AH patients aged 16-34 years. All participants underwent volume sphygmography (VaSera-1000, «Fukuda Denshi», Japan), blood pressure (BP) measurement in upper and lower extremity basins, elastic and muscular vessel elasticity assessment.

Results. In young age, high elastic vessel stiffness was observed in 13.6% of normotensives, and in 50% of AH patients. For muscular vessels, this parameter was 11.2% and 35%, respectively. In systolo-diastolic AH, muscular vessel stiffness increased, in isolated systolic AH (ISAH) — elastic or elastic and muscular vessel stiffness is increased. About 50% of young ISAH individuals had increased BP on upper extremities only — «pseudo-hypertension».

Conclusion. Early vascular remodeling plays an important role in AH pathogenesis among young people.

Key words: Vascular remodeling, pulse rate velocity, isolated systolic hypertension in the young

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным заболеванием в среднем и пожилом возрастах, однако становление ее начинается в молодом и даже в детском возрастах. АГ — мультифакторное заболевание, развивающееся как нарушение процессов адаптации человека к условиям окружающей среды при наличии генетически предопределенных

нарушений механизмов регуляции артериального давления (АД) [1]. Формирование АГ как хронического заболевания возможно лишь при ремоделировании сердечно-сосудистой системы (ССС) [1,2]. Ремоделирование СССР зависит от возраста, уровня АД и других факторов, которые выступают в роли факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний [3-5]. Важ-

ной причиной ремоделирования сосудистой стенки являются генетические факторы [6]. Установлена связь между жесткостью стенки артерий и длиной теломера как показателя биологического возраста [7].

Для оценки степени ремоделирования сосудистой стенки используют определение ее механических свойств: растяжимость, жесткость и податливость. Эти характеристики могут быть косвенно оценены с помощью измерения скорости распространения пульсовой волны (СПВ), которая является параметром, интегрирующим в себе геометрию и эластические свойства артерий [8,9], и маркером кардиоваскулярного риска у больных АГ [4]. Роль раннего ремоделирования сосудистой стенки в развитии АГ до последнего времени мало изучена.

Материал и методы

Обследован 291 человек, 185 мужчин и 106 женщин в возрасте 16-34 лет (средний возраст — $23,6 \pm 5,52$). Среди них 169 нормотоников (контрольная группа) — 78 мужчин и 91 женщина, и 122 гипертоников (основная группа) — 107 мужчин и только 15 женщин; систоло-диастолическая АГ (СДАГ) диагностирована у 58 человек — 48 мужчин и 10 женщин; изолированная систолическая АГ (ИСАГ) у 64 человек — 59 мужчин и 5 женщин.

Всем пациентам проведено клиническое обследование, офисное измерение АД, объемная сфигмография (VaSera-1000, «Fukuda Denshi», Япония) с целью регистрации всех показателей АД: систолического АД (САД), диастолического (ДАД), пульсового (ПАД) и среднего

АД (СрАД) на верхних и нижних конечностях и изучения жесткости сосудистой стенки. Методом объемной сфигмографии оценивали лодыжечно-плечевую СПВ по сосудам преимущественно эластического типа справа (R-PWV) и слева (L-PWV) и по сосудам мышечного типа (B-PWV); сосудистую жесткость, не зависящую от величины АД (индекс CAVI). Использовали контурный анализ ПВ (AI — индекс усиления (аугментации) ПВ), рассчитывали лодыжечно-плечевой индекс справа (R-ABI) и слева (L-ABI), определяли расчетный биологический возраст человека — возраст его сосудов. С целью уточнения диагноза у 150 человек выполнено суточное мониторирование АД (аппарат «A&D TM-2021», Япония).

Результаты

При исследовании больных АГ обычно ориентируются только на измерение АД в плечевой артерии, однако в организме человека существует несколько сосудистых бассейнов, объединенных через сердце и аорту в единую артериальную систему, поэтому оценивать АД только по его уровню в плечевой артерии не всегда достаточно. Были изучены уровни основных показателей АД — САД, ДАД, ПАД и СрАД на верхних и нижних конечностях справа и слева. Результаты объемной сфигмографии у нормотоников представлены в таблице 1.

У пациентов с нормальным АД отсутствовали существенные различия в уровнях АД на правых и левых конечностях. В отдельных конкретных случаях была отмечена разница в величинах АД справа и слева до 5 мм рт.ст., а у некоторых пациентов до 10 мм рт.ст., но при

Таблица 1

Показатели объемной сфигмографии у пациентов контрольной группы с нормальным уровнем АД

Показатель АД	M $\pm$ SD (n=169)	Показатель АД	M $\pm$ SD (n=169)	p	Показатель сосудистой жесткости	M $\pm$ SD (n=169)
Возраст (лет)	23,7 $\pm$ 4,21	Биолог.возраст	24,0 $\pm$ 7,67	0,5983	B_PWV (м/с)	5,6 $\pm$ 0,93
САД пр.рука (мм рт.ст.)	123,1 $\pm$ 9,98	САД пр.нога (мм рт.ст.)	134,8 $\pm$ 15,46	0,0000	CAVI1 (м/с)	7,3 $\pm$ 0,63
ДАД пр.рука (мм рт.ст.)	75,8 $\pm$ 6,97	ДАД пр.нога (мм рт.ст.)	71,7 $\pm$ 9,06	0,0000	R_PWV (м/с)	10,8 $\pm$ 1,12
САД лев.рука (мм рт.ст.)	122,8 $\pm$ 10,92	САД лев.нога (мм рт.ст.)	134,9 $\pm$ 15,20	0,0000	L_PWV (м/с)	10,9 $\pm$ 1,11
ДАД лев.рука (мм рт.ст.)	76,8 $\pm$ 7,11	ДАД лев.нога (мм рт.ст.)	72,3 $\pm$ 8,19	0,0000	R_ABI	1,1 $\pm$ 0,11
ПАД пр.рука (мм рт.ст.)	47,5 $\pm$ 8,63	ПАД пр.нога (мм рт.ст.)	63,2 $\pm$ 11,21	0,00	L_ABI	1,1 $\pm$ 0,11
ПАД лев.рука (мм рт.ст.)	45,7 $\pm$ 8,48	ПАД лев.нога (мм рт.ст.)	63,0 $\pm$ 11,53	0,00	R_AI	0,8 $\pm$ 0,11
Ср.АД пр.рука (мм рт.ст.)	92,7 $\pm$ 7,46	Ср.АД пр.нога (мм рт.ст.)	93,6 $\pm$ 9,81	0,3377		
Ср.АД лев.рука (мм рт.ст.)	92,9 $\pm$ 7,57	Ср.АД лев.нога (мм рт.ст.)	93,7 $\pm$ 9,19	0,3981		

статистической обработке результатов по всей контрольной группе нормотоников эти различия в величине АД справа и слева отсутствовали. У нормотоников САД на ногах было существенно выше, чем на руках (на 12 мм рт.ст.), а ПАД на ногах был даже > на 16-17 мм рт.ст. Известно, что ДАД в различных артериальных бассейнах отличается большим постоянством. У пациентов с нормальным АД его уровень на ногах был < на 4 мм рт.ст., чем на руках. Наиболее постоянной величиной отличается СрАД, оно было практически одинаково на верхних и нижних конечностях. Средние величины показателей жесткости магистральных сосудов, биологический возраст пациентов из группы нормотоников соответствовали данной возрастной группе.

С целью определения роли раннего ремоделирования сосудов в развитии АГ были проанализированы величины лодыжечно-плечевой СПВ (R-PWV) — показатель жесткости сосудистой стенки в сосудах преимущественно эластического типа, и величины сердечно-плечевой СПВ (B-PWV) — показатель жесткости сосудов преимущественно мышечного типа. У практически здоровых лиц в контрольной группе величина R-PWV колебалась от 8,1 м/с до 15,4 м/с, среднее значение — $10,8 \pm 1,12$ м/с. Величина этого параметра ≥ 12 м/с свидетельствует о существенном повышении жесткости стенки сосудов эластического типа. Среди обследованных пациентов (основная группа) у 23 (13,6%), 12 мужчин и 11 женщин, R-PWV ≥ 12 м/с, что свидетельствует о более высокой жесткости аорты, подвздошных артерий и является маркером раннего ремоделирования сосудов эластического типа. Из них у 17 была отягощенная наследственность по АГ. У пациентов с нормальным уровнем АД, имеющих неблагоприятную наследственность по АГ, были более высокие показатели жесткости сосудов эластического типа по сравнению с пациентами без наследственной предрасположенности к АГ — R-PWV составила $11,2 \pm 1,21$ м/с и $10,7 \pm 0,99$ м/с соответственно ($p=0,009$).

У практически здоровых лиц в контрольной группе величина B-PWV колебалась от 3,5 м/с до 8,7 м/с, средняя величина — $5,6 \pm 0,93$ м/с. Величина этого параметра $\geq 6,5$ м/с свидетельствует о существенном повышении жесткости сосудистой стенки мышечного типа. Среди обследованных пациентов у 19 (11,2%), 8 мужчин

и 11 женщин, B-PWV $\geq 6,5$ м/с, что свидетельствует о более высокой жесткости сосудов мышечного типа и может быть маркером раннего ремоделирования сосудов этого типа. У 11 пациентов была отягощенная наследственность по АГ.

В таблице 2 отражены основные величины объемной сфигмографии практически здоровых лиц с неизменными сосудами — R-PWV < 12,0 м/с; B-PWV < 6,5 м/с, и с признаками раннего ремоделирования сосудов — R-PWV $\geq 12,0$ м/с; B-PWV $\geq 6,5$ м/с.

Пациенты с неизменными сосудами эластического типа и с признаками их ремоделирования существенно не различались между собой по уровням АД на руках. У лиц с признаками ремоделирования сосудов были более высокие показатели САД, ДАД и СрАД на ногах. По данным регрессионного анализа у молодых людей с нормальным АД определяется более выраженная зависимость основного показателя жесткости сосудистой стенки эластического типа — R-PWV от уровня САД и ДАД на ногах — R-PWV = $6,13 + 0,035 \cdot \text{САД}$ на ноге ($r=0,48$, $p=0,000000$); R-PWV = $6,7 + 0,057 \cdot \text{ДАД}$ на ноге ($r=0,47$, $p=0,000000$), чем на руках — R-PWV = $8,1 + 0,022 \cdot \text{САД}$ на руке ($r=0,2$, $p=0,03$); R-PWV = $7,3 + 0,046 \cdot \text{ДАД}$ на руке ($r=0,3$, $p=0,001$).

Биологический возраст пациентов с неизменными сосудами совпадает с их истинным возрастом, у лиц с более жесткими стенками сосудов биологический возраст превосходит истинный > чем на 6 лет. У пациентов с признаками ремоделирования сосудов мышечного типа статистически достоверными оказались только более высокие значения ДАД и СрАД на руках.

Важно отметить, что увеличение жесткости сосудов эластического типа у отдельно взятого человека не сопровождается одновременным повышением у него жесткости сосудов мышечного типа и наоборот. Лишь у 5 человек было обнаружено одновременное увеличение жесткости как сосудов эластического, так и мышечного типов. Это, возможно, свидетельствует о том, что повышения жесткости сосудов эластического и мышечного типов являются независимыми друг от друга процессами, связанными с различными патогенетическими механизмами.

У больных АГ молодого возраста признаки ремоделирования сосудов определялись значительно чаще. Из 120 обследованных больных

Таблица 2

Показатели объемной сфигмографии у практически здоровых лиц с различной степенью жесткости сосудов эластического (R-PWV) и мышечного (B-PWV) типов

Показатели объемной сфигмографии	R-PWV		B-PWV	
	<12 М±SD (n=146)	≥12 М±SD (n=23)	<6,5 М±SD(n=150)	≥6,5 М±SD(n=19)
Возраст (лет)	23,6±4,21	24,4±4,29	23,5±4,18	25,3±4,24
САД_рука (мм рт.ст.)	122,7±9,74	125,9±11,47	122,4±11,20	125,8±8,34
ДАД_рука (мм рт.ст.)	75,5±7,07	78,6±6,66*	76,4±7,17	79,9±5,86*
ПАД_рука (мм рт.ст.)	47,5±8,59	47,3±8,95	45,6±8,64	44,8±6,98
Ср.АД_рука (мм рт.ст.)	92,5±7,43	94,4±7,86	92,4±7,45	96,1±8,11*
САД_нога (мм рт.ст.)	133,4±15,13	143,9±14,58***	134,5±15,65	137,1±14,61
ДАД_нога (мм рт.ст.)	70,7±8,95	78,4±7,38***	71,2±9,04	75,5±8,54
ПАД_нога (мм рт.ст.)	62,7±11,27	65,5±10,54	63,3±11,78	60,9±9,63
Ср.АД_нога (мм рт.ст.)	92,9±9,70	98,5±9,31*	93,3±9,86	95,6±9,44
B_PWV (м/с)	5,5±0,88	5,8±1,2	5,3±0,68	7,3±0,73***
CAVI1 (м/с)	7,3±0,63	7,8±0,48	7,3±0,64	7,7±0,37
R_PWV (м/с)	10,5±0,83	12,7±0,94***	10,8±1,14	11,1±0,84
L_PWV (м/с)	10,7±0,89	12,6±0,86***	10,9±1,12	11,3±0,82
R_ABI	1,1±0,11	1,1±0,12	1,09±0,11	1,1±0,11
R_AI	0,8±0,11	0,8±0,11	0,79±0,11	0,8±0,12
Биологический возраст (лет)	23,2±6,46	30,3±11,90***	24,2±7,99	22,9±4,57

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

существенное увеличение R-PWV отмечено у 60 человек (50%), увеличение B-PWV – у 42 (35%).

Были проанализированы особенности показателей АД в бассейнах верхних и нижних конечностей и параметры жесткости сосудистой стенки у больных СДАГ и ИСАГ в зависимости от степени жесткости сосудов эластического типа (таблица 3).

У пациентов с более высокой R-PWV были и другие признаки увеличения жесткости сосудов: L-PWV, индекс CAVI, R-AI. Больные СДАГ чаще (53%), чем больные ИСАГ (45%) имели признаки ремоделированных сосудов. Они были старше по возрасту, а биологический возраст их почти на 22 года превосходил истинный. В свои 27 лет они имели сосуды, возраст которых соответствовал 49 годам. Существенной разницы в уровнях АД на верхних конечностях у больных с различной жесткостью сосудов не было, хотя САД и ДАД были несколько выше у больных с более жесткими сосудами, а разница в СрАД у больных СДАГ была статистически достоверна.

Следует обратить внимание на значительно более высокий уровень САД на ногах, чем

на руках у больных АГ с более жесткими сосудами, особенно у больных СДАГ, что отражает существенное снижение у них податливости аорты и подвздошных артерий. У пациентов с более эластичными сосудами обнаружено незначительное различие в величине АД на верхних и нижних конечностях, особенно у больных ИСАГ.

Необходимо отметить, что у пациентов с ИСАГ отсутствовала корреляционная зависимость между параметрами жесткости сосудов и величинами ПАД и ДАД на руках. Определена лишь зависимость показателя L-PWV и САД на руках ($r=0,3$, $p=0,015$), зависимость между ДАД на ногах и показателями жесткости сосудов эластического (R-PWV) и мышечного (B-PWV) типов – ($r=0,29$, $p=0,02$) и ($r=0,26$, $p=0,038$) соответственно; зависимость была слабой, но статистически достоверной. У больных СДАГ зависимость между АД и жесткостью сосудистой стенки выражена в большей степени. На руках определялась корреляция между ДАД и B-PWV ($r=0,58$, $p=0,000002$), СрАД и B-PWV ($r=0,52$, $p=0,000044$), R-PWV ($r=0,41$, $p=0,0015$); на ногах присутствовала зависимость между САД и R-PWV ($r=0,33$, $p=0,01$), ДАД и B-PWV ($r=0,48$,

Таблица 3

Показатели объемной сфигмографии у больных СДАГ и ИСАГ с различной степенью жесткости сосудов эластического типа

Показатели объемной сфигмографии	СДАГ		ИСАГ	
	R-PWV<12м/с M±SD(n=25)	R-PWV≥12м/с M±SD(n=31)	R-PWV<12м/с M±SD(n=35)	R-PWV≥12м/с M±SD(n=29)
Возраст (лет)	22,1±4,21	27,3±10,63*	21,6 ±4,39	22,4±4,48
САД рука (мм рт.ст.)	155,4±7,08	158,6±10,90	149,06±8,03	152,8±12,36
ДАД рука (мм рт.ст.)	94,6±5,36	99,1±7,14	80,36±5,82	82,4±4,68
ПАД рука (мм рт.ст.)	60,9±7,84	59,5±10,52	68,7±10,55	70,3±13,46
СрАД рука (мм рт.ст.)	113,8±5,39	121,2±9,85**	102,6±6,44	105,1±7,11
САД нога (мм рт.ст.)	162,9±14,09	173,7±16,07*	148,9±13,58	157,5±13,96*
ДАД нога (мм рт.ст.)	85,2±7,44	94,5±8,63***	75,5±7,61	79,7±7,75*
ПСАД нога (мм рт.ст.)	76,9±14,85	79,4±12,89	73,6±13,74	77,8±13,73
СрАД нога (мм рт.ст.)	112,4±8,57	123,1±11,91***	99,4±8,84	106,7±7,76***
B_PWV (м/с)	5,94±1,02	6,8±1,23	5,53±1,10	5,7±1,07
CAVII (м/с)	7,81±0,70	8,14±1,18	7,8±0,59	8,3±0,80*
R_PWV (м/с)	11,04±0,71	13,45±2,02***	10,9±0,93	13,0±0,83***
L_PWV (м/с)	11,16±0,61	13,49±2,38***	10,9±0,92	12,9±1,14***
L_ABI	1,06±0,08	1,11±0,10*	1,0±0,08	1,04±0,07
R_AI	0,74±0,22	0,91±0,27*	0,7±0,10	0,79±0,22
Биолог.возраст (лет)	24,28±4,86	49,09±12,77***	23,8±5,65	42,6±12,38***

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001.

p=0,0001), R-PWV (r=0,3, p=0,025), СрАД и B-PWV (r=0,6, p=0,000000), R-PWV (r=0,4, p=0,002). С ПАД зависимость жесткости сосудистой стенки не выявлена.

Признаки ремоделирования сосудов мышечного типа у больных ИСАГ определены только у 8 из 56 человек (14,3%), различия в уровнях АД у пациентов с измененными и неизменными сосудами мышечного типа отсутствовали. Это свидетельствует о том, что повышение жесткости сосудов мышечного типа не играет существенной роли в формировании ИСАГ у лиц молодого возраста.

Больные СДАГ имели значительно чаще (58,6%), чем больные ИСАГ признаки ремоделирования сосудов мышечного типа. Это подтверждает роль повышения жесткости сосудов мышечного типа в формировании СДАГ. Основные показатели объемной сфигмографии с различной степенью жесткости сосудов мышечного типа у больных СДАГ представлены в таблице 4.

Больные СДАГ, имеющие ремоделированные сосуды мышечного типа, были более старшего возраста, чем пациенты с неизменными

сосудами. По биологическому возрасту, они были почти на 14 лет старше своего истинного возраста. Все показатели АД, кроме ПАД на руках, у больных с более жесткими сосудами были выше. Особенно существенная разница отмечена у больных с различной жесткостью сосудов в величинах СрАД на верхних и нижних конечностях. Это свидетельствует о роли повышения жесткости сосудов мышечного типа в генезе АГ.

Повышение жесткости сосудистой стенки в значительной степени связано с механическим воздействием на нее ПВ, разрушением эластина и замещением его коллагеном, что обусловлено возрастом и частотой сердечных сокращений (ЧСС). Эту зависимость у лиц молодого возраста определяли в рамках линейной регрессионной модели. Полученные результаты свидетельствуют о большей зависимости от возраста жесткости сосудов эластического типа – L-PWV=8,56+0,12 • возраст (r=0,43, p=0,000000), R-PWV=8,8+0,11 • возраст (r=0,4, p=0,000000), чем сосудов мышечного типа – B-PWV=4,43+0,056 • возраст (r=0,28, p=0,000001). Проведенные исследования также показали

Таблица 4

Показатели объемной сфигмографии у больных СДАГ с различной степенью жесткости сосудов мышечного типа

Показатели объемной сфигмографии	B-PWV<6,5 М±SD (n=34)	B-PWB≥6,5 М±SD (n=24)	Показатели объемной сфигмографии	B-PWV<6,5 М±SD (n=34)	B-PWB≥6,5 М±SD (n=24)
Возраст	22,5±4,15	29,0±11,66**	Биологич. возр.	34,0±13,93	43,4±16,64*
САД рука (мм рт.ст.)	155,9±9,33	159,0±9,31	САД нога (мм рт.ст.)	165,3±16,78	174,0±13,65*
ДАД рука (мм рт.ст.)	95,0±5,14	100,3±7,74**	ДАД нога (мм рт.ст.)	88,1±9,51	93,7±8,06*
ПАД рука (мм рт.ст.)	60,9±7,55	58,6±11,23	ПАД нога (мм рт.ст.)	76,8±13,92	80,3±13,49
СрАД рука (мм рт.ст.)	115,1±7,10	121,9±9,67**	СрАД нога (мм рт.ст.)	113,7±10,01	124,8±11,17***
R_PWV (м/с)	11,91±1,18	13,0±2,64*	L_PWV (м/с)	11,95±1,009	13,09±2,97*
B_PWV (м/с)	5,6±0,59	7,58±0,88***	CAVI1 (м/с)	7,7±0,45	8,26±1,38
R_A1	0,77±0,22	0,91±0,29	L_A1	1,06±0,092	1,12±0,09*

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001.

статистически достоверную корреляцию между лодыжечно-плечевой СПВ и ЧСС – $R\text{-PWV}=9,6+0,024 \times \text{ЧСС}$ ($r=0,2$, $p=0,0008$).

По данным корреляционного анализа у пациентов молодого возраста определена статистически достоверная ассоциация индекса массы тела (ИМТ) с показателями, характеризующими состояние сосудов эластического типа – $R\text{-PWV}=9,8+0,065 \cdot \text{ИМТ}$ ($r=0,2$, $p=0,0006$); $L\text{-PWV}=10,2+0,05 \cdot \text{ИМТ}$ ($r=0,15$, $p=0,01$). Статистически достоверной зависимости показателей, отражающих ремоделирование сосудов от уровня общего холестерина (ОХС) сыворотки крови, у пациентов молодого возраста не выявлено – $B\text{-PWV}=4,8+0,23 \cdot \text{ОХС}$ ($r=0,2$, $p=0,066$); $R\text{-PWV}=11,1+0,15 \cdot \text{ОХС}$ ($r=0,07$, $p=0,5$); $L\text{-PWV}=11,2+0,12 \cdot \text{ОХС}$ ($r=0,055$, $p=0,6$). Это можно объяснить тем, что большинство обследованных пациентов молодого возраста имели нормальный уровень ОХС ($5,8 \pm 1,4$ ммоль/л), а также повышение концентрации ОХС в большей степени влияет на развитие атероматоза, в то время как жесткость сосудистой стенки зависит от развития атеросклероза. Не была обнаружена зависимость показателей жесткости сосудистой стенки от курения, что может быть связано с тем, что у большинства курильщиков был малый стаж курения, и этот ФР не оказал еще существенного влияния на сосудистую стенку.

Для уточнения причины низкого САД в бассейне нижних конечностей у части больных

ИСАГ были проанализированы уровни АД у пациентов ИСАГ в зависимости от величины R-ABI – показателя соотношения САД в бассейнах нижних и верхних конечностей. В I группу вошли больные, у которых R-ABI был $> 1,0$ (нормальное соотношение САД на ногах и руках), во II группу – больные с $R\text{-ABI} \leq 1,0$ (САД на ногах $\leq$ САД на руках) (таблица 5).

Среди больных ИСАГ были 59 мужчин и только 5 женщин. Пациенты этих 2 групп по уровню всех показателей АД на руках существенно между собой не различались. Главное отличие их состояло в том, что у лиц с низким ABI на ногах САД было ниже, чем на руках. У этих больных были более низкие ПАД, СрАД (разница по сравнению с I группой статистически достоверна), несколько ниже было у них и ДАД. При сравнении АД на ногах у пациентов этой группы с нормотониками все показатели АД на ногах у них были в пределах нормальных величин; Единственными признаками АГ служили высокие САД и ПАД, измеренные на руках, ДАД и СрАД на руках соответствовали таковым у нормотоников. Если учесть, что ДАД и особенно СрАД являются наиболее постоянными величинами в различных сосудистых бассейнах, можно считать, что у определенной части больных юношеского и молодого возрастов (~50% больных ИСАГ) повышение САД и ПАД происходит лишь в бассейне верхних конечностей. Таким образом, у этих пациентов можно говорить о так называемой «ложной гипертонии» [10].

Таблица 5

Показатели объемной сфигмографии больных ИСАГ в зависимости от величины лодыжечно-плечевого индекса

Показатели объ- емной сфигмо- графии	R_ABI≤1	R_ABI>1	Показатели объ- емной сфигмо- графии	R_ABI≤1	R_ABI>1
	M± SD (n=31)	M± SD (n=33)		M± SD (n=31)	M± SD (n=33)
Возраст (лет)	21,3±3,18	22,6±5,32	Биолог.возраст	30,9±13,64	33,7±12,84
САД_рука (мм рт.ст.)	150,9±12,23	150,6±8,31	САД_нога (мм рт.ст.)	144,6±11,34	160,5±12,52***
ДАД_рука (мм рт.ст.)	79,8±6,11	82,6±4,29*	ДАД_нога (мм рт.ст.)	75,6±6,59	79,1±8,73
ПАД_рука (мм рт.ст.)	71,5±13,77	67,6±9,64	ПАД_нога (мм рт.ст.)	69,4±12,51	81,5±12,45***
Ср.АД_рука (мм рт.ст.)	103,9±7,88	103,6±5,75	Ср.АД_нога (мм рт.ст.)	98,6±8,18	106,5±8,32***
R_PWV (м/с)	11,8±1,47	11,9±1,30	R_ABI	0,96±0,03	1,1±0,06***
L_PWV (м/с)	11,8±1,60	11,9±1,32	L_ABI	0,98±0,06	1,1±0,08***
B_PWV (м/с)	5,4±1,05	5,8±1,10	CAVI1 (м/с)	8,2±0,94	8,0±0,61

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001.

Причина «ложной гипертензии» у этих больных связана с увеличенной ПВ в результате повышения ударного объема (УО) сердца. ПВ поступает в плечевые артерии в начальной части аорты, она еще не успевает подвергнуться демпфированию, поэтому имеет большую амплитуду. Образующиеся в бассейне верхних конечностей отраженные волны приводят к усилению ПВ в плечевых артериях, в результате чего повышается САД. Почему при этом не происходит увеличения центрального АД и давления в бассейне нижних конечностей? Причиной этого является высокая эластичность аорты и других сосудов эластического типа. ПВ во время систолы отдает большую часть своей энергии сосудистой стенке, происходит ее демпфирование, значительно снижается САД в аорте, в бассейне нижних конечностей и в сосудах, которые отходят от аорты дистальнее. Таким образом, ИСАГ в молодом возрасте не у всех больных является истинной АГ, а отражает лишь особенности гемодинамики в бассейне верхних конечностей.

Даже в этой ограниченной по возрасту группе определена особая закономерность в уровнях АД в зависимости от возраста. Наиболее высокими были САД, ПАД и СрАД на верхних и особенно на нижних конечностях в возрастной группе < 20 лет. К 30 годам происходит значительное снижение ПАД, в меньшей степени САД, а ДАД с возрастом постепенно повышается. Следовательно, ИСАГ, которая наиболее

часто распространена в возрасте < 20 лет, у ряда больных постепенно трансформируется в СДАГ, а у большинства больных с «ложной гипертензией» АД нормализуется.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют, что у 13,6% человек с нормальным АД определяются признаки ремоделирования сосудов эластического типа и у 11,2% — признаки ремоделирования сосудов мышечного типа; причем, признаки ремоделирования сосудов определяются еще до повышения АД. Ранним признаком ремоделирования сосудов эластического типа служит повышение АД на ногах. Это связано с тем, что увеличение жесткости сосудов эластического типа (аорта, бедренные артерии) отражается в первую очередь на величине АД в бассейне нижних конечностей. При формировании СДАГ у большинства больных происходит повышение жесткости сосудов не только мышечного, но и эластического типа, а при формировании ИСАГ увеличивается жесткость сосудов эластического типа.

В молодом возрасте АГ значительно чаще распространена среди мужчин и связана с гиперактивацией симпатoadренальной системы, увеличением УО, при этом формируется ИСАГ молодых [1]. Механизмы формирования ее окончательно не изучены. Исследования показали, что в зависимости от состояния сосудов эластического типа формируются различные

варианты ИСАГ: происходит или системное увеличение ПАД и САД, или повышение их только в бассейне верхних конечностей. Впервые в 2000г было обнаружено, что при ИСАГ не происходит повышения АД в аорте, а увеличение АД в плечевой артерии является результатом избыточной амплификации (усиления) артериальной ПВ при прохождении ее к периферии в результате наложения отраженной волны [10]. Эта форма ИСАГ была названа «ложной» (spurious systolic hypertension of youth). Детальное изучение амплификации установило зависимость ее от возраста, ЧСС и некоторых других факторов [11,12]. Продemonстрировано, что САД и ПАД, измеренные в плечевой артерии, в молодом возрасте не отражают центральное АД и давление в сонных артериях. В дальнейшем было показано, что «ложная гипертония» не является уникальным явлением, она встречается у 12% юношей [13]. В последнее время установлено, что причиной ИСАГ в молодом возрасте служат рост УО, увеличение жесткости аорты; иногда в повышении АД одновременно играют роль оба эти фактора [14,15].

Настоящее исследование показало, что ИСАГ в молодом возрасте является гетерогенным

состоянием. «Ложная гипертония» определяется лишь у части больных. Вторую группу составляют больные ИСАГ, у которых регистрируются более высокие уровни всех показателей АД не только на руках, но и даже в большей степени на ногах. Высокое САД на ногах свидетельствует об увеличении центрального САД и ПАД. В этом случае речь идет о системном повышении АД. Более высокие показатели ПАД и САД на ногах у этих больных могут свидетельствовать об увеличении жесткости аорты и о раннем ремоделировании сосудов эластического типа в генезе ИСАГ.

Заключение

Ремоделирование сосудов на начальных этапах предшествует повышению АД. Ранним маркером ремоделирования сосудов эластического типа является увеличение АД на ногах. При повышении жесткости сосудов мышечного типа формируется СДАГ, а при увеличении жесткости сосудов эластического типа развивается ИСАГ или на более поздних стадиях СДАГ. У юношей с высокой эластичностью сосудов существуют гемодинамические условия, способствующие увеличению АД только на руках — формируется «ложная гипертония».

Литература

1. Бойцов С.А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии. Cons med 2004; 5: 315-9.
2. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. Cons med 2004; 5: 324-30.
3. O'Rourke M. Mechanical Principles in Arterial Disease. Hypertension 1995; 26: 2-9.
4. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness as an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. Hypertension 2002; 39: 10-5.
5. Zervoudaki AI, Toutouzas PK. Remodeling of resistance vessels in essential hypertension. Hellenic J Cardiol 2003; 44: 116-24.
6. Бойцов С.А., Карпенко М.А., Линчак Р.М. В сб. Современные аспекты общей и военно-морской терапии. Труды военно-медицинской академии. Санкт-Петербург 2000; 24-34.
7. Benetos A, Okida K, Lajemi M, et al. Telomere length as an indicator of biological aging. Hypertension 2001; 37(Part 2): 381-5.
8. Blacher J, Asmar R, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. Hypertension 1999; 33: 1111-7.
9. Кочкина М.С., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение. Кардиология 2005; 1: 63-71.
10. O'Rourke MF, Vlachopoulos C, Graham RM. Spurious systolic hypertension in youth. Vasc Med 2000; 5(3): 141-5.
11. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, et al. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. Hypertension 2001; 38: 1461-6.
12. Albaladejo P, Copie X, Boutouyrie P, et al. Heart rate, arterial stiffness, and wave reflection in paced patients. Hypertension 2001; 38: 949-52.
13. Mahmud A, Feely J. Spurious systolic hypertension of youth: fit young men with elastic arteries. Am J Hypertens 2003; 16(3): 229-32.
14. McEniery CM, Yasmin, Wallace S, et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolate systolic hypertension in young adults. Hypertension 2005; 46: 221-6.
15. Pickering TG. Isolate systolic hypertension in the young. J Clin Hypertens 2004; 6(1): 47-8.

Поступила 16/03-2006

Оценка эффективности метопролола замедленного высвобождения у больных артериальной гипертензией с нарушением суточного ритма артериального давления

П.П. Тихонов, Л.А. Соколова

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

Metoprolol retard effectiveness in patients with arterial hypertension and disturbed circadian blood pressure rhythm

P.P. Tikhonov, L.A. Sokolova

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

Цель. Изучить особенности антигипертензивного эффекта метопролола ретард и его влияние на циркадный ритм артериального давления (АД) в зависимости от типа суточного ритма АД.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 20 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) I-II стадий. Больным исходно и через месяц терапии метопрололом замедленного высвобождения в дозе 100 мг/сут. выполнялось суточное мониторирование АД (СМАД). По результатам СМАД пациентов разделили на 2 группы: группа D («dipper») и ND («non-dipper»). Группы были сопоставимы по среднему возрасту, продолжительности ГБ и уровню АД.

Результаты. По окончании исследования нормализация АД достигнута: в подгруппе D – в 45% (n=5), в подгруппе ND – в 78% случаев (n=7). В обеих группах отмечалось снижение среднесуточного, среднесуточного и средненочного АД, «нагрузки давлением» и вариабельности АД. Снижение АД в группе ND было достоверно большим. Отличия достигали степени достоверности для среднесуточного, дневного и ночного систолического АД. Метопролол ретард не оказывал значимого влияния на суточный индекс (СИ) и соотношение различных типов циркадного ритма, однако на фоне терапии отсутствовали варианты «night-peaker» (СИ<0) и «over-dipper» (СИ>20%), реже имели место «non-dipper» и, как следствие, увеличилось количество «dipper». Переносимость терапии метопрололом ретард в дозе 100 мг/сут. была удовлетворительной в обеих группах. Побочные эффекты – сонливость, головная боль, заложенность носа, не потребовали отмены препарата.

Заключение. Метопролол обладает более выраженным антигипертензивным эффектом у пациентов с недостаточным ночным снижением АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, циркадный ритм артериального давления, лечение, метопролол.

Aim. To study metoprolol retard antihypertensive effects and its influence on circadian blood pressure (BP) profile, according to BP circadian rhythm type.

Material and methods. The study included 20 patients with Stage I-II essential arterial hypertension (EAH). At baseline and after one-month metoprolol retard therapy (100 mg/d), 24-hour BP monitoring (BPM) was performed. According to BPM results, all patients were divided into two groups: Group D («dippers»), and Group ND («non-dippers»). Both groups were comparable by mean age, EAH duration, and BP levels.

Results. By the end of the study, BP normalized in 45% (n=5) of Group D participants, and in 78% (n=7) of Group ND subjects. In both groups, mean 24-hour BP, daytime and nighttime BP, BP load, and BP variability decreased. BP decrease in Group ND was significantly greater than in Group D. The difference was statistically significant for mean 24-hour BP, daytime and nighttime systolic BP. Metoprolol retard did not affect circadian index (CI) and proportion of different circadian rhythm types. Nevertheless, during the therapy, «night-peakers» (CI<0) and «over-dippers» (CI>20%) were absent, «non-dippers» were rare, and, as a result, «dippers» number increased. Metoprolol retard (100 mg/d) tolerability was satisfactory in both groups. Adverse effects – sleepiness, headache, nose stuffiness – did not result in medication withdrawal.

Conclusion. Metoprolol had especially high antihypertensive effectiveness in patients with inadequate nighttime BP decrease.

Key words: Arterial hypertension, 24-hour blood pressure monitoring, circadian blood pressure rhythm, treatment, metoprolol.

В настоящее время доказано, что артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных модифицируемых факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1]. Эффективная терапия гипертонической болезни (ГБ) представляет значительные сложности, и, несмотря на множество рекомендаций по ведению таких больных, эффективно лечится не больше трети общего числа пациентов с ГБ [2,3]. Такая ситуация связана в т.ч. с тем, что имеющиеся на настоящий момент рекомендации по подбору антигипертензивной терапии основаны главным образом на характере сопутствующей кардиальной и общесоматической патологии [1,2,4-6], а не на особенностях течения ГБ. В реальной клинической практике выбор препарата по-прежнему осуществляется методом проб и ошибок. В настоящее время установлено, что течение АГ во многом зависит от возраста, пола, расы, связано с рационом питания, образом жизни и т.д. В последние годы с помощью метода суточного мониторирования артериального давления (СМАД) установлено, что при недостаточном ночном снижении АД ГБ характеризуется более тяжелым течением и прогнозом [7,8]. Доступные литературные источники о возможностях подбора антигипертензивной терапии на основании величины суточного индекса (СИ) АД противоречивы и касаются в основном тиазидных диуретиков, которые способны восстанавливать естественное ночное снижение АД [9,10]. То же справедливо и для комбинированных препаратов, имеющих в своем составе гидрохлортиазид [11]. Однако, одним из основных патогенетических механизмов феномена недостаточного ночного снижения АД (в англоязычной литературе — non-dipper, ND) считается повышение активности симпатической нервной системы (СНС) как в ночное время, так и в течение суток [12-15]. Поэтому, представляется вполне обоснованным предположение о том, что у больных ГБ non-dipper особенно эффективным может быть назначение препаратов, обладающих блокирующим влиянием на активность СНС. Особое значение приобретает возможность блокировать утреннюю гиперсимпатикотонию, т.к. именно в это

время суток развивается большая часть острых ССО у больных ГБ. С этой целью в клинической практике все шире применяются лекарственные средства с улучшенными фармакокинетическими свойствами, так называемые ретардные формы, обеспечивающие пролонгированный, не менее суток, антигипертензивный эффект.

Было выполнено исследование, целью которого стало сравнительное изучение эффективности и переносимости терапии β -адреноблокатором (БАБ) — метопролола тартратом замедленного высвобождения (Эгилонк® ретард, Эгис АО, Венгрия), у пациентов с различными типами суточного профиля (СП) АД — dipper (D) и non-dipper (ND).

Материал и методы

В исследовании приняли участие 20 больных ГБ I-II стадий по классификации ВОЗ 1993 [16], мужчин — 8, женщин — 12; средний возраст $54,1 \pm 10,3$ лет, без значимой сопутствующей патологии, способной повлиять на эффективность антигипертензивной терапии, а также без противопоказаний к терапии БАБ. Из этой группы АГ I степени диагностирована у 5 пациентов, II степени — у 15. Симптоматический характер АГ исключался до момента включения в исследование в соответствии с Рекомендациями ВНОК 2001 [6].

СМАД проводилось с помощью аппарата AND TM-2421, Япония. Процедура мониторирования началась в промежуток времени между 09:00 и 11:00 и продолжалась не < 24 часов. С 08:00 до 23:00 АД измеряли с 30-минутными интервалами, с 23:00 до 08:00 — с 60-минутными. При определении величины СИ АД использовались индивидуальные временные рамки «день-ночь». При расчете показателей нагрузки давлением за верхнюю границу нормы в дневное время принимали 140/90 мм рт.ст., в ночное время — 120/80 мм рт.ст. Измерения производились по методу Короткова с дополнением по осциллометрическому методу.

Вариабельность (Var) АД оценивали как стандартное отклонение от среднего.

СМАД повторяли дважды: первый раз на «чистом фоне» — спустя не < 7 дней после отмены всех кардиологических препаратов, второй раз — через месяц после начала лечения метопролола тартратом замедленного высвобождения в дозе 100 мг/сут. Препарат назначался один раз в сутки (08:00) в виде монотерапии.

Эффективность терапии оценивали также по величине клинического («офисного») АД, которое измеряли в соответствии с современными рекомендациями [1,2,6]. Одновременно отслеживалась переносимость терапии.

В зависимости от результатов СМАД пациенты были разделены на 2 группы: группа D (n=11) — с ночным-

снижением АД > 10% по величине среднего АД (срАД) и группа ND (n=9) – с недостаточным ночным снижением АД <10%.

Антигипертензивную эффективность терапии оценивали по нормализации клинического АД и среднесуточных показателей СМАД. Влияние препарата на СПАД анализировали по величине СИ срАД.

Статистический анализ включал t-критерий Стьюдента, критерий χ^2 ; нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова; математические расчеты осуществляли с помощью статистического пакета SPSS 10.0.7. (SPSS Inc., США, 2000) и Excel for Windows (Microsoft, США, 1998).

Результаты

Клинические характеристики обследованных групп представлены в таблице 1. Группы были сопоставимы по среднему возрасту, продолжительности ГБ и уровню АД. Средний возраст в группе D составил $49,3 \pm 6,2$ лет, в группе ND – $55,9 \pm 9,1$. У больных группы D АГ была впервые выявлена в среднем $6,8 \pm 4,9$ лет назад, группы ND – $10,0 \pm 6,0$. О степени АГ судили по результатам клинического измерения и СМАД; группы были сравнимы по таким показателям как клиническое срАД, индекс измерений, индекс времени (ИВ) и индекс площади (ИП), по среднесуточным цифрам АД, а также по показателям Вар АД (таблица 2).

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных групп ($M \pm \sigma$)

Параметр	Группа больных	
	D (n=11)	ND (n=9)
Средний возраст, лет	$55,9 \pm 9,1$	$49,3 \pm 6,2$
Пол М/Ж	4/7	4/5
Продолжительность ГБ, лет	$6,8 \pm 4,9$	$10,0 \pm 6,0$
Клиническое АД, мм рт.ст.	$147,8 \pm 8,1$ / $87,0 \pm 6,8$	$152,4 \pm 16,2$ / $91,2 \pm 4,7$

Примечание: при сравнении групп D и ND все различия недостоверны, $p > 0,5$ во всех случаях.

Через месяц после начала монотерапии метопрололом замедленного высвобождения нормализация клинического АД на фоне терапии достигнута в 60% случаев, в подгруппе D – в 45% (n=5), в подгруппе ND – в 78% (n=7). В обеих группах отмечалось снижение таких показателей, как среднесуточные, среднедневные и средненочные уровни АД, «нагрузка давлением» и Вар АД. Исходное среднесуточное АД в обеих группах соответствовало АГ I-II степеням – группа D: $145,2 \pm 11,8/86,4$

$\pm 6,8$ мм рт.ст., группа ND: $156,6 \pm 10,7/92,6 \pm 7,4$ мм рт.ст.; на фоне терапии отмечалась их нормализация – группа D: $127,6 \pm 16,4/72,3 \pm 7,2$ мм рт.ст. ($p < 0,005$), группа ND: $126,7 \pm 15,0/74,7 \pm 4,6$ мм рт.ст. ($p < 0,005$). Вар АД в ночное время достоверно снижалась на фоне терапии в обеих группах. В группе D в дневное время уменьшалась Вар как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД) – до лечения: $17,7 \pm 2,8/17,5 \pm 4,6$ мм рт.ст., на фоне терапии: $10,4 \pm 1,3/5,7 \pm 0,9$ мм рт.ст. ($p < 0,005$), в то же время у пациентов группы ND снижение Вар ДАД в дневное время отсутствовало – до лечения: $15,1 \pm 5,6/10,6 \pm 4,8$ мм рт.ст., на фоне терапии: $8,9 \pm 1,2/6,0 \pm 0,9$ мм рт.ст.

Наблюдалось достоверное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС): в группе D – с $69,7 \pm 8,1$ до $61,7 \pm 4,1$ уд/мин ($p < 0,01$); в группе ND – с $67,6 \pm 5,9$ до $62,6 \pm 3,6$ уд/мин ($p < 0,01$).

При отсутствии различий по средним уровням АД на фоне терапии степень снижения АД в группе ND была достоверно большей. Отличия достигали степени достоверности для среднесуточного, дневного и ночного САД (рисунок 1).

Следует отметить, что коэффициент остаточного действия препарата для САД составлял 75,4%.

На фоне исходно большей скорости утреннего подъема (СУП) АД в группе ND ($14,9 \pm 1,0$ мм рт.ст./час) происходило большее ее снижение по сравнению с группой D, где исходно СУП АД составляла $8,7 \pm 1,9$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), в результате чего достоверность различий по этому показателю между ND и D утрачивалась – $7,2 \pm 0,4$ и $6,1 \pm 0,8$ мм рт.ст./час соответственно.

Метопролол ретард не оказывал значимого влияния на величину СИ (таблица 2) и соотношение различных типов циркадного ритма ($\chi^2 = 4,74$, $p > 0,1$) (таблица 3), однако на фоне терапии отсутствовали такие варианты как night-peaker (NP) – СИ < 0 и over-dipper (OD) – СИ > 20%, реже наблюдался вариант ND и, следовательно, увеличивалось число D.

Переносимость терапии метопрололом-ретард в дозе 100 мг/сут. была удовлетворительной в обеих группах. Отмечались следующие побочные эффекты: брадикардия, сонливость, головная боль, заложенность носа; их частота и степень выраженности представлены в таблице 4. Отмена терапии не потребовалась ни в одном из случаев.

Таблица 2

Результаты СМАД у больных АГ исходно и на фоне терапии метопрололом ретард (М±σ)

Показатель		Группа больных	
		D (n=11)	ND (n=9)
срАД, мм рт.ст.			
сутки	до лечения	145,2±11,8/86,4±6,8	156,6±10,7/92,6±7,4
	на фоне терапии	127,6†±16,4/72,3†±7,2	126,7†±15,0/74,7†±4,6
день	до лечения	150,3±17,8/89,0±8,3	157,3±11,2/93,0±8,8
	на фоне терапии	131,0†±14,2/74,4†±6,2	131,0†±11,7/77,0†±6,9
ночь	до лечения	128,3±11,7/77,1±4,0	154,1**±8,6/91,1**±5,4
	на фоне терапии	116,1†±7,1/65,2†±6,2	121,3†±8,3/76,0† *±5,4
Степень снижения САД на фоне терапии, %			
сутки		10,4±2,1	16,0**±3,6
день		12,6±1,8	15,5**±2,1
ночь		9,3±1,1	14,4**±1,4
Ночное снижение АД			
СИ срАД, %	до лечения	14,0±3,1	2,1**±1,9
	на фоне терапии	11,9±4,1	4,1**±0,9
Средняя ЧСС, уд/мин			
день	до лечения	72,5±10,0	70,2±9,9
	на фоне терапии	63,9†±9,5	65,0†±6,0
ночь	до лечения	60,5±8,7	65,0±7,9
	на фоне терапии	54,4†±4,1	54,9†±3,8
Вар АД, мм рт.ст.			
день	до лечения	17,7±2,8/17,5±4,6	15,1±5,6/10,6±4,8
	на фоне терапии	10,4†±1,3/5,7†±0,9	8,9†±1,2/6,0±0,9
ночь	до лечения	17,0±4,7/16,5±2,2	10,2±2,7/14,3±4,2
	на фоне терапии	10,5†±1,5/4,8†±1,1	6,1†±2,1/5,4†±1,0
Показатели нагрузки давлением			
Индекс измерений, %	до лечения	64,1±8,6	87,2±15,1
	на фоне терапии	16,5†±2,3	18,3†±4,1
ИБ, %	до лечения	53,2±7,1	85,2±8,4
	на фоне терапии	15,3†±3,0	17,3†±1,1
ИП, мм·час	до лечения	164,7±18,6	384,5±12,4
	на фоне терапии	25,4†±1,4	45,9†±1,4
УПАД			
Величина, мм рт.ст.	до лечения	34,4±5,9	22,3±4,1
	на фоне терапии	26,1±6,0	20,4±7,1
Скорость, мм рт.ст/час	до лечения	8,7±1,9	14,9* ±1,0
	на фоне терапии	6,1±0,8	7,2±0,4

Примечание: при сравнении групп D и ND — * = p<0,05, ** = p<0,005; при сравнении показателей до и после лечения — † = p<0,01; †† = p<0,005.

Обсуждение

Повышенная активность СНС является одним из главных патогенетических механизмов АГ, приводящих не только к повышению АД, но и поражению органов-мишеней, развитию и прогрессированию атеросклероза, ССО — составным элементам сердечно-сосудистого континуума [17,18]. Именно поэтому большинство классов современных антигипертензивных препаратов оказывают прямое

или опосредованное влияние на активность СНС.

В настоящем исследовании проанализированы эффективность и переносимость терапии метопрололом ретард в дозе 100 мг/сут. у пациентов D и ND. Улучшенные фармакокинетические свойства метопролола ретард позволяли рассчитывать на возможность контроля АД в течение всех суток, в т.ч. в ночное время у пациентов ND. Полученные результаты

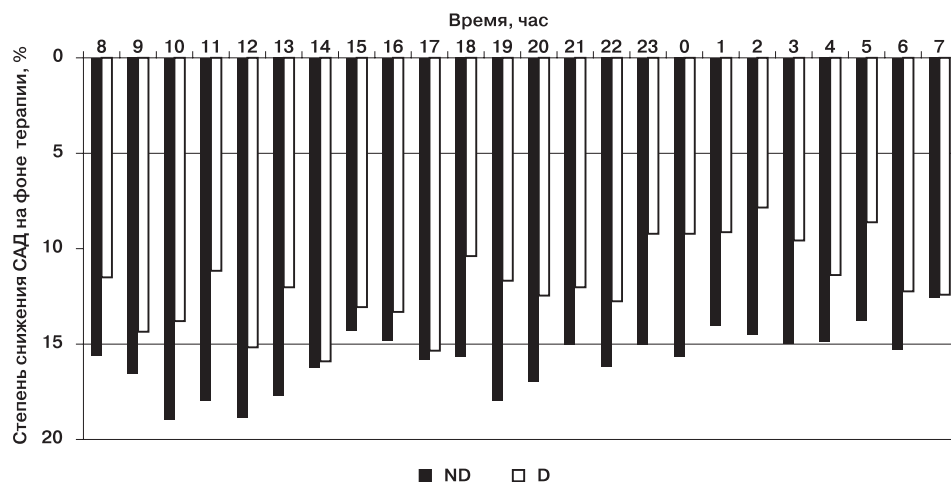


Рис. 1 Степень снижения САД в течение суток у больных ГБ с различными типами СП АД фоне терапии метопрололом ретард

свидетельствуют о сравнительно большей антигипертензивной эффективности метопролола у этой категории пациентов и равномерном распределении эффекта препарата в течение суток, что подтверждается значением коэффициента остаточного действия – 75,4%.

По данным литературы пациенты ND характеризуются повышенным риском развития инфаркта миокарда и инсульта [19–24], что определяет особую важность эффективной коррекции всех ФР ССО, основным из которых в настоящий момент считается величина АД. В исследовании отмечена тенденция к большей эффективности метопролола ретард у пациентов ND в отношении нормализации клинического («офисного») АД – 78% vs 45% в группе D. Отмечалась достоверно большая степень снижения САД на протяжении всех суток, что можно считать дополнительным доводом в пользу назначения метопролола ретард больным ND.

Метопролол ретард способствовал снижению Вар АД, что, с учетом неблагоприятной прогностической значимости повышенной кратковременной Вар АД [25,26], также можно рассматривать как положительное свойство препарата. В клинических исследованиях верхний предел нормальной Вар САД в дневное и ночное время установлен на уровне 15,0–15,5 мм рт.ст. [7,27]; метопролол ретард нормализовал исходно повышенную Вар САД у пациентов обеих групп.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют об эффективности и удовлетворительной переносимости метопролола ретард в однократной дозе 100 мг/сут. в качестве препарата для монотерапии ГБ I–II стадии (АГ I–II степеней). При этом препарат обладает более выраженным антигипертензивным эффектом у пациентов ND на протяжении всех суток.

Таблица 3

Соотношение различных типов циркадного ритма АД исходно и на фоне терапии метопрололом ретард

	OD	D	ND	NP
до лечения	1	10	7	2
на фоне терапии	0	14	6	0

Таблица 4

Частота и степень выраженности побочных эффектов, наблюдавшихся на фоне терапии метопрололом ретард

	Частота, % (распределение по группам D и ND)	Выраженность, балл
Брадикардия	10 (n=2: 2D)	++
Заложенность носа	5 (n=1: 1ND)	+
Головная боль	5 (n=1: 1ND)	++
Сонливость	10 (n=2: 1D, 1ND)	++

Выводы

- Метопролол замедленного высвобождения (Эгилок® ретард) является эффективным средством лечения ГБ I-II стадий. В однократной дозе 100 мг/сут. монотерапия препаратом обеспечивает достижение целевого уровня АД у 60% пациентов с АГ I-II степеней.
- Антигипертензивный эффект метопролола ретард равномерно распределен в течение суток, коэффициент остаточного действия (through-to-peak ratio) составляет 75,4%.
- Применение метопролола замедленного высвобождения может оказаться предпочтительным у пациентов ND, т.к. в этой группе препарат обладает более выраженным антигипертензивным эффектом.
- Терапия метопрололом ретард отличается хорошей переносимостью. Из побочных эффектов наиболее распространены брадикардия, сонливость, головная боль, заложенность носа, которые встречались нечасто, а степень их выраженности не требовала отмены препарата.

Литература

1. 2003 European Society of Hypertension—European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
2. Мазур Н.А. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией. Москва «Мед-практика-М» 2003.
3. Crawford MH. Current diagnosis and treatment in cardiology. McGraw-Hill 2003.
4. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. Москва 1997.
5. Рекомендации по лечению гипертонии ВОЗ и Международного Общества Артериальной Гипертонии. *Клин фармакол тер* 1999; 3: 18-22.
6. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Артер гипер* 2001; 7(прил. 1): 1-16.
7. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Москва 1999.
8. O'Brien ET, Coats A, Owens P, et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000; 320: 1128-34.
9. Uzu T, Kimura G. Diuretics and circadian rhythm of blood pressure. *J Clin Hypertens* 2000; 2(4): 273-8.
10. Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100(15): 1635-8.
11. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Дмитриев В.В. и др. Влияние длительной терапии комбинацией лозартана и гидрохлортиазида на суточный профиль артериального давления и гипертрофию левого желудочка у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Кардиология* 2003; 10: 60-4.
12. Frisina N, Pedulla M, Mento G, et al. Frequency domain of heart rate and blood pressure variability in essential hypertensive patients during sleep: differences between dippers and non-dippers. *Blood Press Monit* 1996; 1(5): 425-31.
13. Hojo Y, Noma S, Ohki T, et al. Autonomic nervous system activity in essential hypertension: a comparison between dippers and non-dippers. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 665-71.
14. Narkiewicz K, Winnicki M, Schroeder K, et al. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. *Hypertension* 2002; 39(1): 168-72.
15. Тихонов П.П., Соколова Л.А. Взаимосвязь нарушения суточного ритма артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией по данным бифункционального мониторинга. Проблемы укрепления здоровья и профилактики заболеваний. Материалы научно-практической конференции. Санкт-Петербург 2004; 288-9.
16. 1993 guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a WHO/ISH meeting. *Bull World Health Organ* 1993; 71(5): 503-17.
17. Mathias CJ. Role of sympathetic efferent nerves in blood pressure regulation and in hypertension. *Hypertension* 1991; 18: 22-30.
18. Folkow B. Autonomic nervous system in hypertension. Oxford 1994.
19. Shimada K, Kario K. Altered circadian rhythm of blood pressure and cerebrovascular damage. *Blood Press Monit* 1997; 2(6): 333-8.
20. Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, et al. Extent of cerebral white matter lesions is related to changes of circadian blood pressure rhythmicity. *Arch Neurol* 2000; 57(9): 1302-7.
21. Kukla C, Sander D, Schwarze J, et al. Changes of circadian blood pressure patterns are associated with the occurrence of lacunar infarction. *Arch Neurol* 1998; 55(5): 683-8.
22. Galindo C, Soler A, Sanchez-Amat M, et al. To be a non-dipper: a higher cardiovascular risk? *AJH* 2004; 17(5 Pt 2): 205A.
23. Bauduceau B, Mayaudon H, Dupuy O, et al. The impact of dipper and non-dipper characteristics in the fluctuation of arterial blood pressure. A study of a population of 484 diabetic patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000; 93(8): 969-73.
24. Alcantra P, Moreira C, Alcantra C, et al. Abnormal nocturnal blood pressure pattern and prevalence of stroke. *AJH* 2004; 17(5 Pt 2): 35A.
25. Cymerys M, Miczke A, Bryl W, et al. Circadian rhythm and variability of blood pressure and target organ damage in essential hypertension. *Pol Arch Med Wewn* 2002; 108(1): 625-31.
26. Meredith PA, Perloff D, Mancia G, et al. Blood pressure variability and its implications for antihypertensive therapy. *Blood Press* 1995; 4: 5-11.
27. Fratolla A, Parati G, Cuspidi C. Prognostic Value of 24-hour Blood Pressure Variability. *J Hypertens* 1993; 11: 1133-7.

Поступила 03/03-2006

Суточный ритм артериального давления и функция почек у мужчин с эссенциальной артериальной гипертензией

И.Г. Фомина, Н.Е. Гайдамакина, Т.А. Дьякова, А.В. Ветлужский

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

Circadian blood pressure rhythm and renal function in males with essential arterial hypertension

I.G. Fomina, N.E. Gaidamakina, T.A. Dyakova, A.V. Vetluzhsky

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

Цель. Определить характер повышения и суточный ритм (СР) артериального давления (АД) у молодых мужчин в возрасте < 35 лет с артериальной гипертензией (АГ) и установить зависимость между показателями функции почек и параметрами суточного мониторирования (СМ) АД.

Материал и методы. СМАД проведено 58 больным. Всем была выполнена динамическая ангионевро-сцинтиграфия с ДТРА 99mTc. Большинство обследованных имели АГ I – 51 (43%) и II степени – 49 (42%), III степень АГ – 18 (15%) пациентов.

Результаты. Транзиторная АГ была диагностирована по показателю индекса времени (ИВ) у 36 (72%) больных; стабильная АГ с ИВ АГ >50% у 14 (28%). Более выраженная клубочковая гиперфилтрация была при стабильной АГ по сравнению с транзиторной – $132,0 \pm 33,5$ мл/мин vs $165,57 \pm 38,5$ мл/мин ($p=0,04$). Обнаружены достоверные отличия между средними значениями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных с изолированным недостаточным снижением систолического АД (САД) и одновременным недостаточным снижением САД и диастолического АД (ДАД). У пациентов с нарушением СР САД наблюдалась гиперфилтрация, а при присоединении изменений СР ДАД были обнаружены более низкие средние значения СКФ.

Заключение. Достоверно более выраженная гиперфилтрация при стабильной АГ служит проявлением поражения почек как органа-мишени. СМАД позволило выявить значительную группу больных «non-dipper» среди молодых мужчин с АГ. Изменение СР САД приводило к гиперфилтрации, а присоединение недостаточного снижения ДАД – к снижению СКФ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, скорость клубочковой фильтрации.

Aim. To assess blood pressure (BP) increase type and circadian BP profile in young hypertensive men aged under 35 years. To describe the association between renal function and 24-hour BP monitoring (BPM) parameters.

Material and methods. Twenty-four-hour BPM was performed in 58 patients by «SpaceLabs» device (USA), during 24 hours, with 15-minute intervals in daytime (7 AM - 11 PM), and 30-minute intervals in nighttime (11 PM - 7 AM). Dynamic angionephrosцинтиграфия with DTPA 99mTc was performed in all participants. Most young patients had Stage I arterial hypertension (AH) ($n=51$; 43%), or Stage II AH ($n=49$; 42%). Stage III AH was diagnosed in 18 individuals (15%).

Results. Transitory AH was diagnosed by temporal index (TI) in 36 patients (72%). Stable AH with AH TI >50% was observed in 14 participants (28%). Glomerular hyperfiltration was more manifested in stable AH, comparing to transitory AH: 132.0 ± 33.5 ml/min vs 165.57 ± 38.5 ml/min ($p=0.04$). Significant difference in mean glomerular filtration rates (GFR) was observed in patients with isolated inadequate systolic BP (SBP) decrease, or simultaneous inadequate SBP and diastolic BP (DBP) decrease. In patients with disturbed SBP rhythm, hyperfiltration was observed. Circadian BP profile disturbances were associated with lower mean GFR.

Conclusion. In stable AH, hyperfiltration is significantly more pronounced, that is a symptom of kidney pathology as target organ damage. Twenty-four-hour BPM helped to identify a substantial group of patients non-dippers among young males: in 60% of participants, for SBP, in 24% - for SBP and DBP. Circadian BP rhythm disturbances resulted in hyperfiltration development, and inadequate DBP decrease – in reduced GFR.

Key words: Arterial hypertension, 24-hour blood pressure monitoring, glomerular filtration rate.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из самых распространенных заболеваний в мире. Частота распространения АГ в общей популяции 15-34 лет составляет 7-15%, 35-59 лет — 25-30% и возрастает до 50% у лиц > 60 лет [15]. Распространенность АГ в России, по данным ГНИЦ ПМ, с повышением артериального давления (АД) $\geq 140/90$ мм рт.ст. составляет среди мужчин 39,9%, среди женщин — 41,1% [10].

За последние 10-15 лет исследования неоднократно подтверждали, что показатели суточного мониторирования АД (СМАД) по сравнению с традиционным методом измерения АД позволяют получать дополнительную информацию по суточному ритму (СР) АД и его нарушениям [17]. Отсутствие адекватного ночного снижения АД свидетельствует об увеличении риска поражения органов-мишеней (ПОМ) при АГ [7,8,11,19,21,22].

До сих пор активно изучаются причины возникновения нарушений СР АД. Ряд исследователей считает изменение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) главным фактором, определяющим ночное снижение АД [12,18]. В non-REM-фазу сна не регистрируется значительное снижение минутного объема сердца [12]. Снижение АД происходит за счет уменьшения ОПСС. Изменение АД в период сна в основном зависит от активности двух прессорных систем — симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой [16]. Вероятно, поэтому отсутствие адекватного снижения АД в ночные часы ассоциируется с повышенной частотой ПОМ при АГ [7,8,11,19,22]: с более частыми структурными изменениями резистивных сосудов, увеличением частоты атеросклеротических поражений сонных артерий [9,20], диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [5,6], развитием и степенью гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), большей частотой и интенсивностью микроальбуминурии — наиболее раннего маркера поражения почек [10]. При анализе частоты осложнений у больных АГ (214 мужчин и 205 женщин) в возрасте < 65 лет в зависимости от степени ночного снижения систолического АД (САД) установлено, что в группе больных non-dipper было достоверно больше осложнений, чем у dipper, чего не наблюдалось в возрастной группе > 65 лет [14], однако отдельно не анализировались результаты, полученные у

молодых больных эссенциальной АГ и не оценивалась взаимосвязь СР АД и функции почек.

ПОМ обнаруживают у детей и подростков не только с выраженной АГ, но и на фоне умеренного повышения АД. Результаты клинического наблюдения 88 детей и подростков, у которых САД и/или диастолическое АД (ДАД) > 90-й перцентиль, что соответствует «высокому нормальному» АД у взрослых, показали, что у 36% пациентов имела место ГЛЖ, диагностированная при эхокардиографии, у 49% — нарушения функции почек, и у 50% — изменения сосудов глазного дна [13].

Практически отсутствуют работы, посвященные взаимосвязям СР АД и изменений функций почек у молодых мужчин с эссенциальной АГ.

Цель исследования — определить характер повышения и СР АД у молодых мужчин в возрасте < 35 лет с диагнозом АГ и установить зависимость между показателями функции почек и параметрами СМАД.

Материал и методы

Большинство обследованных молодых мужчин страдали АГ I степени согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999 — 51 (43%) и II степени — 49 (42%), III степень была диагностирована у 18 (15%) пациентов. Все больные с разными степенями АГ по данным амбулаторных измерений были сравнимы по среднему возрасту и длительности заболевания, т.е. отличия между группами недостоверны ($p > 0,05$). СМАД выполнено 58 больным с помощью аппарата фирмы «SpaceLabs» (США) в течение 24 часов с 15-минутным интервалом в дневное (07:00-23:00) и 30-минутным интервалом в ночное (23:00-07:00) время.

Всем больным проводилась динамическая ангиоцинтиграфия почек с внутривенным введением Тс99m ДТПА (диэтилентриаминпентаацетат, меченный техницием-99m) 180-250 МБк по болюсной технике и записью задней проекции в положении больного сидя с использованием гамма-камеры. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле: $СКФ = 999,7 \cdot (C \cdot Osl) / Q - 6,2$, где Q — введенная активность, C — накопление в почках на 2 минуте, Osl — коэффициент ослабления излучения от почек для Тс99m.

Во время исследования никто из пациентов не получал антигипертензивную терапию.

Статистическая обработка проводилась с помощью программ, разработанных в пакете Statistica версия 6.0. Достоверность различий в значениях параметров определялась по критериям Стьюдента и Фишера.

Результаты и обсуждение

АГ по данным СМ АГ была диагностирована у 50 человек, при этом среднесуточное САД составило $132,8 \pm 7,42$ мм рт.ст., среднесуточное

ДАД – $72,24 \pm 7,4$ мм рт.ст. Нормальные среднесуточные показатели АД и нормальные значения при традиционном измерении АД в этот же день обнаружены у 6 человек, что не может полностью исключить АГ, т.к. у этих пациентов наблюдались эпизоды повышения АД 2-3 раза в месяц, которые, вероятно, не совпали с моментом проведения исследования. У 6 больных с неподтвержденной АГ по данным СМАД в соответствии с амбулаторными измерениями АД в другие визиты была диагностирована АГ I степени.

При сравнении среднесуточных показателей САД и ДАД по результатам СМАД у больных с разной степенью АГ была выявлена тенденция к увеличению средних значений АД, (таблица 1).

Таблица 1

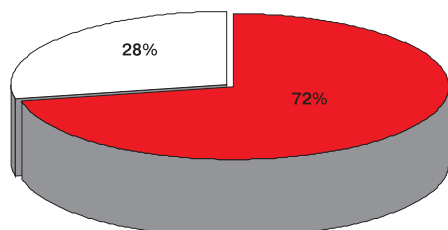
Среднесуточные значения САД и ДАД по результатам СМАД у молодых мужчин с разной степенью АГ

Среднесуточные значения АД, мм рт.ст.	Степень АГ		
	I	II	III
Среднее САД	$128,5 \pm 2,9$	$130,9 \pm 5,9$	$137,1 \pm 11,7^*$
Среднее ДАД	$72,2 \pm 7,4$	$72,4 \pm 6,1$	$75,9 \pm 8,1$

Примечание: * $p=0,02$ при сравнении со средними значениями САД при I степени АГ.

Таким образом, при сравнении средних значений АД по данным СМАД было выявлено тенденция к увеличению показателей от I к III степени АГ, причем достоверно выше было среднесуточное САД у больных АГ III степени.

Транзиторная АГ диагностирована по показателю индекса времени (ИВ) у 36 (72%) больных; ИВ повышенного АД в течение суток находился в пределах 25-50%. Стабильная АГ с ИВ > 50% была обнаружена у 14 (28%) пациентов (рисунок 1).

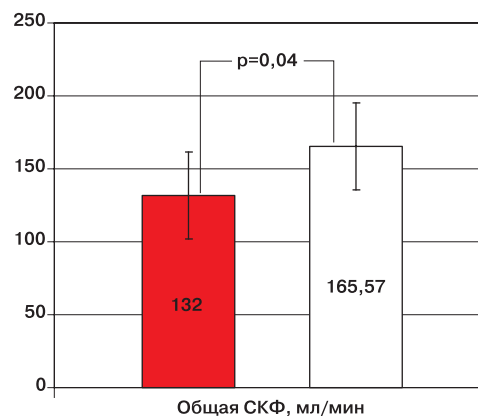


■ Транзиторная АГ (ИВ 25%-50%)

□ Стабильная АГ (ИВ >50%)

Рис. 1 Форма АГ в зависимости от ИВ по данным СМАД.

Более выраженная гиперфльтрация в почках наблюдалась при стабильной АГ по сравнению с транзиторной – $132,0 \pm 33,5$ мл/мин и $165,57 \pm 38,5$ мл/мин ($p=0,04$) (рисунок 2).



■ Транзиторная АГ □ Стабильная АГ

Рис. 2 Общая СКФ по результатам динамической ангиофлюорографии почек при транзиторной и стабильной АГ по данным СМАД у молодых мужчин.

Стабильный характер АГ по данным СМАД способствует формированию достоверно более выраженной клубочковой гиперфльтрации.

При исследовании СР САД, у большинства 34 (60%) больных наблюдалось недостаточное ночное снижение САД («non-dipper»), 20 (34%) пациентов имели нормальный СР. Одновременно были выявлены 2 больных с чрезмерным снижением и 2 – с повышением САД ночью (таблица 2).

Таблица 2

Суточные ритмы САД у молодых мужчин с АГ

СР САД	Количество больных (n=58)	%
«dipper»	20	34
«non-dipper»	34	60
«over-dipper»	2	3
«night-peaker»	2	3

Кроме СР САД, оценивали степень ночного снижения ДАД (таблица 3). В отличие от САД СР ДАД у большинства больных 30 (52%) оставался нормальным («dipper»), а недостаточное ночное снижение («non-dipper») обнаружено у 14 (24%) пациентов; значительно чаще встречалось чрезмерное ночное снижение АД («over-dippers») – 13 (22%) больных. Ночное повышение АД («night-peaker») отмечено только у одного человека.

Таблица 3

Суточные ритмы ДАД у молодых мужчин с АГ

СР ДАД	Количество больных (n=58)
«dipper»	30 (52%)
«non-dipper»	14 (24%)
«over-dipper»	13 (22%)
«night-peaker»	1 (2%)

Больше половины больных имели недостаточную степень ночного снижения САД и треть – ДАД.

Для изучения степени влияния СР АД на функцию почек был проведен сравнительный анализ средних значений СКФ у 58 больных с различной динамикой САД и ДАД в течение суток (таблицы 4 и 5).

Таблица 4

Средние значения СКФ у больных с разными вариантами СР САД

Показатель	СР САД			
	«dipper» (n=15)	«non-dipper» (n=24)	«over-dipper» (n=2)	«night-peaker» (n=2)
Общая СКФ (норма 90-130 мл/мин)	130,1±32,6	138,9±33,9	143,5±34,7	158,2±45,3

Достоверные отличия средних значений СКФ у больных с разными СР САД отсутствовали. Возможно, это было связано с малым количеством пациентов «over-dipper» и «night-peaker».

Средние значения СКФ при с разным СР ДАД представлены в таблице 5.

Таблица 5

Средние значения СКФ у больных с разными вариантами СР ДАД

Показатель	СР ДАД			
	«dipper» n=10	«non-dipper» n=11	«over-dipper» n=21	«night-peaker» n=1
Общая СКФ	131±32,4*	105,4±26,9*	145,5±52,0	245

Примечание: * – $p < 0,02$ при сравнении с группой «non-dipper».

При сравнении средних значений СКФ имели место достоверные отличия между группами «non-dipper» и «dipper» ($p < 0,02$). У боль-

ных «non-dipper» по ДАД наблюдалось достоверное снижение СКФ, хотя и в пределах нормальных значений. Согласно современным представлениям о патогенезе гипертонического нефросклероза первоначально возникает клубочковая гиперфилтрация, которая затем последовательно сменяется «нормальной» СКФ и гипофилтрацией [1,3]. Возможно, обнаруженные изменения свидетельствуют о раннем ремоделировании сосудов почек при нарушении СР ДАД, т.к. при таких же нарушениях СР САД у больных была диагностирована клубочковая гиперфилтрация.

Некоторые исследователи считают, что к «истинным» «non-dipper» следует относить пациентов с нарушенным СР одновременно САД и ДАД [2,4]. В связи с этим было проанализировано влияние недостаточного ночного снижения САД и ДАД на функцию почек (таблица 6). У всех пациентов «non-dipper» по ДАД также наблюдалось недостаточное ночное снижение САД.

Были обнаружены достоверные различия между средними значениями СКФ у больных с изолированным недостаточным снижением САД и одновременным недостаточным снижением САД и ДАД. У пациентов с нарушением СР САД наблюдалась клубочковая гиперфилтрация, а при присоединении изменений СР ДАД были выявлены более низкие средние значения СКФ, что, вероятно, отражает ускорение прогрессирования гипертонического нефросклероза.

Таблица 6

Средние значения общей СКФ у больных «non-dipper».

Показатель	«non-dipper» САД	«non-dipper» САД и ДАД
Общая СКФ	149,3±57,2*	106,9±26,9*

Примечание: * - $p = 0,038$

Заключение

Таким образом, только СМАД позволило определить транзиторный или стабильный характер повышения АД у молодых мужчин с АГ. При стабильной АГ была обнаружена достоверно более выраженная клубочковая гиперфилтрация, что указывает на поражение почек как органа-мишени. СМАД позволило выявить значительную группу больных «non-dipper» среди молодых мужчин с АГ: у 60% пациентов – только САД, а у 24% – одновременно по

САД и по ДАД, и изучить влияние нарушений СР АД на функцию почек, что ранее не учитывалось при оценке особенностей АГ у молодых пациентов.

Настоящее исследование подтвердило, что определение СР АД и его нару-

шений необходимо включать в комплекс обязательных характеристик СМАД и для определения риска развития ПОМ, в частности почек и сердечно-сосудистых осложнений уже у молодых больных эссенциальной АГ.

Литература

1. Алешин С. Метаболический синдром X: состояние высокого риска. Ортомолекулярная медицина 2003.
2. Белоконов Н.А., Кубергер М.Б. Артериальная гипертензия и гипотензия. Болезни сердца и сосудов у детей. Под ред. Н.А. Белоконова и М.Б. Кубергера. Москва «Медицина» 1987; 2: 136-56.
3. Богданова М.М. Структурно-функциональное состояние крупных артерий и сердца по данным двухмерного импульсного доплер-сканирования у больных артериальной гипертензией в процессе диспансерного наблюдения. Автореф дисс канд мед наук. Москва 1989.
4. Бойцов С.А., Линчак Р.М. Молекулярная организация генов ангиотензин-превращающего фермента и рецепторов 1-го типа ангиотензина II и состояние регионарной гемодинамики при артериальной гипертензии 1-й степени у молодых мужчин. Кардиология 2003; 5: 37-41.
5. Зелвеян Н.А., Ощепкова Е.В., Буниatian М.С. и др. Суточный ритм артериального давления и состояние органов-мишеней у больных с мягкой и умеренной формами гипертонической болезни. Тер архив 2001; 2: 33-8.
6. Зелвеян П.А., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н. и др. Уровень артериального давления в ночные часы и ранние изменения структуры левого желудочка у больных с мягкой АГ. Тезисы докладов V конгресса «Человек и лекарство». Москва 1998; 79.
7. Кутырина И.М., Михайлов А.А. Почки и артериальная гипертензия. Нефрология (руководство для врачей). Под ред. И.Е. Тареевой. Москва «Медицина» 2000; 164-87.
8. Ледаев М. Я., Королева М. М., Мусатова Ю. А., Моисеева С. Л. Суточное мониторирование артериального давления и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии у подростков. Лечащий врач 2003; 6: 32-3.
9. Шакирова Г.О., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н. и др. Барорецепторный контроль и суточная вариабельность АД у больных с мягкой артериальной гипертензией и гемодинамически незначимым атеросклеротическим поражением сонных артерий. Кардиология 1992; 32: 11-8.
10. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профзаболев укрепл здор 2001; 2: 3-7.
11. Шилов А.М., Мельник М.В., Рыбкина Т.Е., Чубаров М.В. Артериальная гипертензия и метаболический синдром X. РМЖ 2003; 11(21): 1145-9.
12. Bristow J, Honour A, Pickering T, et al. Cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects. Cardiovasc Res 1969; 3: 476-95.
13. Daniels SR, Lipman MJ, Burke MJ, et al. Determinants of retinal vascular abnormalities in children and adolescents with essential hypertension. J Human Hypertens 1993; 7: 223-8.
14. Di Iorio A, Marini E, Lupinetti M, et al. Blood pressure rhythm and prevalence of vascular events in hypertensive subjects. Age Ageing 1999; 28: 23-8.
15. Kaplan NM. Kaplan's clinical hypertension. N.M.Kaplan a.o. 8th ed. Philadelphia. Baltimore. New York. Lippincott Williams&Wilkins 2002; 550
16. Leeuw P, Leeuwen S, Birkenhager W. Effect of sleep on blood pressure and its correlates. Clin Exp Hypertens 1985; 7: 179-86.
17. Mancia G. Clinical use of ambulatory blood pressure. Am J Hypertens 1989; 2: 505-45.
18. Mehta S, Walsh J, Goldberg A, et al. Increasing daytime vascular resistance with progressive hypertension in ambulatory patients. Am Heart J 1987; 113: 1: 156-62.
19. Muiesan M, Pasini G, Salvetti M, et al. Cardiac and vascular structural changes: prevalence and relation to ambulatory pressure in middle-aged general population in Northern Italy: the Vobarno Study. Hypertension 1996; 27: 1046-52.
20. Pierdomenico S, Lapenna D, Guglielmi M, et al. Arterial disease in dipper and nondipper hypertensive patients. Am J Hypertens 1997; 10: 511-8.
21. Sihm I, Schroeder P, Oalkjer C, et al. Absence of nocturnal blood pressure drop in essential hypertension indicates severely increased left ventricular mass and media/lumen ratio of peripheral resistance vessels. J Hypertens 1994; 12(Suppl 3): 125-6.
22. Van de Borne P, Leeman M, Primo G, et al. Reappearance of a normal circadian rhythm of blood pressure after cardiac transplantation. Am J Cardiol 1992; 69: 794-801.

Поступила 02/06-2005

Структура факторов риска и относительная частота распространения патологических изменений у больных артериальной гипертензией различных возрастных групп

А. М. Уринский, Р.А. Кузнецов, Ю.М. Поздняков, С.А. Бойцов¹

¹Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава. Москва, Россия; Московский областной кардиологический центр. Жуковский, Россия

Risk factor structure and relative prevalence of pathological alterations in arterial hypertension patients of various age groups

A.M. Urinsky, R.L. Kuznetsov, Yu.M. Pozdnyakov, S.A. Boytsov¹

¹Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia; Moscow Regional Cardiology Center. Zhukovsky, Russia.

Цель. Изучить структуру факторов риска (ФР) и относительной частоты распространения патологических изменений (ОЧРПИ) у больных артериальной гипертензией (АГ) в различных возрастных группах.

Материал и методы. Проведено исследование 70 пациентов с АГ — группа сравнения и 47 лиц с нормальным артериальным давлением (АД) — контрольная группа; средний возраст пациентов $55,2 \pm 13,67$ и $53,7 \pm 13,45$ лет соответственно. У всех обследуемых оценивались анамнез, ряд гемодинамических, антропометрических и биохимических параметров. Обе группы были разделены по трем возрастным категориям: < 35 лет, 35–55 лет и > 55 лет. На первом этапе сравнивали учетные показатели с группой контроля в каждой возрастной категории. На втором этапе определялась ОЧРПИ параметров в группах сравнения и контрольной.

Результаты. Из общепринятых ФР: в возрасте < 35 лет достоверное влияние на развитие АГ имели наследственная предрасположенность и абдоминальное ожирение (АО); в возрасте 35–55 лет статистически значимым эффектом обладали отягощенная наследственность, АО и высокий уровень общего холестерина (ОХС); в группе больных > 55 лет достоверно влияли на развитие АГ АО и высокое содержание ОХС. Из изучаемых антропометрических параметров, морфологических и функциональных характеристик сердечно-сосудистой системы и биохимических показателей в группе больных АГ < 35 лет все они имели достоверно большую ОЧРПИ по сравнению с лицами с нормальным АД; в возрастном диапазоне 35–55 лет — все, кроме индекса инсулинорезистентности, у больных > 55 лет — все, кроме скорости распространения пульсовой волны и диастолической функции левого желудочка.

Заключение. Из традиционных ФР сердечно-сосудистых осложнений универсальным для всех возрастных категорий ФР развития АГ оказалось только АО. Результаты настоящего исследования нельзя считать окончательными, а расценивать их как предварительные.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы риска, относительная частота распространения патологических изменений показателей.

Aim. To study risk factor (RF) structure and relative prevalence of pathological alterations (RPPA) in arterial hypertension (AH) patients from various age groups.

Material and methods. Main group included 70 AH patients, control group — 47 individuals with normal blood pressure (BP). Mean age was 55.2 ± 13.67 years and 53.7 ± 13.45 , respectively. In all participants, anamnestic, hemodynamic, anthropometric, and biochemical parameters were assessed. Both groups were divided into three age intervals: <35 years; 35–55 years; >55 years. At first, the parameters assessed were compared in each age interval. Then RPPA of these parameters was assessed in main and control groups.

Results. Under age of 35, AH development was significantly influenced by family predisposition (FP) and abdominal obesity (AO); in 35–55 years, it was influenced by FP, AO and high level of total cholesterol (TCH); over 55 years, it was influenced by AO and high TCH level. All anthropometric, morphological, functional, and biochemical parameters studied had greater RPPA in main group than in control group, in patients under 35; in 35–55 year-olds, the tendency was similar, with insulin resistance index as an exception; after 55 years, the exceptions were pulse wave velocity and left ventricular diastolic function.

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: 8 (49644) 1-18-07

Факс: 8 (495) 556-64-71

e-mail: MOKZ@yandex.ru

Conclusion. Among traditional cardiovascular event RF, only AO was a universal AH development RF for all age groups. At the same time, the study results should be regarded as preliminary.

Key words: Arterial hypertension, risk factors, relative prevalence of pathological alterations.

Развитие артериальной гипертензии (АГ) связано со сложным взаимодействием генетических, метаболических, гемодинамических и психосоциальных факторов. Повышение артериального давления (АД) на 35% обусловлено генетическими факторами и на 65% зависит от факторов внешней среды и индивидуальных реакций человека, связанных в т.ч. и с возрастом [10]. Поскольку АГ является мультифакторальным заболеванием [3,5,6], изучение этиологии и патогенеза ее весьма затруднено. С практической точки зрения вероятность развития АГ целесообразно рассматривать через оценку факторов риска (ФР) АГ. Согласно рекомендациям ВНОК [9] по профилактике, диагностике и лечению АГ (пересмотр 2004) к ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. АГ, относятся: возраст — мужчины > 55, женщины > 65 лет; курение; дислипидемии; семейный анамнез ранних ССЗ — у мужчин < 55, у женщин < 65 лет; абдоминальное ожирение (АО); повышенное содержание в крови С-реактивного белка. К дополнительным ФР относятся малоподвижный образ жизни, нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и увеличение концентрации фибриногена в крови.

Создание системы ФР дает практикующему врачу конкретный инструмент действия по предотвращению вероятности развития и уменьшению степени выраженности АГ. Понимание, что гипертоническая болезнь (ГБ) является неоднородным заболеванием, может существенно помочь в плане подбора адекватной терапии с учетом механизма ее развития. Основатель универсальной нейрогенной теории развития ГБ Г.Ф.Ланг [6] писал, что этиология и патогенез ГБ, «вероятно, различны в различных случаях...». Вполне логично предположить, что АГ, развивающаяся в возрасте < 40 лет по механизмам своего происхождения может и должна отличаться от АГ, появившейся в возрасте 50-60 лет. Накопленные к настоящему времени данные позволяют выделить, как минимум, две основные формы: АГ в рамках метаболического синдрома (МС) и АГ пожилых людей.

Взаимосвязь возраста и частоты распространения АГ доказана многочисленными эпидемиологическими исследованиями. Распределение

больных АГ по возрасту иллюстрируют данные [5]: среди мужчин в возрасте 20-29 лет АГ имела место в 9,4% случаев; 30-39 лет — в 18,1%; 40-49 лет — в 35,1%; 50-59 лет — в 45,1%; в возрасте 60-69 лет — в 50,9% случаев. Среди женщин АГ регистрировали в разных возрастных группах со следующей частотой: 20-29 лет — в 3% случаев; 30-39 лет — в 7,5%; 40-49 лет — 20,4%; 50-59 лет — в 45,4%; 60-69 лет — в 57,5% случаев. 77% всех больных АГ имеют возраст > 50 лет [8]. Согласно результатам эпидемиологического исследования ЭПОХА (ЭПидемиологическое Обследование больных Хронической сердечной недостаточностью в реальной практике) распространенность АГ среди женщин > 65 лет составила 83,6%, а среди мужчин > 55 лет — 68,1%. Таким образом, по мере старения человека вероятность развития АГ существенно возрастает, при этом «скачок» частоты распространения АГ приходится на весьма узкий возрастной диапазон 32-35 лет, а затем до ~55 лет продолжается крутой линейный его рост со снижением скорости роста > 55 лет.

Манифестация заболевания у лиц различных возрастных групп обусловлена комбинацией факторов, которые определяют особенности ее клинического течения. Получены данные [2,3], что в возрасте < 35 лет это генетические факторы и гиперсимпатикотония, часто ассоциированная с неврозом (вегетососудистая дистония); в среднем возрастном диапазоне 35-50 лет — генетические факторы, АО + нарушения углеводного и липидного обменов с развитием МС; в старшем возрастном диапазоне > 50 лет — процессы ремоделирования сосудов (сниженная эластичность крупных артерий, высокое периферическое сопротивление сосудов), нарушения липидного и углеводного обменов, снижение функциональной способности почек, связанное с возрастом и сопутствующей патологией [2,3].

Целью настоящего исследования было изучение структуры ФР и относительной частоты распространения патологических изменений у больных АГ в различных возрастных категориях.

Материал и методы

В исследование были включены 70 больных АГ — 24 мужчины (34,3%), 46 женщин (65,7%) и 47 лиц с

нормальным АД — 18 мужчин (38,3%), 29 женщин (61,7%). Из больных АГ в зависимости от возраста: < 35 лет; 35–55 лет; > 55 лет, были сформированы три группы сравнения, а из нормотоников по такому же принципу три группы контроля. Средний возраст пациентов составил $55,2 \pm 13,67$ лет в группе сравнения и $53,7 \pm 13,45$ лет в контрольной группе. У 28 обследованных (40%) в группе сравнения и 18 (38,3%) в группе контроля была диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС), из них 12 (17,1%) и 4 (8,5%) пациента, соответственно, перенесли инфаркт миокарда. Сахарным диабетом 2 типа (СД-2) в группе сравнения страдали 17 больных (24,3%), в группе контроля 3 (6,4%). В таблице 1 представлена характеристика АД больных в группах сравнения различных возрастных диапазонов.

В работе оценивались следующие показатели: семейный анамнез — заболеваемость родителей пациента с АГ в возрасте < 55 лет у мужчин и < 65 лет у женщин; стадия ГБ и степень АГ в соответствии с рекомендациями ВНОК (пересмотр 2004); индекс массы тела (ИМТ); соотношение окружности талии/окружности бедер (ОТ/ОБ); фракция выброса (ФВ) по Техольцу, диастолическая функция ЛЖ (IVRT) и индекс массы миокарда (ИММ) по данным эхокардиографии, выполненной на ультразвуковом аппарате IDEA AU 4 (Италия, «Esoute Biomedica»); индекс нагрузки (ИН) систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) оценивался по результатам суточного мониторирования АД (СМАД) с помощью регистратора фирмы Schiller; толщина комплекса интима/медиа (ТИМ) измерялась методом дуплексного сканирования сонных артерий; скорость распространения пульсовой волны (СПВ) по мышечным сосудам — по данным компьютерной осциллографии параметров АД; определялись также уровень общего холестерина (ОХС), базальной гликемии, инсулинемии, индекс инсулинорезистентности (ИИР) по критерию Нота — инсулин натощак (мЕд/мл) • глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью компьютерной статистической программы SPSS 11.0. Использовали *t* критерий Стьюдента при сравнении непрерывных переменных; для сравнения признаков, вид распределения которых отличался от нормального, использовали критерий U Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Полученные результаты были распределены на три группы: анамнестические данные, гемодинамические параметры, а также некоторые антропометрические и биохимические показатели. Избранные антропометрические

показатели позволяли судить о наличии или отсутствии АО, а биохимические — о состоянии углеводного и жирового обменов.

При анализе результатов оказалось, что частота курения в исследуемых группах достоверно уменьшалась с возрастом. Это нашло подтверждение в работе [4], согласно которой наибольшая частота регулярного курения в популяции мужчин встречается в молодом возрасте 18–34 лет — 59%, в возрасте 65–74 — 31,6%. При сравнении основной и контрольной групп в каждой возрастной категории статистически значимых различий не наблюдалось. Частота семейного анамнеза ранних ССЗ в возрасте < 35 лет и 35–55 лет в основной группе и группе контроля имела статистически значимые различия, тогда как в старшем возрастном диапазоне различия были незначимыми. Это можно объяснить снижением роли наследственности в развитии АГ > 55 лет (таблица 2).

Во всех возрастных диапазонах статистически значимыми были различия в группах сравнения и контроля по средним показателям следующих параметров: ИН САД, ИН ДАД, ИММ ЛЖ, ТИМ, диастолическая функция и СПВ. Следует отметить, что все показатели, характеризующие процессы ремоделирования сосудов и миокарда (ИММ ЛЖ, IVRT, ТИМ и СПВ) имели статистически значимые различия между группами в разных возрастных интервалах (таблица 3). Этот факт можно объяснить, с одной стороны прогрессированием структурных изменений в сосудистой стенке и миокарде у больных АГ, а с другой, развитием с возрастом других заболеваний, приводящих к гипертрофии миокарда, комплекса интима-медиа и увеличению жесткости сосудов (атеросклероз, СД и др.), а также возрастной склеродегенерацией стенок сосудов. Это подтверждается наблюдениями ряда авторов [7], согласно которым ТИМ у пациентов с АГ статистически достоверно зависела от возраста: у больных в возрасте < 40 лет она составила

Таблица 1

АД у больных АГ в различных возрастных диапазонах.

АД	Возрастные группы			Всего n=70
	< 35 лет (I) n=12	35–55 лет (II) n=24	> 55 лет (III) n=34	
	1	2	3	
140/90–159/99	8 (11,4 %)	3 (4,3 %)*	9 (12,9 %)*	20 (28,6 %)
160/100 – 179/109	3 (4,3 %)	12 (17,1 %)	14 (20 %)	29 (41,4 %)
≥ 180/110	1 (1,4 %)	9 (12,9 %)	11 (15,7 %)	21 (30 %)
Всего	12 (17,1 %)	24 (34,3 %)	34 (48,6 %)	70

Примечание: $p_{1-2}; p_{1-5} < 0,05$; $*p_{2-3} < 0,05$.

Таблица 2

Сравнительная характеристика отобранных анамнестических данных у пациентов групп больных АГ и контрольной группы в различных возрастных диапазонах

	Возрастные диапазоны						Статистическая значимость различий в группах: 1-2,3,5; 2-4,6; 3-4,5; 5-6; 4-6.
	< 35 лет		35-55 лет		> 55 лет		
Показатели	Группа сравнения (1) n=12	Группа контроля (2) n=10	Группа сравнения (3) n=24	Группа контроля (4) n=15	Группа сравнения (5) n=34	Группа контроля (6) n=22	
Возраст, лет	25,0± 8,9	25,2± 8,8	45,7± 5,1	44,8± 6,4	67,6± 6,7	65,9± 9,2	1-2; 3-4; 5-6
Курение, %	33,3	30,0	29,2	26,7	20,6	18,2	p > 0,05 1-3,5; 2-4,6; 3-5; 4-6 p < 0,05 .
Семейная предрасположенность к АГ, %	75,0	30,0	66,7	33,3	52,9	50,0	1-2,3,5; 3-4,5; 2-4,6; 4-6 p < 0,01 . 5-6 p > 0,05

0,98±0,23 мм; 40-60 — 1,09±0,17 мм; у пациентов > 60 лет — 1,18±0,14 мм. Ассоциация возраста и гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) проиллюстрирована в результатах Фремингемского исследования: у лиц < 30 лет ГЛЖ встречалась у 6%, а в возрасте > 70 лет — у 43%.

В таблице 4 представлены средние значения избранных антропометрических и биохимических показателей. Средние значения уровня гликемии и ОТ/ОБ статистически значимо различались во всех возрастных диапазонах, а ИМТ — в возрасте < 35 лет и 35-55 лет, что подтверждает роль метаболических факторов в развитии АГ в этих возрастных категориях. Содержание ОХС имело статистически значимые различия в двух старших возрастных группах. Однако результаты сравнения других биохимических показателей оказались неоднозначными: уровень базальной инсулинемии достоверно отличался только в старшей возрастной группе, ИИР — в группе пациентов < 35 лет и > 55 лет. Вероятно, такие разнородные результаты можно объяснить, во-первых, неравномерным распределением пациентов, страдающих СД в основной группе: 3 больных (25%) в возрасте < 35 лет, 3 (12,5%) — 35-55 лет и 11 (32,4%) — в старшей возрастной группе, во-вторых, если в первой возрастной группе пациенты с СД (согласно медицинской документации) ограничивались гипогликемической диетой, то во второй группе все 3 пациента принимали метформин, что могло компенсировать имеющиеся метаболические нарушения.

На втором этапе была предпринята попытка, оценить относительную частоту

распространения патологических изменений (ОЧРПИ) тех или иных параметров у больных АГ в сравнении с контрольной группой в соответствующих возрастных интервалах. Для тех параметров, которые согласно национальным рекомендациям по АГ, относятся к категории ФР развития АГ, ОЧРПИ расценивалась как показатель относительного риска (ОР) формирования АГ в исследуемых возрастных группах, для чего была использована формула расчета ОР:

$$ОЧРПИ \text{ и } ОР = (a+0,5) \cdot (d+0,5) / (b+0,5) \cdot (c+0,5),$$

где а — число больных с наличием и b — с отсутствием патологических изменений или данного ФР среди больных, с и d — число здоровых с наличием и отсутствием данных патологических изменений или ФР соответственно; параметр 0,5 в этой формуле используется как поправка на малочисленность выборки (таблицы 5-8).

Отягощенная наследственность по ГБ, оказывая большое влияние на развитие АГ в первых двух группах, заметно снижает его в возрасте > 55 лет. ОР курения был небольшим и не имел статистически значимых различий в группах. ОР повышенного значения ОТ/ОБ оказывал статистически значимый эффект на развитие АГ во всех возрастных группах, уменьшая влияние с возрастом; ОР высокого содержания ОХС имел статистически значимое влияние на развитие АГ в двух старших возрастных категориях.

Следует отметить, что прогностическая роль ФР определялась для общей массы гипертоников без учета фактора возраста, что требует дальнейшего уточнения их значимости в различных возрастных диапазонах. Факт отсутствия влияния курения на развития АГ во всех группах

Таблица 3

Сравнительная характеристика гемодинамических параметров у пациентов двух групп в различных возрастных диапазонах

Показатели	Возрастные диапазоны						Статистическая значимость различий в группах: 1-2,3,5; 2-4,6; 3-4,5; 5-6; 4-6.
	< 35 лет		35-55 лет		> 55 лет		
	Группа сравнения (1) n=12	Группа контроля (2) n=10	Группа сравнения(3) n=24	Группа контроля (4) n=15	Группа сравнения (5) n=34	Группа контроля (6) n=22	
Возраст, лет	25,0± 8,9	25,2± 8,8	45,7± 5,1	44,8± 6,4	67,6± 6,7	65,9± 9,2	
САД ср. сут.	141,4± 7,2	123,2± 5,7	135,7± 6,3	122,5± 7,6	149,0± 8,2	128± 8,9	2-4,6; 4-6 p>0,05 1-2,3,5; 3-4,5; 5-6; p<0,01 .
ДАД ср. сут.	85,0±4,2	71±5,9	83,8± 5,3	70,2±5,6	85,1±5,4	72,7±6,9	2-4,6; 4-6 p>0,05 1-2,3,5; 3-4,5; 5-6; p<0,01 .
ИН САД, %	65,6± 39,0	12,4±8,4	57,8± 29,0	14,5±9,6	69,2± 27,2	16,9±11,5	1-3,5; 3-5; 2-4,6; 4-6 p>0,05 1-2; 3-4; 5-6 p<0,01 .
ИН ДАД, %	62,5± 44,4	10,6±9,6	52,9± 29,6	10,5±5,8	63,6±25,7	9,5±7,8	1-3,5; 3-5; 2-4,6; 4-6 p>0,05 1-2; 3-4; 5-6 p<0,01 .
ИММ ЛЖ, г/м	117,4± 16,2	100,1±5,5	122,1± 28,2	104,3± 11,6	119,9± 10,3	108,3±8,8	1-3,5; 3-5; 2-4,6; 4-6 p<0,05 1-2; 3-4; 5-6 p<0,01 .
IVRT, мс	82,8± 24,9	74,8±14,8	101,4± 18,1	86,7±18,6	113,2±20,5	104,6± 16,8	1-2; 2-4 p<0,05 . 1-3,5; 2-6; 3-4,5; 5-6; 4-6 p<0,01 .
ФВ, %	75,3± 5,9	77,5± 6,7	68,8± 4,8	69,3± 5,2	61,5± 5,9	63,3± 5,1	1-2,3; 2-4; 3-4; 5-6 p>0,05 1-5; 3-5; 2-6; 4-6 p<0,05
ТИМ, мм	0,99±0,23	0,82±0,07	1,11±0,41	0,88±0,22	1,19±0,25	1,09±0,42	1-3,5; 3-5; 2-4,6; 4-6 p<0,05 1-2; 3-4; 5-6 p<0,01 .
СПВ, см/сек.	855,6± 175,3	779,3± 102,4	906,8± 117,3	803,8± 101,4	1017,4± 98,7	885,3± 97,3	1-2,3; 3-5; 2-4,6; 4-6 p<0,05 1-5; 3-4; 5-6 p<0,01 .

возможно обусловлен небольшой выборкой и, по всей видимости, требует изучения.

ОЧР избыточной МТ и гипергликемии были достоверно выше у больных АГ в сравнении с нормотониками во всех возрастных интервалах, однако эти показатели последовательно уменьшались по мере увеличения возраста. ОЧР ИР, оцениваемая по индексу Ното, согласно полученным результатам была высокодостоверна больше в группе больных АГ < 35 лет, а в двух более старших группах этот показатель заметно

снижался. В средней возрастной группе вообще не обнаружено достоверных различий в частоте влияния этого признака в сравнении с нормотониками. У больных АГ > 55 лет ОЧР этого параметра была опять достоверной. Однако следует принимать во внимание, что в младшей возрастной группе пациентов с СД-2 было 25%, в средней только 12,5%, в старшей 32,4%. В связи с этим, оценка ОЧР ИР требует дополнительных исследований, формируя группы с учетом степени развития этого патофизиологического

Таблица 4

Сравнительная характеристика избранных антропометрических и биохимических параметров у пациентов двух групп в различных возрастных диапазонах

Показатели	Возрастные диапазоны						Статистическая значимость различий в группах: 1-2,3,5; 2-4,6; 3-4,5; 5-6; 4-6.
	< 35 лет	35-55 лет		> 55 лет			
	Группа сравнения (1) n=12	Группа контроля (2) n=10	Группа сравнения (3) n=24	Группа контроля (4) n=15	Группа сравнения (5) n=34	Группа контроля (6) n=22	
Возраст, лет	25,0±8,9	25,2±8,8	45,7±5,1	44,8±6,4	67,6±6,7	65,9±9,2	1-3,5; 2-4; 5-6
ИМТ	29,4±5,1	24,8±3,1	28,2±4,7	26,6±3,5	30,2±4,8	28,7±5,1	p>0,05 ; 1-2; 3-4,5; 2-6; 4-6 p<0,05 .
ОТ/ОБ	0,91± 0,18	0,87± 0,09	0,92± 0,10	0,88± 0,16	0,92± 0,09	0,88 ±0,24	1-3,5; 3-5; 2-4,6; 4-6 p>0,05 ; 1-2; 3-4; 5-6 p<0,05 .
ОХС, ммоль/л	4,9±0,32	4,6±1,02	5,6±1,06	5,1±0,96	5,8±1,02	5,2±0,94	1-2; 3-5; 4-6 p>0,05 1-3,5; 2-4,6; 3-4; 5-6 p<0,05
Глюкоза крови, ммоль/л	5,86±2,5	4,31±0,91	4,90±1,9	4,32±1,1	5,12±0,84	4,61±0,83	2-4; 2-6; 4-6 p>0,05
Уровень базальной инсулинемии, мМЕ/мл	14,4±4,9	12,6±4,6	9,6±6,1	10,8±5,3	17,5±7,4	11,2±6,4	1-2,3,5; 3-4,5; 5-6; p<0,05
ИИР Номо	3,75± 0,57	2,41±0,27	2,09±0,77	2,07±0,41	3,98±0,42	2,29±0,24	1-2; 2-4,6; 3-4; 4-6 p>0,05 1-2,3; 3-5; 5-6 p<0,01

процесса. ОЧР высокого уровня ОХС оставалась статистически значимой в двух старших возрастных группах.

При оценке ОЧРПИ показателей ремоделирования миокарда и сосудов — ИММ, СПВ, ТИМ, была получена статистически достоверная тенденция к уменьшению вероятности их выявления по сравнению с группой нормотоников по мере увеличения возраста. Если в младшей и средней возрастных группах все три показателя выявляли достоверно чаще у больных АГ, то в старшей возрастной группе достоверно чаще имело место только увеличение ИММ и ТИМ.

Вероятность присутствия у пациентов с АГ диастолической дисфункции по сравнению с нормотониками снижалась по мере увеличения возраста, становясь в старшей возрастной категории недостоверной.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных АГ в возрасте < 35 лет в качестве ФР АГ могут рассматриваться

наследственная предрасположенность, АО и ИР. Увеличение ММ ЛЖ, ТИМ эластических сосудов, СПВ и диастолическая дисфункция могут служить характерными признаками АГ для этой возрастной категории и в определенной мере, возможно, как ФР ее развития.

У больных АГ средней возрастной группы получены аналогичные данные, за исключением того, что хотя повышенное содержание глюкозы можно рассматривать как ФР, ИИР в сравнении с нормотониками имел патологическое значение не чаще. В этой возрастной группе к ФР может быть отнесен высокий уровень ОХС.

В старшей возрастной группе к традиционным ФР могут быть отнесены только АО и высокий уровень ОХС. Для данной категории больных характерны наличие ИР, ТИМ и ИММЛЖ.

Следует отметить, что из традиционных ФР сердечно-сосудистых осложнений универсальным для всех возрастных категорий ФР развития АГ оказалось только АО. Полученные

Таблица 5

ОЧРПИ и наличия ФР развития ССЗ у больных АГ в возрасте < 35 лет

Показатели	Число обследованных с данными значениями признака в группе сравнения (n=12)	Число обследованных с данными значениями признака в группе контроля (n=10)	ОЧРПИ и ОР	p
<i>Наследственная предрасположенность к АГ.</i>	9	3	5,82	p<0,05
<i>Курение</i>	4	3	1,13	p>0,05
<i>ОТ/ОБ>0,85 для женщин; >0,9 для мужчин</i>	4	1	3,35	p<0,05
<i>ИМТ > 25,0 кг/м²</i>	5	1	4,64	p<0,05
<i>глюкоза крови > 5,5 ммоль/л</i>	2	0	5,00	p<0,05
<i>ИИР > 2,77</i>	7	0	28,63	p<0,05
<i>ОХС > 6,5 ммоль/л</i>	2	1	1,5	p>0,05
<i>ТИМ > 0,9 мм</i>	3	0	7,70	p<0,05
<i>СПВ > 800 см/сек</i>	5	1	4,64	p<0,05
<i>ИММЛЖ > 115 г/м² для жен; > 120 г/м² для муж.</i>	3	0	7,70	p<0,05
<i>IVRT > 75 мс</i>	5	1	3,32	p<0,05

Примечание: В данной таблице и далее показатели, являющиеся основными ФР развития ССЗ и осложнений, выделены курсивом. Согласно национальным рекомендациям по АГ в качестве ФР – критерия АО предлагается величина ОТ. В настоящей работе, учитывая прямой характер зависимости, использовался показатель ОТ/ОБ.

Таблица 6

ОЧРПИ и наличия ФР развития ССЗ и осложнений у больных АГ в возрасте 35-55 лет

Показатели	Число обследованных с данными значениями признака в группе сравнения (n=24)	Число обследованных с данными значениями признака в группе контроля (n=15)	ОЧРПИ и ОР	p
<i>Наследственная предрасположенность к АГ.</i>	16	5	3,71	p<0,05
<i>Курение</i>	7	4	1,09	p>0,05
<i>ОТ/ОБ > 0,85 для жен; > 0,9 для муж.</i>	12	5	1,91	p<0,05
<i>ИМТ > 25,0 кг/м²</i>	18	8	2,51	p<0,05
<i>глюкоза крови > 5,5 ммоль/л</i>	6	1	3,39	p<0,05
<i>ИИР > 2,77</i>	2	0	3,40	p>0,05
<i>ОХС > 6,5 ммоль/л</i>	10	3	2,59	p<0,05
<i>ТИМ > 0,9 мм</i>	18	6	4,16	p<0,05
<i>СПВ > 800 см/сек</i>	20	8	4,02	p<0,05
<i>ИММ > 115 г/м² для жен; > 120 г/м² для муж.</i>	19	5	5,73	p<0,05
<i>IVRT > 75 мс</i>	17	6	3,41	p<0,05

результаты в определенной мере противоречат более ранним данным о структуре патогенетических механизмов развития АГ в различных возрастных группах [3]. Возможно, это связано с тем, что в ранее проведенном исследовании оценивались другие параметры; в них в частности не были включены такие показатели, как ИР и АО. Настоящее исследование тоже нельзя считать окончательным, а расценивать как предварительное.

Заключение

Из изучаемых ФР ССЗ и их осложнений в группе больных АГ < 35 лет достоверное влия-

ние на развитие АГ имели наследственная предрасположенность и АО. В возрасте 35-55 лет статистически значимый эффект на развитие АГ оказывали отягощенная наследственность, АО и уровень ОХС. В младшей группе значимость первых двух факторов была достоверно выше. У больных > 55 лет достоверное влияние на развитие АГ имели АО и содержание ОХС с вероятностью примерно равной для больных 35-55 лет Курение как ФР не влиял на вероятность развития АГ во всех возрастных категориях.

Из изучаемых антропометрических параметров, морфологических и функциональных

Таблица 7

ОЧРПИ и наличия ФР развития ССЗ у больных АГ в возрасте > 55 лет

Показатели	Число обследованных с данными значениями признака в группе сравнения (n=34)	Число обследованных с данными значениями признака в группе контроля (n=22)	ОЧРПИ и ОР	p
<i>Наследственная предрасположенность к АГ.</i>	18	11	1,12	p>0,05
<i>Курение</i>	7	4	1,12	p>0,05
<i>ОТ/ОБ > 0,85 для жен; > 0,9 для муж.</i>	19	9	1,79	p<0,05
<i>ИМТ > 25,0 кг/м²</i>	22	11	1,80	p<0,05
<i>глюкоза крови > 5,5 ммоль/л</i>	9	2	3,05	p<0,05
<i>ИИР > 2,77</i>	17	4	4,11	p<0,05
<i>ОХС > 5,0 ммоль/л</i>	16	5	2,84	p<0,05
<i>ТИМ > 0,9 мм</i>	32	18	3,16	p<0,05
<i>СПВ > 800 см/сек</i>	33	20	2,72	p>0,05
<i>ИММ > 115 г/м² для жен; > 120 г/м² для муж.</i>	26	10	3,71	p<0,05
<i>IVRT > 75 мс</i>	33	20	2,72	p>0,05

Таблица 8

ОЧРПИ и наличия ФР развития АГ у больных в различных возрастных группах

Показатели	До 35 лет (n=12)	35 – 55 лет (n=24)	> 55 лет (n=34)	p 1-2,3 2-3.
<i>Наследственная предрасположенность к АГ</i>	5,82	3,71	1,12	1-2,3; 2-3 p<0,05
<i>Курение</i>	1,13	1,09	1,12	p>0,05
<i>ОТ/ОБ > 0,85 для жен; > 0,9 для муж.</i>	3,35	1,91	1,79	1-2; 1-3 p<0,05; 2-3 p>0,05
<i>ИМТ > 25,0 кг/м²</i>	4,64	2,51	1,80	1-2,3; 2-3 p<0,05
<i>глюкоза крови > 5,5 ммоль/л</i>	5,0	3,39	3,05	1-2; 1-3 p<0,05; 2-3 p>0,05
<i>ИИР > 2,77</i>	28,63	3,40	4,11	1-2; 1-3 p<0,001; 2-3 p>0,05
<i>ОХС > 5,0 ммоль/л</i>	1,5	2,59	2,84	1-2; 1-3 p<0,05; 2-3 p>0,05
<i>ТИМ > 0,9 мм</i>	7,7	4,16	3,16	1-2,3; 2-3 p<0,05
<i>СПВ > 800 см/сек</i>	4,64	4,02	2,72	1-2,3; 2-3 p<0,05
<i>ИММ > 115 г/м² для жен; > 120 г/м² для муж.</i>	7,7	5,73	3,71	1-2,3; 2-3 p<0,05
<i>IVRT > 75 мс</i>	3,32	3,41	2,72	1-3; 2-3 p<0,05 1-2 p>0,05

характеристик сердечно-сосудистой системы и биохимических показателей в группе больных АГ < 35 лет все имели достоверно большую ОЧРПИ этих показателей в сравнении с нормотониками; у больных 35-55 лет — все, кроме ИИР; у больных АГ > 55 лет также все, кроме

СПВ и IVRT. По мере увеличения возраста пациентов с АГ вероятность отличия исследуемых параметров от таковых у нормотоников достоверно снижалась от одной возрастной категории к другой для показателей ИМТ, ТИМ, СПВ, ИММ.

Литература

- Бойцов С.А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии. *Sops med* 2004; 6(5): 315-9.
- Бойцов С.А., Голошапов А.В. Связь основных параметров метаболического сердечно-сосудистого синдрома со степенью нарушения углеводного обмена и выраженностью абдоминального ожирения у мужчин. *Артер гипертен* 2004; 9(2): 47-51.
- Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. Москва 1997; 400 с.
- Калинина А.М., Чазова Л.В., Александров А.А., Иванов В.М. Проблемы курения и здоровье населения. В кн. "Курение или здоровье в России?" Под. Ред. А.К. Демина. Москва 1996; 213-29.
- Кушаковский М. С. Эссенциальная гипертензия. Причины, механизмы, клиника, лечение. Санкт-Петербург 2002; 239 с.
- Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Ленинград 1950; 459 с.
- Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Церебральное кровообращение и артериальное давление. Москва 2004; 7-142.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилак забол укреп здор 2001; 2: 3-7.
- Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Основные положения проекта второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Кардиоваск тер профил* 2004; 4: 90-8.
- Burke V, Gracey MP, Beilin LJ, Milligan RAK. Family history as a predictor of blood pressure in a longitudinal study of Australian children. *J Hypertension* 1998; 16: 269-76

Поступила 31/04-2006

Изучение микроциркуляторных эффектов розувастатина у пациентов с дислипидемией и артериальной гипертонией

Д.В. Небиеридзе, Г.Р. Кулиева, В.А. Выгодин

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

Rosuvastatin microcirculatory effects in patients with dyslipidemia and arterial hypertension

D.V. Nebieridze, G.R. Kulieva, V.A. Vygodin

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

Цель. Оценить динамику микроциркуляции (МЦ) на фоне приема нового статина розувастатина у пациентов с дислипидемией (ДЛП) и артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. В исследовании участвовали 25 пациентов с уровнями общего холестерина (ОХС) > 5,0 ммоль/л и ХС липопротеинов низкой плотности > 3,0 ммоль/л, величиной систолического артериального давления (САД) 140–179 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) 90–109 мм рт.ст. В течение 12 недель пациенты принимали 10 мг розувастатина без коррекции дозы. Состояние МЦ изучалось методом лазерной доплеровской флоуметрии.

Результаты. Положительное влияние розувастатина было отмечено при различных патологических типах МЦ: спастическом и гиперемическом. Об этом свидетельствует динамика показателя МЦ и резерва капиллярного кровотока. Повышение миогенных амплитуд указывает на о снижение периферического сосудистого сопротивления. Другой позитивный сосудистый эффект розувастатина — достоверное снижение САД на 8 мм рт.ст., ДАД на 6 мм рт.ст. В исследовании подтвержден выраженный гиполипидемический эффект препарата.

Заключение. Новый статин — розувастатин обладает не только выраженным гиполипидемическим действием, но и положительными сосудистыми эффектами: улучшает МЦ и снижает АД у больных с ДЛП в сочетании с мягкой и умеренной АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, дислипидемия, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия.

Aim. To assess microcirculation (MC) dynamics during rosuvastatin therapy in patients with dyslipidemia (DL) and mild to moderate arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 25 patients with total cholesterol (TCH) level >5,0 mmol/l, low-density lipoprotein CH (LDL-CH) level > 3,0 mmol/l, systolic blood pressure (SBP) 140–179 mm Hg, and diastolic BP (DBP) 90–109 mm Hg. For 12 weeks, all participants received rosuvastatin, in constant dose of 10 mg/d. MC was assessed by laser Doppler flowmetry.

Results. Rosuvastatin beneficially influenced MC, in various pathological MC types — spastic and hyperemic, according to main MC parameters — MC and capillary blood flow reserve. Regulatory mechanisms' changes (myogenic amplitude increase) pointed to a decrease in peripheral vascular resistance. Another positive vascular effect of rosuvastatin manifested in significant SBP and DBP reduction, by 8 and 6 mm Hg, respectively. Rosuvastatin also demonstrated a substantial lipid-lowering effect.

Conclusion. A new statin, rosuvastatin, demonstrated not only substantial lipid-lowering effect, but also beneficial vascular action: it improved MC and reduced BP in patients with DL and mild to moderate AH.

Key words: Arterial hypertension, dyslipidemia, microcirculation, laser Doppler flowmetry.

Научной основой профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, является концепция факторов риска (ФР). Один из важнейших ФР — дислипотеинемия (ДЛП), при которой повышено содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ) и понижена концентрация ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП). В крупных, эпидемиологических исследованиях была установлена прямая связь между уровнем ХС и смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС) [1,2]. С другой стороны, было показано, что снижение уровня ХС ЛНП уменьшает риск развития ИБС [3,4]. В настоящее время наиболее эффективными и безопасными медикаментозными средствами гиполипидемической терапии являются статины. Статины снижают ХС ЛНП на 20-60%, ТГ — на 10-40%, повышают ХС ЛВП на 5-15% [5]. Длительное применение статинов приводит к значительному уменьшению риска кардио- и цереброваскулярных осложнений [6]. Эффективность статинов доказана не только у больных ИБС, но и у пациентов без нее. В исследовании ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm) доказана эффективность статинов для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и умеренной гиперхолестеринемией [7].

Вместе с тем, статины обладают рядом дополнительных, плейотропных эффектов, к которым относятся способность улучшать эндотелиальную функцию, снижать вязкость крови, противовоспалительное, антигипертензивное действия. Одно из важнейших свойств статинов — улучшение эндотелиальной функции (ЭФ) [8,9]. С улучшением ЭФ на фоне применения статинов связывают их антигипертензивный эффект [10,11].

Дисфункция эндотелия служит причиной нарушения структуры и нормальной функции сосудов микроциркуляторного русла [12]. В связи с этим логично предположить, что статины могли бы оказать благоприятное влияние и на систему микроциркуляции (МЦ), являющуюся основой адекватной перфузии органов и тканей. Поэтому, эффективность статинов целесообразно оценивать с позиции их влияния на МЦ. Известны только единичные зарубежные работы о влиянии статинов на МЦ [13]. В России таких исследований нет.

Розувастатин — новый, оригинальный, синтетический статин. В международном, открытом, сравнительном исследовании MERCURY I (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy) были показаны выраженное гиполипидемическое действие розувастатина в дозе 10 мг по сравнению с другими статинами и сходный с другими статинами профиль безопасности [14]. В экспериментальных исследованиях установлены положительные плейотропные эффекты розувастатина: повышение синтеза оксида азота, антигипертензивное действие и улучшение регионарной гемодинамики у крыс SHR [15]. Влияние розувастатина на МЦ ранее не описано.

Целью исследования стала оценка динамики МЦ на фоне приема розувастатина (Крестор, АстраЗенека, Великобритания) у лиц с ДЛП, а также мягкой и умеренной АГ.

Материал и методы

В открытое, несравнительное исследование были включены 25 пациентов, мужчины и женщины в возрасте 46-75 лет, с уровнем ОХС > 5,0 ммоль/л, ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л, а также систолическим артериальным давлением (САД) = 140-179 мм рт.ст и/или диастолическим (ДАД) = 90-109 мм рт.ст., не лечившиеся ранее гиполипидемическими и антигипертензивными препаратами. Суммарный фатальный сердечно-сосудистый риск включенных пациентов по шкале SCORE составил > 5% [16].

Критериями исключения служили: симптоматическая АГ, повышенная чувствительность к статинам в анамнезе, активные заболевания печени, сахарный диабет (СД), вторичная ДЛП, ИБС, сердечная недостаточность, пороки сердца, бронхиальная астма. Всем пациентам была рекомендована гиполипидемическая диета и лечение Крестором в дозе 10 мг/сут. в течение 12 недель. Доза препарата в ходе исследования не изменялась. В случае гипертонического криза пациентом был рекомендован сублингвальный прием антигипертензивных препаратов. Безопасность назначения статинов контролировалась определением печеночных ферментов: аспарагиновой трансаминазы (АСТ), аланиновой трансаминазы (АЛТ), креатинфосфокиназы (КФК), до и после завершения исследования.

Динамика АД оценивалась по результатам обычного измерения АД и дневникам самоконтроля АД, которые рекомендовали вести всем пациентам.

Влияние Крестора на состояние МЦ изучали до и через 12 недель приема препарата. Исследование проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-01 НПО «Лазма», Россия. ЛДФ является простым и безопасным методом изучения МЦ и оценки ЭФ. Метод позволяет исследовать изменения потока крови в русле МЦ при помощи лазерного излучения, используя эффект Доплера. Метод ЛДФ является объективным, точным и дает воспроизводимые результаты. Обследование проводили в тихом помещении, при температуре 21-24° С.

Исследование начинали с регистрации ЛДФ-граммы покоя, при этом датчик крепился на наружной поверхности предплечья, в точке, расположенной по срединной линии на 4 см выше основания шиловидных отростков. Эта область является зоной Захарьина-Геда. Она бедна артерио-венозными анастомозами, поэтому кровоток в этой области менее подвержен внешним воздействиям по сравнению с областями, богатыми анастомозами. Оценивали показатель МЦ (ПМ), среднеквадратичное отклонение (СКО), механизмы активной и пассивной модуляции кровотока по амплитудам нейрогенных (Н), миогенных (М), дыхательных (Д) и сердечных (С) колебаний [17]. Амплитуда миогенных колебаний отражает состояние тонуса прекапилляров и величину капиллярного кровотока. Повышение амплитуд миогенных колебаний свидетельствует о снижении тонуса прекапиллярных сфинктеров и повышении притока к капиллярам. Снижение этого показателя характеризует повышение тонуса прекапиллярных сфинктеров и возрастание периферического сосудистого сопротивления (ПСС).

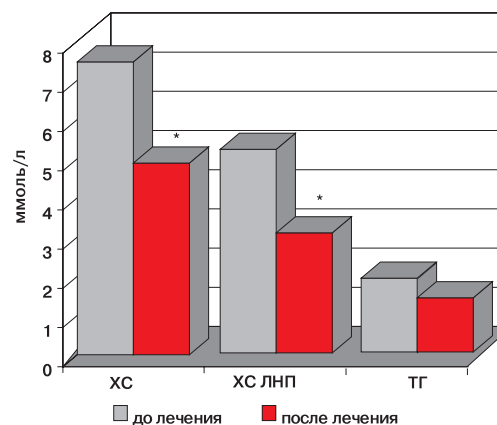
Функциональное состояние русла МЦ исследовали с помощью окклюзионной пробы. В течение 3 минут достигалась ишемия тканей раздуванием манжеты тонометра до 220–250 мм рт.ст., затем воздух быстро выпускали и регистрировали реакцию ПМ на восстановление кровотока.

Важнейшими показателями в оценке МЦ являются ПМ и резерв капиллярного кровотока (РКК). ПМ формируется в результате отражения лазерного сигнала от эритроцитов, движущихся с различной скоростью в артериальном, капиллярном и венозном звеньях русла МЦ. Снижение ПМ происходит при спазме приносящих сосудов, снижении числа функционирующих капилляров и запуске артериального звена МЦ, либо при снижении скорости движения эритроцитов, т.е. при явлениях стаза. Увеличение ПМ происходит при уменьшении тонуса артериол и увеличении кровенаполнения в системе МЦ. ПМ рассчитывается в перфузионных единицах (перф. ед.). РКК рассчитывается по отношению ПМ максимальное/ПМ исходное, выраженному в %. РКК отражает реактивность микрососудов. Снижение РКК наблюдается как при увеличении притока в артериолы и повышении числа функционирующих капилляров, а также и при явлениях стаза и застоя. Увеличение РКК отмечается при спастических явлениях, когда исходно большая часть микрососудов находится в нефункционирующем состоянии, но сохраняет способность к расширению в ответ на стресс. По уровню РКК можно судить о сохранности ЭФ, регулирующей сосудистую реактивность. По ПМ и РКК определяется гемодинамический тип МЦ, который является интегральным показателем в оценке функции системы МЦ. Выделяют нормоциркуляторный, спастический, гиперемический и застойно-стазический типы МЦ.

Статистика и планирование результатов были выполнены на основе стандартных алгоритмов вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ «SAS» (Statistical-Analysis-System, SAS-Institute, USA). Достоверность межгрупповых различий для количественных показателей определялась с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для оценки достоверности динамики показателей за время лечения применяли t-критерий Стьюдента для парных измерений. Различия между частотными показателями (в %) оценивались с помощью специальной модификации t-критерия Стьюдента с использованием преобразования Фишера.

Результаты

На фоне лечения Крестором отмечалось выраженное снижение содержания ОХС, ХС ЛНП, ТГ. Средний уровень ОХС до лечения — $7,47 \pm 0,4$ ммоль/л, после — $4,89 \pm 0,3$ ммоль/л; ХС ЛНП до лечения — $5,19 \pm 0,2$ ммоль/л, после — $3,06 \pm 0,2$ ммоль/л; ТГ до лечения — $1,8 \pm 0,4$ ммоль/л, после — $1,21 \pm 0,3$ ммоль/л. (рисунок 1). Таким образом, снижение уровня ОХС составило $-35 \pm 3,2\%$ ($p < 0,001$), ХС ЛНП — $43 \pm 4,8\%$ ($p < 0,001$), ТГ — $21 \pm 6,2\%$ ($p < 0,01$).



Примечание: $p < 0,001$.

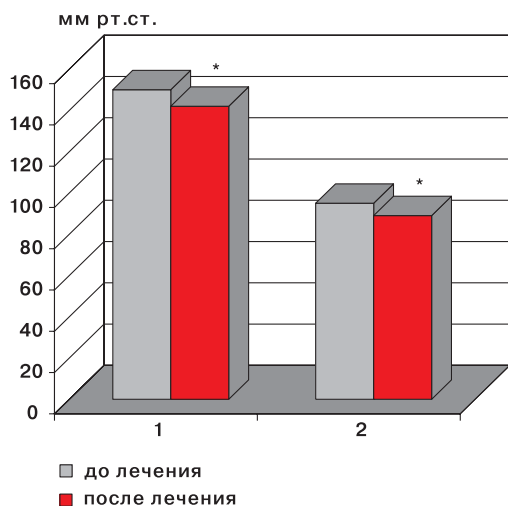
Рис. 1 Динамика показателей липидного спектра на фоне 12-недельного лечения Крестором.

На фоне 12-недельного приема Крестора понизились средние уровни и САД и ДАД: САД до лечения — $150 \pm 2,1$ мм рт.ст., после — $142 \pm 2,0$ мм рт.ст. ($p < 0,001$); ДАД — $95 \pm 1,5$ мм рт.ст. до лечения и — $89 \pm 1,4$ мм рт.ст. после ($p < 0,001$). Таким образом, снижение САД составило 8 мм рт.ст., а ДАД — 6 мм рт.ст. (рисунок 2).

При анализе состояния МЦ установлено, что 12 (48%) пациентов имели спастический тип, 8 (32%) — гиперемический тип МЦ, и у 5 (20%) больных — нормальный тип МЦ.

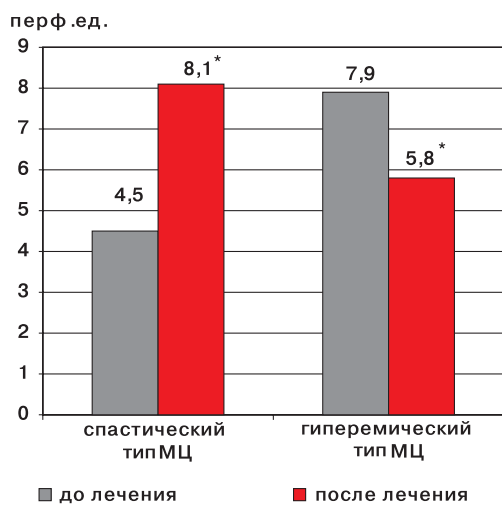
В группе пациентов со спастическим типом МЦ после 12 недель гипوليцидемической терапии выражено повысился ПМ: до лечения — $4,5 \pm 0,4$ перф.ед., после — $8,1 \pm 1,1$ перф.ед., $p < 0,05$. (рисунок 3). Это свидетельствует об улучшении притока крови в системе МЦ. Это подтверждает динамика другого важного показателя — амплитуды пульсовых колебаний (АПК): до лечения — $0,27 \pm 0,04$ перф.ед. и после — $0,44 \pm 0,04$ перф.ед. Отмечалось повышение амплитуды миогенных колебаний: до лечения — $0,218 \pm 0,02$ перф.ед., после — $0,367 \pm 0,021$

перф.ед., что составило $83,63\% \pm 35,265\%$. По результатам окклюзионной пробы снизился исходно повышенный РКК с $357\% \pm 39,8\%$ до $229\% \pm 22,6\%$, что составило $33\% \pm 4,6\%$ ($p < 0,001$) (рисунок 4). Эти изменения свидетельствуют об уменьшении спастических явлений, повышении числа функционирующих капилляров и улучшении перфузии тканей.



Примечание: $p < 0,001$.

Рис. 2 Динамика САД (1) и ДАД (2) на фоне 12-недельного лечения Крестором.

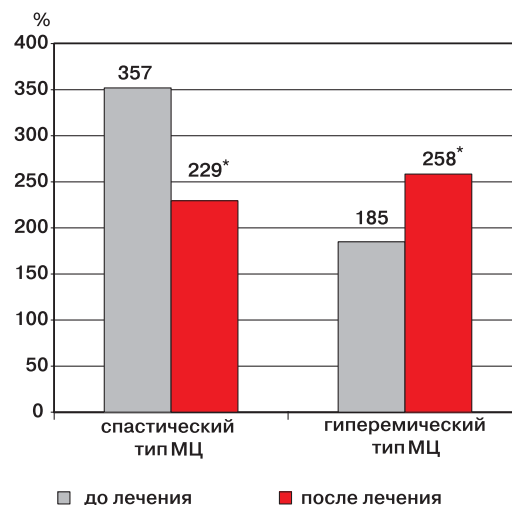


Примечание: $p < 0,05$.

Рис. 3 Динамика ПМ на фоне лечения Крестором.

У пациентов с гиперемическим типом МЦ на фоне приема Крестора снизился ПМ с $7,97 \pm 1,2$ перф.ед. до $5,8 \pm 0,6$ перф.ед. (рисунок 3); также уменьшились исходно повышенные АПК от $0,58 \pm 0,13$ до $0,29 \pm 0,05$ перф.ед. Амплитуда миогенных колебаний возросла от $0,205 \pm 0,028$ до $0,305 \pm 0,026$ перф.ед. после лечения, на $0,1 \pm 0,043$ ($p < 0,1$). Снижение ПМ и

АПК можно расценивать как положительное явление, поскольку оно свидетельствует об уменьшении явлений гиперемии. В этой группе больных отмечалось увеличение исходно сниженного РКК от $185\% \pm 19,02\%$ до $258\% \pm 30,2\%$, что составило $40\% \pm 7,6\%$ ($p < 0,01$) (рисунок 4). Это может быть связано с уменьшением избыточного кровенаполнения в артериолярном звене русла МЦ.



Примечание: $p < 0,001$.

Рис. 4 Динамика РКК на фоне лечения Крестором.

Возрастание амплитуды миогенных колебаний у всех пациентов, участвующих в исследовании от $0,2271 \pm 0,029$ до $0,3306 \pm 0,053$ перф.ед., что составило $63,36\% \pm 23,24\%$ ($p < 0,05$), после лечения Крестором, свидетельствует о снижении ПСС и повышении кровотока в капиллярах.

Состояние пациентов в течение всего периода исследования оставалось стабильным, побочные эффекты отсутствовали, биохимические параметры безопасности – без изменений.

Обсуждение

Исследование подтвердило высокую гиполипидемическую эффективность Крестора.

На фоне 12-недельного приема Крестора у пациентов ДЛП и мягкой или умеренной АГ достоверно снизились САД и ДАД. Аналогичные результаты относительно антигипертензивного эффекта статинов получены в ряде международных и отечественных исследований [10,18]. В экспериментальных работах этот эффект подтвержден и для Крестора [15].

Изучение динамики МЦ на фоне лечения Крестором показало, что действие препарата

зависит от типа МЦ. При спастическом типе на фоне лечения Крестором происходит увеличение кровотока, о чем свидетельствует прирост ПМ. Подтверждением тому же служит снижение РКК в результате увеличения числа функционирующих капилляров. При гиперемическом типе МЦ происходит уменьшение притока крови, что отражено в снижении ПМ. У этих же пациентов увеличивается РКК, что играет положительную роль, поскольку происходит разгрузка переполненного прекапиллярного звена. При обоих типах МЦ отмечалось снижение ПСС, о чем свидетельствует повышение миогенных амплитуд. В результате увеличивался приток крови к капил-

лярам, улучшалась перфузия органов и тканей.

Таким образом, на фоне лечения Крестором у пациентов с ДЛП и мягкой и умеренной АГ происходят положительные сдвиги в системе МЦ. Настоящее исследование продемонстрировало не только выраженный гипополипидемический эффект Крестора, но и дополнительные положительные сосудистые эффекты – снижение АД и улучшение в системе МЦ. Указанные сосудистые эффекты Крестора могут благоприятно повлиять на эффективность предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. Данное предположение необходимо проверить результатами крупномасштабных исследований.

Литература

1. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Arch Intern Med 1992; 152: 1490-500.
2. Abbot RD, Wilson PW, Kannel WB, et al. High density lipoprotein total cholesterol screening and myocardial infarction. The Framingham Study. Arteriosclerosis 1988; 8: 207-11.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. Lancet 1994; 344: 1383-9.
4. Faergeman O. Evolution of statin therapy an ongoing story. Eur Heart Suppl 2004; 6(Suppl A): A3-7.
5. Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. ВНОК. Москва 2004.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
7. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average and lower- than average cholesterol concentrations, in the Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149-58.
8. Аронов Д.М. Плеотропные эффекты статинов. РМЖ 2001; 9(13-14): 578.
9. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. Circulation 1999; 99(25): 3227-33.
10. Glorioso N, Troffa C, Filigheddu F, et al. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. Hypertension 1999; 34: 1281-6.
11. Judd RL. Future Trends in the Pharmacologic Treatment of Hypertension. Auburn University, Graduate Program in Biomedical Sciences, Department of Anatomy, Physiology and Pharmacology 2001.
12. Микроциркуляция в кардиологии. Под редакцией В.И. Маколкина. Москва «Визарт» 2004.
13. Binggeli CMD, Spieker LY, Corti K, Noll G. Statins Enhance Postischemic Hyperemia in the Skin Circulation of Hypercholesterolemic Patients. JACC 2003; 42: 71-7.
14. Schuster H, Barter PJ, Stender S, et al. Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy I study group Effects of switching statins on achievement of lipid goals Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. Am J Card 2004; 147: 705-13.
15. Susic P, Varagic O, Slama M. Beneficial pleiotropic vascular effects of rosuvastatin in two hypertensive models. JACC 2003; 1091-7.
16. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: SCORE Project. Eur Heart J 2003; 24: 987-1003.
17. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Под редакцией А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. Рук-во для врачей. Медицина 2005.
18. Небиеридзе Д.В., Тваладзе И.А., Выгодин В.А., и др. Изучение гипотензивного эффекта правастатина у больных мягкой артериальной гипертонией и гиперхолестеринемией. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 22-6.

Поступила 17/04-2006

Эффективность и переносимость антагонистов кальция у мужчин и женщин с артериальной гипертензией

А.Е. Брагина, И.Г. Фомина, В.В. Матвеев

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

Calcium antagonist effectiveness and tolerability in hypertensive men and women

A.E. Bragina, I.G. Fomina, V.V. Matveev

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

Цель. Сравнить эффективность и переносимость антагонистов кальция (АК) дигидропиридинового ряда первого и второго поколений: нифедипина с немедленным высвобождением (Нифедипин с НВ) и нифедипина пролонгированного действия (Нифекард XL), у больных артериальной гипертензией (АГ)

Материал и методы. В рандомизированном, открытом, сравнительном 8-недельном исследовании участвовали 73 мужчины и 74 женщины больных АГ I-II степеней. Средний возраст мужчин – $53,4 \pm 12,9$ лет, женщин – $55,3 \pm 9,3$. Продолжительность АГ $13,8 \pm 9,3$ и $16,3 \pm 9,7$ лет, соответственно. В зависимости от лечения Нифекардом XL в начальной дозе 30 мг/сут. (1 таблетка) или Нифедипином с НВ в дозе 30 мг/сут. (3 таблетки) больные были разделены на две группы. Для оценки антигипертензивного эффекта использовались: стандартный метод измерения артериального давления (АД) и суточное мониторирование АД (СМАД).

Результаты. Через 8 недель терапии достоверно снизились систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) у мужчин и женщин, более выражено на фоне лечения Нифекардом XL; достоверно уменьшилась вариабельность (Var) САД в дневные часы. Обнаружена тенденция к большему росту Var САД у женщин из группы Нифедипина с НВ. Женщины обладали более высокой комплаентностью при приеме Нифекарда XL – $99,8 \pm 7,9\%$ vs $96,4 \pm 6,3\%$ на фоне лечения Нифедипином с НВ. Частота побочных эффектов при лечении Нифекардом XL у мужчин и женщин достоверно не различалась.

Заключение. Высокие показатели комплаентности, сравнительно низкая эффективная доза, а, следовательно, лучшая переносимость, позволяют рекомендовать Нифекард XL для лечения АГ у мужчин и женщин.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, мужчины и женщины, антагонисты кальция первого и второго поколения.

Aim. To compare effectiveness and tolerability of first- and second-generation dihydropyridine calcium antagonists (CA): instant-release nifedipine (Nifedipine IR) and slow-release nifedipine (Nifecard XL), in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. This 8-week randomized, open, comparative trial included 73 men and 74 women with Stage I-II AH; mean age was 53.4 ± 12.9 and 55.3 ± 9.3 years, AH duration – 13.8 ± 9.3 and 16.3 ± 9.7 years, respectively. All participants received either Nifecard XL (initial dose 30 mg/d, 1 tablet), or Nifedipine IR (30 mg/d, 3 tablets). Antihypertensive effect was assessed by office blood pressure (BP) measurement and 24-hour BP monitoring (BMP).

Results. After 8 weeks of treatment, systolic and diastolic BP (SBP, DBP) reduced significantly in males and females, especially in Nifecard XL group. Daytime SBP variability also decreased. SBP variability tended to increase in females receiving Nifedipine IR. Women were more compliant to Nifecard XL therapy than to Nifedipine IR treatment: $99.8 \pm 7.9\%$ vs $96.4 \pm 6.3\%$, respectively. Adverse effect rate was similar in males and females receiving Nifecard XL.

Conclusion. High compliance, relatively low effective dose, low adverse effect rate, and better tolerability allow to recommend Nifecard XL for AH treatment in men and women.

Key words: Arterial hypertension, men and women, first- and second-generation calcium antagonists.

Проблема старения населения актуальна для большинства развитых стран. В США в 1990г в возрасте > 65 лет находилось ~ 4% населения, в то время как к 2030г прогнозируют увеличение этого показателя до 17% [1]. В этой связи предполагают, что ~ 75% своего рабочего времени американские терапевты будут тратить на обслуживание пациентов пожилого возраста [2]. Учитывая то, что соотношение пожилых мужчин и женщин составляет 68/100, немаловажной является проблема особенностей тактики лечения больных женщин пожилого возраста [3].

Проблемам лечения артериальной гипертензии (АГ) и выбора оптимального антигипертензивного препарата у женщин в пожилом возрасте посвящено много работ, в т.ч. ряд крупномасштабных исследований, проведенных в соответствии с требованиями доказательной медицины: MRC (Medical Research Council study), TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study), SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) и др. Ни в одном из них не было выявлено половых различий эффективности и переносимости основных классов антигипертензивных препаратов [4-6].

Данные статистики свидетельствуют о том, что у женщин с АГ в постменопаузе антагонисты кальция (АК) в качестве монотерапии используются в 16% случаев, диуретики — в 14%, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента — в 14%, β -адреноблокаторы — в 9% [7,8]. Подобный выбор антигипертензивной терапии определяется особенностями АГ у этой категории больных, которые проявляются высоким периферическим сопротивлением сосудов (ПСС) и задержкой натрия в организме [9,10], что делает предпочтительным использование препаратов с вазодилатирующими и натрийуретическими свойствами. Высокая распространенность постменопаузального метаболического синдрома [11] диктует необходимость выбора метаболически нейтральных препаратов.

Решение о выборе препарата для лечения АГ должно базироваться не только на патогенетических особенностях АГ, но и на спектре возможных побочных эффектов и переносимости терапии. Результаты исследования TOMHS свидетельствуют о том, что распространенность побочных эффектов антигипертензивных препаратов у женщин в два раза выше, чем у мужчин [5].

Препараты с преимущественно сосудорасширяющими свойствами, в т.ч. АК, особенно дигидропиридинового ряда, могут усугублять приливы [12]; на фоне приема АК у женщин чаще, чем у мужчин, развиваются отеки лодыжек [13].

Целью настоящего исследования явилось сравнение эффективности и переносимости АК дигидропиридинового ряда первого и второго поколений у мужчин и женщин с АГ.

Материал и методы

В рандомизированное, открытое, сравнительное исследование продолжительностью 8 недель были включены 73 мужчины и 74 женщины с эссенциальной АГ I-II степеней по классификации ВОЗ/МОАГ 1999. Средний возраст мужчин $53,4 \pm 12,9$ лет, женщин — $55,3 \pm 9,3$ лет, продолжительность АГ $13,8 \pm 9,3$ и $16,3 \pm 9,7$ лет соответственно, распространенность АГ II степени 50,7% и 50% соответственно. До начала исследования антигипертензивная терапия использовалась у 87,7% мужчин и у 94,6% женщин.

В исследование не были включены больные АГ III степени, симптоматической АГ, ишемической болезнью сердца: стабильной стенокардией IV функционального класса (ФК), нестабильной стенокардией, перенесшие инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, страдающие нарушениями сердечного ритма и проводимости, сердечной недостаточностью III-IV ФК по NYHA, перенесшие инсульт в течение последних 6 месяцев, беременные и кормящие грудью женщины, больные с непереносимостью или аллергическими реакциями на препараты из группы дигидропиридиновых АК, а также пациенты, неготовые к сотрудничеству.

Все больные давали информированное согласие на участие. Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации.

После вводного периода продолжительностью 7-10 дней, в течение которого систематическую антигипертензивную терапию не проводили, больные были распределены на группы, получавшие нифедипин в виде лекарственной формы с постоянным и контролируемым высвобождением активного вещества (Нифекард XL, ЛЕК, Словения) в начальной дозе 30 мг/сут. (1 таблетка) или нифедипин (Нифедипин, Балканфарма, Болгария) в лекарственной форме с немедленным высвобождением (НВ) активного вещества в начальной дозе 30 мг/сут. (3 таблетки). Эффективность препарата оценивалась через 14-16, 28-32 и 42-44 дня после начала терапии путем определения клинического артериального давления (АД) стандартным методом в соответствии с рекомендациями ВОЗ/МОАГ 1999. При отсутствии в эти сроки адекватной реакции на лечение — сохранение АД > 150/90 мм рт.ст. или снижение < 20 мм рт.ст. для систолического АД (САД) и/или < 10 мм рт.ст. для диастолического АД (ДАД) доза препаратов увеличивалась до 60 мг/сут. (в 2 приема в группе Нифекарда XL и в 3 приема в группе Нифедипина с НВ). На протяжении всего исследования другие антигипертензивные препараты не назначались.

Обследование производилось в конце вводного периода до начала приема препарата и через 12 недель

терапии на фоне лечения. Антигипертензивный эффект оценивался с помощью суточного мониторирования АД (СМАД).

Для СМАД использовали аппарат SpaceLabs Inc (США) с последующей компьютерной обработкой данных и оценкой стандартных показателей.

Учитывали побочные эффекты, под которыми подразумевали появление новых или усугубление имевшихся объективных или субъективных симптомов во время активного лечения. Переносимость препаратов также оценивалась пациентами как: отличная, хорошая, удовлетворительная и неудовлетворительная. Анализировали приверженность лечению по формуле $[\text{количество принятых таблеток}/(\text{количество дней лечения} \cdot \text{количество таблеток в сутки}) \cdot 100\%]$.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с помощью программы SPSS 10. Все данные анализировали методом описательной статистики. Результаты представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). Для оценки достоверности различий использовали дисперсионный анализ, непараметрический критерий Вилкоксона и критерий χ^2 . Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Нифекард XL получали 37 мужчин и 38 женщин, Нифедипин с НВ — 36 мужчин и 36 женщин. Исходные характеристики всех четырех групп достоверно не различались и представлены в таблице 1.

Через 8 недель терапии результаты СМАД свидетельствовали о достоверном снижении САД и ДАД во всех четырех группах (таблица 2). Обращало на себя внимание более выраженное снижение САД и ДАД на фоне Нифекарда XL по сравнению с Нифедипином с НВ как у мужчин, так и у женщин. У женщин эти различия были статистически достоверны: степень снижения САД за 8 недель лечения Нифекардом XL была достоверно выше ($p=0,014$), чем в группе Нифедипина с НВ. Были выявлены аналогичные различия динамики ДАД ($p=0,009$).

Динамика показателей variability (Вар) АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) на фоне лечения представлена на рисунках 1 и 2. В группе, принимавшей Нифекард XL, отмечено достоверное уменьшение Вар САД за дневные часы у женщин и мужчин ($p < 0,001$), остальные показатели Вар практически не изменились после 8 недель приема Нифекарда XL. В группе, лечившихся Нифедипином с НВ, у мужчин и женщин наблюдалось достоверное ($p < 0,001$) увеличение Вар САД за дневные часы, остальные показатели Вар в основном увеличились, но статистически недостоверно. Обращало на себя внимание тенденция к более выраженному росту показателей Вар у женщин, принимавших Нифедипин с НВ.

Нифекард XL назначали в более низкой дозе по сравнению с Нифедипином с НВ как мужчинам, так и женщинам: $32,7 \pm 6,9$ мг по сравнению с $35,5 \pm 6,8$ мг ($p=0,085$) и $33,2 \pm 6,3$ мг по сравнению с $36,3 \pm 7$ мг ($p=0,049$) соответственно.

Выявлены характерные для АК побочные эффекты: головная боль, ощущение жара, покраснение лица, реже отеки ног. За время наблюдения побочные эффекты были зарегистрированы у 7 мужчин (18,9%) и 7 женщин (18,4%), принимавших Нифекард XL. У пациентов, использующих Нифедипин с НВ, распространенность побочных эффектов составила: 13,9% ($n=5$) и 33,3% ($n=12$), соответственно. Переносимость исследуемых препаратов по оценке пациентов представлена в таблице 3. Переносимость Нифекарда XL и Нифедипина с НВ у мужчин различалась недостоверно. Переносимость Нифекарда XL женщинами оказалась достоверно лучше, чем Нифедипина с НВ ($p=0,000$, χ^2). Переносимость Нифекарда XL мужчинами и женщинами достоверно не

Таблица 1

Характеристика групп сравнения в исходном состоянии

	Нифекард XL		Нифедипин с НВ	
	мужчины (n=37)	женщины (n=38)	мужчины (n=36)	женщины (n=36)
Возраст	54 ± 13	56 ± 9	53 ± 14	54 ± 11
Продолжительность АГ, г	14 ± 9	16 ± 10	14 ± 10	17 ± 10
АГ II степени, %	51	50	53	53
САД, мм рт.ст.	155 ± 10	155 ± 13	154 ± 9	156 ± 12
ДАД, мм рт.ст.	96 ± 6	98 ± 6	95 ± 5	96 ± 7
ЧСС, уд/мин	72 ± 8	74 ± 7	70 ± 8	74 ± 8

Таблица 2

	Нифекард XL		Нифедипин с НВ	
	мужчины (n=37)	женщины (n=38)	мужчины (n=36)	женщины (n=36)
ΔСАД, мм рт.ст.	-23,9±10,4	-23,6±6,3	-20,7±9,9	-19,3±8,3*
ΔДАД, мм рт.ст.	-15,5±8,3	-17,8±8,4	-12,1±6,9	-12,3±9,1**
ΔЧСС, уд/мин	2,6±6,7	4±8,1	3,6±7,9	3,2±10,4

Примечание: *p<0,05 по сравнению с группой женщин, принимавших Нифекард XL, **p<0,01 по сравнению с группой женщин, принимавших Нифекард XL.

отличалась. Однако отмечено, что мужчины достоверно лучше, чем женщины, переносят лечение Нифедипином с НВ ($p=0,000$, χ^2).

Комплаентность на фоне обоих исследуемых препаратов у мужчин не различалась и составила $99,7\pm1,9\%$ в группе, Нифекарда XL, и $99,5\pm1,7\%$ в группе, получавшей Нифедипина с НВ. У женщин получены достоверно более высокие показатели комплаентности на фоне приема Нифекарда XL, которые составили $99,8\pm7,9\%$ по сравнению с $96,4\pm6,3\%$ на фоне лечения Нифедипином с НВ ($p=0,045$).

Обсуждение

Полученные результаты согласуются с опубликованными ранее данными о сопоставимой антигипертензивной эффективности АК у мужчин и женщин [4-6]. Применение АК, особенно дигидропиридинового ряда, у женщин старших возрастных групп имеет патогенетическое обоснование, поскольку АГ у данной категории больных характеризуется высоким ПСС, задержкой натрия и в большинстве

случаев развивается или прогрессирует на фоне дефицита эндогенных эстрогенов, обладающих свойствами АК [14].

Наиболее распространенные побочные эффекты АК дигидропиридинового ряда связаны с периферической вазодилатацией и компенсаторной активацией симпатической нервной системы (СНС), что усугубляет вегетативный дисбаланс, характерный для женщин в постменопаузе, страдающих АГ. Есть данные о повышении возбудимости гипоталамо-гипофизарных структур и активности СНС [15,16] у данной категории пациентов, сопровождающейся увеличением базального уровня норадреналина в плазме крови и большим приростом его концентрации в ответ на стресс [17].

Однако, эти побочные эффекты наиболее характерны для короткодействующих представителей первого поколения дигидропиридиновых АК [18,19]. В исследовании INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) на фоне лечения Нифедипином-GITS показано изменение

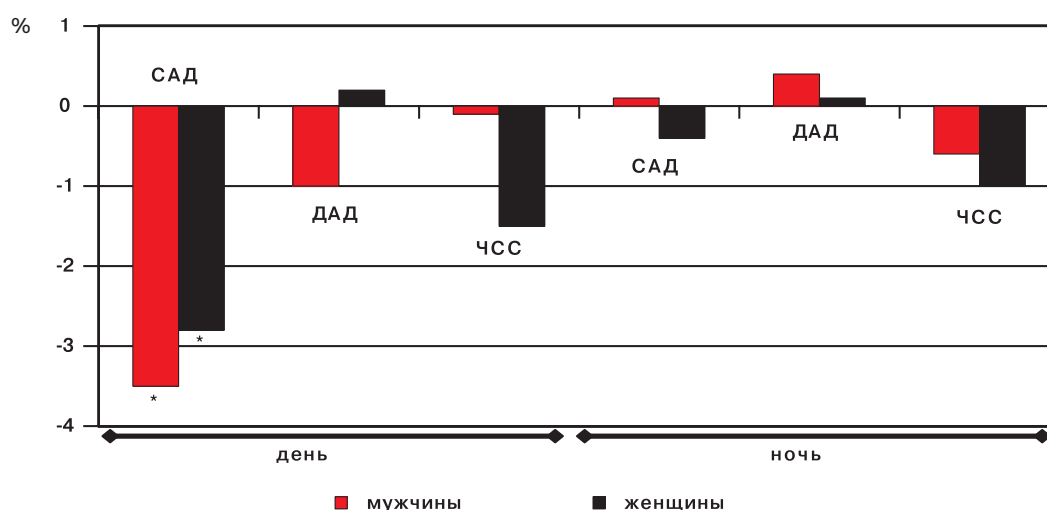


Рис. 1 Динамика Вар САД, ДАД и ЧСС за дневные и ночные часы (% от исходных величин) у мужчин и женщин после 8 недель лечения Нифекардом XL.

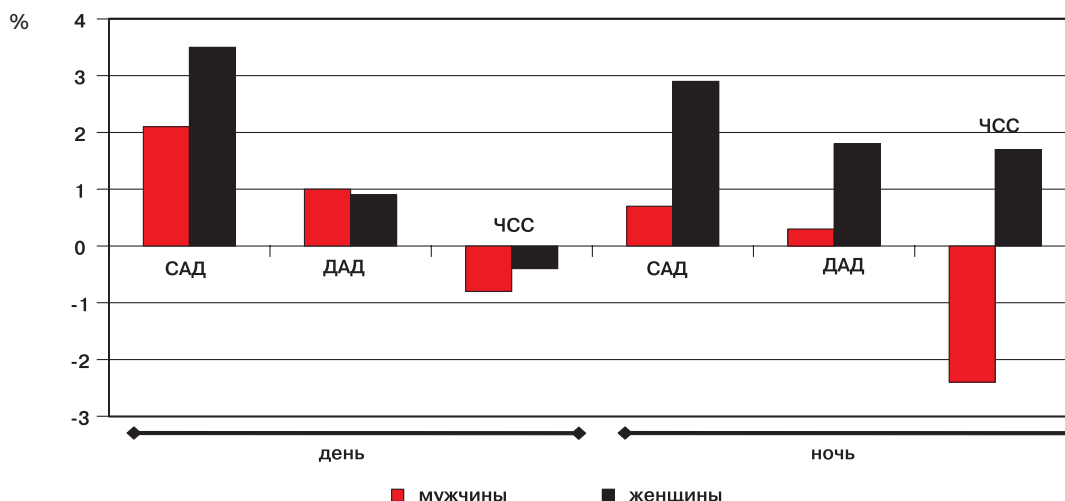


Рис. 2 Динамика Вар САД, ДАД и ЧСС за дневные и ночные часы (% от исходных величин) у мужчин и женщин после 8 недель лечения Нифедипином с НВ

вариабельности сердечного ритма (ВСР) [20], свидетельствующее об уменьшении активности СНС, а также хорошая переносимость препарата и низкая распространенность его побочных эффектов.

В настоящем исследовании обращало на себя внимание повышение Вар АД на фоне Нифедипина с НВ, в то время как у пациентов, принимавших Нифекард XL, Вар АД либо не изменялась, либо уменьшалась. Вар АД является важным фактором, зависящим от активности вегетативной нервной системы [21]: относительное или абсолютное преобладание симпатикотонии реализуется повышением Вар АД. Таким образом, увеличение Вар АД на фоне приема Нифедипина с НВ является косвенным признаком активации СНС, наблюдавшейся как у мужчин, так и у женщин, однако, более выражено у женщин. Эти явления сопровождались большей распространенностью побочных эффектов и достоверно худшей переносимостью женщинами Нифедипина с НВ по сравнению с мужчинами и с группой пациенток, получавших Нифекард XL.

Обращала на себя внимание достоверно более низкая доза Нифекарда XL необходимая для достижения сопоставимой с Нифедипином с НВ степени снижения АД. Этот факт свидетельствует о высокой эффективности пролонгированной формы препарата при однократном дозировании, что способствует сотрудничеству пациентов, подтверждением чему являются показатели комплаентности, которая на фоне приема Нифекарда XL была достоверно выше, чем при использовании Нифедипина с НВ. Немаловажным является то, что назначение более низких эффективных дозировок препарата позволяет избежать развития побочных эффектов, которые в случае АК являются дозозависимыми [22], что способствует улучшению переносимости терапии.

Таким образом, высокие показатели комплаентности у женщин, лечившихся Нифекардом XL, по сравнению с Нифедипином с НВ, обусловлены более низкой эффективной дозой, позволяющей уменьшить количество побочных эффектов, как следствие этого, лучшей переносимостью лечения и удобным

Таблица 3

Переносимость Нифекарда XL и Нифедипина с НВ у мужчин и женщин с АГ

	Нифекард XL		Нифедипин с НВ	
	мужчины (n=37)	женщины (n=38)	мужчины (n=36)	женщины (n=36)
Отличная	83,8%	84,2%	88,9%	63,9%
Хорошая	13,5%	5,3%	11,1%	33,3%
Удовлетворительная	2,7%	10,5%	-	2,8%

в отличие от Нифедипина с НВ режимом дозирования.

Выводы

- Нифекард XL одинаково эффективен у мужчин и женщин с АГ.
- Нифекард XL более эффективен у женщин, страдающих АГ, чем Нифедипин с НВ.

Литература

1. US Bureau of the Census Projections of the population of the United States: 1997 to 2050. Current Population Reports Government Printing Office. Washington DC; 25-704.
2. Lowenstein SR, Schreir RW. Social and political aspects of aging. In: Schreir RW, ed. Clinical Internal Medicine in the Aged. WB Saunders Co., Philadelphia 1982; 1-25.
3. Miles TP, Bernard MA. Morbidity, disability, and health status of black. American elderly: a new look at the oldest-old. J Am Geriatr Soc 1992; 40: 1047.
4. Medical Research Council Working Group Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Br Med J 1985; 291: 2572-7.
5. Neaton JP, Grimm RH, Prineas RJ, et al. Treatment of mild hypertension study. Final results. JAMA 1993; 270: 713-24.
6. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated "systolic" hypertension: Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255-64.
7. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. Hypertension 2000; 36(5): 780-9.
8. Al-Azzawi F. The menopause and its treatment in perspective. Postgrad Med 2001; 77(907): 292-304.
9. Клименченко Н.И. Влияние заместительной гормональной терапии на сердечно-сосудистую систему у женщин с климактерическим синдромом в постменопаузе: Автореф дисс канд мед наук. Москва 1996.
10. Вебер В.Р. Возрастные и биоритмологические особенности гипертонической болезни у мужчин и женщин. Автореф дисс докт мед наук. Новосибирск 1992; 36 с.
11. Маличенко С.Б., Овчинникова С.Г. Постменопаузальный метаболический синдром: новые возможности терапии. Фарматека 2004; 6(84): 73-8.
12. Кириченко А.А. Лечение гипертонической болезни у женщин в постменопаузе. Практик врач 2003; 1: 5-8.
13. Calhoun DA, Oparil S. Gender and blood pressure. In: Hypertension primer. Izzo J.L., Black H.R. (eds). Dallas 2003; 253-7.
14. Wood MJ; Cox JI- HRT to prevent cardiovascular disease. What studies show, how to advise patients. Postgrad med 2000; 108(3): 59-72.
15. Ильина Э.М. Генез вегетативно-сосудистых расстройств у больных с климактерическим синдромом. Автореф дисс канд мед наук. Москва 1986.
16. Ткаченко Н.М. Состояние вегетативной нервной системы при физиологическом течении климактерического периода и климактерическом синдроме. Москва 1988; 65-157.
17. Назаренко Н.В., Туева Р.С. Особенности артериальной гипертензии и обмен катехоламинов у больных патологическим климаксом. Пермь: Пермский мед институт. Сб науч тр 1983; 140: 43-5.
18. Lindqvist M, Kahan T, Melcher A, Hjemdahl P. Acute and chronic calcium antagonists treatment elevates sympathetic activity in primary hypertension. Hypertension 1994; 24: 287-96.
19. Van der Lee R, Kam KL, Pfaffendorf M, Van Zwieten PA. Differential time course of the vasodilatation action of various calcium antagonists. Fundam Clin Pharmacol 1998; 12: 607-12.
20. Brown MJ, Palmer C, Castaigne, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium channel blockers or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertensive Treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366-72.
21. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, et al. Blood pressure variabilities in normotensive and hypertensive human beings. Circ Res 1983; 53: 96-104.
22. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. BMJ 2003; 28: 1427-34.

Поступила 24/04-2006

Моксонидин в комбинированной терапии гипертонической болезни у больных хронической обструктивной болезнью легких

Н.Р. Палеев, Е.Г. Шуганов, Н.А. Распопина, Н.В. Вильчинская

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

Moxonidine in combined therapy of essential arterial hypertension patients with chronic obstructive pulmonary disease

N.R. Paleev, E.G. Shuganov N.A. Raspopina, N.V. Vilchinskaja

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, City Clinical Hospital No. 59. Moscow, Russia

Цель. Изучить эффективность моксонидина в комбинированной терапии с антагонистами кальция (амлодипин) гипертонической болезни (ГБ) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и ее влияние на сопутствующую дислипидемию.

Материал и методы. Обследованы 30 больных ХОБЛ 2 и 3 степеней тяжести вне обострения в сочетании с ГБ в возрасте 39-70 лет. Антигипертензивную терапию начинали с 5 мг/сут. амлодипина, через 7-10 дней при недостаточном эффекте доза увеличивалась до 10 мг/сут. Если в течение 3 недель не удавалось добиться целевых уровней артериального давления (АД), добавляли моксонидин в дозе 0,2-0,4 мг/сут. Эффективность лечения контролировали с помощью: спирометрии, суточной пикфлоуметрии, суточного мониторирования АД, исследования липидного профиля (ЛП), содержания глюкозы и мочевой кислоты.

Результаты. У 16 больных ХОБЛ в сочетании с ГБ нормализация АД была достигнута монотерапией амлодипином в дозе 5-10 мг/сут., а у 14 больных — при добавлении моксонидина 0,4 мг/сутки. На 6 неделе комбинированной терапии достоверно улучшился ЛП, содержание в крови мочевой кислоты и глюкозы; показатели бронхиальной проходимости не изменились.

Заключение. Для достижения целевого АД при лечении ГБ у больных ХОБЛ целесообразно использовать комбинированную терапию амлодипином и моксонидином, что позволяет успешно контролировать АД, улучшает вариабельность сердечного ритма и ЛП, не влияя на показатели функции внешнего дыхания, содержание в крови мочевой кислоты и глюкозы.

Ключевые слова: Моксонидин, амлодипин, хроническая обструктивная болезнь, гипертоническая болезнь, липиды крови.

Aim. To study moxonidine and calcium antagonist (amlodipine) effectiveness in essential arterial hypertension (EAH) treatment among patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and therapy effects on concomitant dyslipidemia.

Material and methods. In total, 30 patients with EAH and Stage 2-3 COPD, aged 39-70 years, were examined. Antihypertensive therapy was started by amlodipine, in the dose of 5 mg/d, increasing up to 10 mg/d 7-10 days later, if target blood pressure (BP) level wasn't achieved. If target BP figures were not achieved after three-week treatment, moxonidine (0.2-0.4 mg/d) was added. Treatment effectiveness was assessed by spirometry, 24-hour peak flowmetry, 24-hour BP monitoring, lipid profile (LP), glucose and uric acids level assessment.

Results. In 16 COPD and EAH patients, BP was normalized in amlodipine monotherapy (5-10 mg/d); in 14 patients — after adding moxonidine (0.4 mg/d). At Week 6 of the combined therapy, LP improved substantially, with blood glucose, uric acid levels and bronchial conductivity remaining the same.

Conclusion. To achieve target BP levels in COPD and EAH patients, the combination of amlodipine (10 mg/d) and moxonidine (0.2-0.4 mg/d) can be recommended. It provides effective BP control, as well as improves heart rate variability and BP improvement, without affecting lung function, or blood levels of uric acid and glucose.

Key words: Moxonidine, amlodipine, chronic obstructive pulmonary disease, essential arterial hypertension, blood lipids.

Согласно статистическим данным у 61,8% больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) определяется патология сердечно-сосудистой системы [8,10]; артериальная гипертензия (АГ) встречается у 34,3% больных с симптомами бронхиальной обструкции, ишемическая болезнь сердца – у 40% [2,8]. Известно, что наличие патологии двух функционально и анатомически тесно связанных систем приводит к взаимному негативному влиянию. Как показывают исследования, стойкая бронхообструкция, характерная для ХОБЛ, влияет на течение гипертонической болезни (ГБ): изменяется суточный профиль артериального давления (АД), особенно в ночное время [1,5], у этих больных чаще нарушаются липидный обмен и перекисное окисление липидов (ПОЛ) [1]. В свою очередь, неконтролируемая АГ оказывает негативное влияние на внутрилегочную гемодинамику, способствует нарушению функции миокарда [3,7]. Сочетание ХОБЛ с ГБ создает немалые трудности в выборе антигипертензивной терапии: большинство препаратов первого ряда способны усилить бронхообструкцию или привести к расстройству мукоцилиарного клиренса, а монотерапия антагонистами кальция (АК) часто бывает недостаточно эффективна. В исследовании TOPIC (Trial Of Physiotens In Combination) 1999, показана высокая эффективность комбинированной антигипертензивной терапии АК и моксонидина (Физиотенз®, Солвей Фарма, Германия). При этом не получено данных о неблагоприятном воздействии моксонидина на органы дыхания [17].

Целью работы было изучение эффективности моксонидина в комбинированной терапии с АК (Амлодипином) у больных ХОБЛ с сопутствующей ГБ и влияния ее на сопутствующую дислипидемию.

Материал и методы

Обследованы 30 больных ХОБЛ II и III степеней тяжести, 24 мужчины и 6 женщин в возрасте 39-70 лет (средний возраст 50,6), вне обострения, без признаков недостаточности кровообращения и легочной гипертензии. Наряду с ХОБЛ все больные страдали ГБ, пациенты с симптоматической АГ из исследования исключались. Согласно классификации АГ, предложенной Национальным комитетом США 1993, мягкая АГ (АД – 140-159/90-99 мм рт.ст.) выявлена у 10 больных, умеренная (АД – 160-179/100-109 мм рт.ст.) – у 12 и у 8 пациентов – тяжелая АГ (АД > 180/110-120 мм рт.ст.). Средняя длительность заболевания ГБ составила $9,2 \pm 1,6$ года. Достоверной корреляции между тяжестью течения ХОБЛ и степенью

выраженности АГ у пациентов не отмечено. У больных ХОБЛ с тяжелым течением присутствовала как мягкая, так и тяжелая АГ. У 16 больных диагностирована гиперлипидемия: повышение концентрации общего холестерина (ОХС) в крови > 5,2 ммоль/л, и/или триглицеридов (ТГ) > 2 ммоль/л. За время исследования характер питания больных не менялся.

В качестве базисной терапии ХОБЛ все больные получали бронходилататоры короткого действия (Атровент или Беродуал), а 8 пациентов с тяжелым течением ХОБЛ бронходилататоры длительного действия – Теопек в дозе 0,6 г/сут. Терапия глюкокортикостероидами не проводилась.

В начале исследования для коррекции АГ всем больным назначали Амлодипин в дозе 5 мг/сут. один раз. 22 пациентам через 7-10 дней от начала лечения дозу препарата увеличивали до 10 мг/сут. в связи с недостаточным антигипертензивным эффектом Амлодипина, что позволило у 16 больных получить оптимальный уровень АД. В связи с тем, что у 14 больных в течение 3 недель терапии Амлодипином 10 мг/сут. не удалось добиться целевых цифр АД, к лечению был добавлен моксонидин. Начальная доза препарата составила 0,2 мг/сут.; через 2 недели при необходимости ее увеличивали до 0,4 мг/сут.

Эффективность комбинированной терапии анализировали через 6 недель. До и после назначения моксонидина у больных оценивали суточные колебания АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), состояние бронхиальной проходимости и динамику клинических симптомов заболеваний. Кроме этого учитывали уровень глюкозы крови, показатели липидного обмена: ОХС, ТГ, ХС липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛВП и ЛНП), содержание мочевой кислоты в сыворотке крови. Контроль за эффективностью антигипертензивной терапии осуществлялся по данным суточного мониторинга АД (СМАД) с помощью прибора BR-102 «Schiller AG» (Швейцария), в режиме 30 день (д) / 15 ночь (н.). При этом изучали среднесуточные систолическое (САД_{ср.}) и диастолическое (ДАД_{ср.}) АД, их средние величины д. и н., а также вариабельность (Var д. и н.).

Методы проведения испытания и обработки результатов регламентированы национальными и международными стандартами и протоколами AAMMNSI (Association for the Advancement of Medical biostatistics, США) [18].

Для характеристики вариабельности сердечного ритма (BCP) определяли следующие показатели: SDRR в мс – стандартное отклонение величин интервалов RR за рассматриваемый период; PNN 50% – процент пар последовательных интервалов RR, различающихся более, чем на 50 мс от общего количества последовательных пар интервалов RR.

Проводили повторные исследования функции внешнего дыхания (ФВД), при этом исследовали величины жизненной емкости легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ₁), пиковую объемную скорость (ПОС) и максимальную объемную скорость на уровне 50% ЖЕЛ (МОС₅₀); в течение всего исследования отслеживали бронхиальную проходимость по величине пиковой скорости выдоха (ПСВ) методом пикфлоуметрии.

Математическая обработка материала проведена с помощью параметрических и непараметрических методов статистики с использованием стандартных программ.

Результаты и обсуждение

Выбор антигипертензивных препаратов у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ ограничен: β -адреноблокаторы могут вызвать приступ удушья; диуретики способны усугубить бронхообструкцию из-за отрицательного влияния на клиренс и вязкость мокроты, большинство ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента провоцируют кашель [13]. С учетом механизма действия препаратами выбора в лечении АГ у больных ХОБЛ являются АК [3,6,7]. Показано, что АК помимо периферической вазодилатации и антигипертензивного действия в большом круге кровообращения оказывают вазодилатирующее влияние на сосуды легких, замедляют высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток, вызывают релаксацию гладкой мускулатуры бронхов. В связи с чем препаратами выбора при подборе антигипертензивной терапии у обследованных больных был Амлодипин в дозе 5 мг/сут.

Стойкий антигипертензивный эффект достигнут у 8 больных на 7–10 дни приема 5 мг Амлодипина, в дальнейшем дозу препарата у этих больных не меняли. САД_{ср.} в этой группе снизилось с $145,2 \pm 4,1$ мм рт.ст. до $122,3 \pm 4,4$ мм рт.ст., ДАД_{ср.} — с $90,0 \pm 5,3$ мм рт.ст. до $80,3 \pm 5,1$ мм рт.ст.

У остальных пациентов в связи с недостаточным антигипертензивным эффектом доза Амлодипина была увеличена до 10 мг/сут. однократно; на 20 день лечения у 8 больных было достигнуто целевое значение АД. В этой группе больных САД_{ср.} снизилось со $160,0 \pm 3,2$ мм рт.ст. до $136,5 \pm 2,3$ мм рт.ст., а ДАД_{ср.} — с $96,0 \pm 4,0$ мм рт.ст. до $86,8 \pm 5,1$ мм рт.ст. Однако у 14 пациентов монотерапия Амлодипином не позволила добиться адекватного снижения АД, в связи с чем все эти больные были переведены на комбинированное лечение: Амлодипин 10 мг утром и моксонидин на один или два приема в зависимости от дозы.

Известно, что важная роль в регуляции тонуса симпатической нервной системы (СНС) принадлежит имидазолиновым (I_1 и I_2) рецепторам, расположенными наряду с α -адренорецепторами в рострально-вентральной области продолговатого мозга [15,16]. Имидазолиновые рецепторы расположены также в почках, надпочечниках, сердечной мышце в окончаниях симпатических нервов, островках Лангерганса, что

определяет многочисленные периферические эффекты агонистов имидазолиновых рецепторов (АИР), приводящие к снижению сопротивления в периферических сосудах [4,14]. Следовательно, добавление к АК АИР моксонидина (Физиотенза®) должно усилить антигипертензивный эффект [11,17]. Антигипертензивная эффективность моксонидина в комбинации с АК и гидрохлортиазидом при ГБ подтверждена в ряде исследований, отметивших отсутствие негативного воздействия этих препаратов на состояние органов дыхания [9,12].

Поэтому всем 14 пациентам, у которых на фоне приема Амлодипина не было получено необходимого антигипертензивного эффекта добавили Физиотенз®. Начальная доза препарата составила 0,2 мг/сут.; через 2 недели при необходимости увеличивали до 0,4 мг/сут.

Через 4 недели после присоединения Физиотенза® к проводимой антигипертензивной терапии АД снизилось в среднем до $142,2/86,2$ мм рт.ст. у 10 (70%) больных. У 4 пациентов, у которых не удалось добиться нормализации АД, отмечалось снижение САД со $156,7 \pm 4,2$ до $147,1 \pm 2,9$ мм рт.ст., а ДАД — с $92,9 \pm 5,3$ до $89,2 \pm 3,0$ мм рт.ст. ($p > 0,05$). При СМАД среднесуточные САД снизились в среднем на 7,3%, а ДАД — на 8,6% (таблица 1). ВарАД изменилась преимущественно в дневное время: для САД и ДАД этот показатель уменьшился на 18% и 14%, а для ночного — на 4,7% и 4% соответственно. На фоне лечения общая ВСР (SDRR) увеличилась с $91,0 \pm 3,8$ до $112 \pm 5,7$ мс; показатель PNN 50%, отражающий тонус парасимпатической нервной системы, увеличился с $2,78 \pm 0,28\%$ до $5,4 \pm 0,4\%$.

Добавление Физиотенза® к Амлодипину при лечении ГБ у больных ХОБЛ привело к снижению АД до целевого уровня в 70% случаев. При СМАД отмечено, что в большей степени снижалось АД в дневное время, чем в ночные часы. Присоединение Физиотенза® к Амлодипину уменьшало показатели ВарАД; при этом достоверно уменьшились как САД_{ср.}, так и ДАД_{ср.} При комбинированной терапии АГ у больных ХОБЛ улучшились показатели ВСР (таблица 1). Это имело важное значение, т.к. известно, что снижение SDRR < 100 мс является неблагоприятным признаком отдаленного прогноза частоты сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ, у этой группы больных чаще имеют место нарушения липидного обмена и ПОЛ [1,9].

Таблица 1

Динамика показателей СМАД при добавлении моксонидина к Амлодипину (n=14)

показатели	исходно	Через 6-8 недель
	M±m	M±m
Суточное САД ср., мм рт.ст.	146±1,6	135±1,9*
Суточное ДАД ср., мм рт.ст.	90±1,9	82±1,9*
д. САД ср., мм рт.ст.	148±2,9	136±2,0*
д. ДАД ср., мм рт.ст.	92±2,0	84±1,8*
д. Вар САД, мм рт.ст.	16,4±1,9	11,4±0,8*
д. Вар ДАД, мм рт.ст.	13,8±1,0	9,0±0,6*
н. САД ср., мм рт.ст.	140±3,0	132,0±2,0
н. ДАД ср., мм рт.ст.	86±2,4	80±1,9
н. Вар САД, мм рт.ст.	13,4±1,0	12,2±0,9
н. Вар ДАД, мм рт.ст.	12,0±0,9	11,0±1,0
ИВ АД д., % ИВ АД н., %	80,0±5,2	64,0±3,2
	70,0±4,0	52,0±5,0
ЧСС уд/мин	80±2,8	66,5±2,4

Примечание * - различия достоверны (p<0,05); ИВ – индекс времени.

Таблица 2

Динамика показателей липидного и углеводного обменов при комбинированной терапии (Амлодипин + Физиотенз®) (n=14)

показатели	исходно (M±m)	Через 6 недель (M±m)
ОХС, ммоль/л	6,52±0,2	6,0±0,1*
ТГ, ммоль/л	2,3±0,2	2,1±0,19
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±1,03	1,19±0,02
ХС ЛНП, ммоль/л	3,96±0,38	3,3±0,14*
Мочевая кислота, ммоль/л	0,4±0,02	0,38±0,02
Глюкоза крови, ммоль/л	6,5±0,2	6,0±0,5

Примечание: * - различия достоверны (p<0,05)

В настоящем исследовании достоверного изменения содержания липидов за время лечения Амлодипином отмечено не было. Динамическое наблюдение за уровнями ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП и ТГ показало, что Амлодипин не оказывает негативного влияния на перечисленные показатели уровня глюкозы в крови и бронхиальную проходимость.

Содержание липидов в крови у больных ХОБЛ с ГБ при добавлении к Амлодипину Физиотенза® достоверно уменьшалось на 6 неделе лечения. Уровни ОХС снизились с 6,52±0,2 до 6,0±0,1 ммоль/л, ХС ЛНП с 3,96±0,38 до 3,3±0,14 ммоль/л. Концентрации в крови ТГ и мочевой кислоты под влиянием комбинированной терапии достоверно не изменились (таблица 2). Положительное влияние комбинированной антигипертензивной терапии на липидный спектр не случаен, т.к известно, что моксонидин (Физиотенз®) корректирует комплекс факторов риска атеросклеротических заболеваний при метаболическом синдроме.

В исследовании не получены достоверные изменения концентраций глюкозы и мочевой кислоты при назначении Амлодипина и Физиотенза®. Снижение уровня глюкозы крови натошак на 5,1% было недостоверно.

Показатели ФВД: ЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС, МОС₅₀) в группе больных ХОБЛ с ГБ, получавших комбинированную терапию Амлодипином и Физиотензом®, достоверно не менялись в процессе лечения.

Переносимость Физиотенза® оставалась хорошей, частота побочных эффектов невелика и сопоставима с таковой в других исследованиях [14].

Заключение

Для достижения целевого значения АД при лечении ГБ у больных ХОБЛ целесообразно в качестве антигипертензивных средств использовать комбинацию из Амлодипина (10 мг/сут.) и Физиотенза® (0,2-0,4 мг/сут.), что позволяет успешно контролировать АД, улучшает ВСР и липидный обмен, не влияя на параметры ФВД, содержание в крови мочевой кислоты и глюкозы.

Литература

1. Вильчинская Н.В., Шуганов Е.Г., Распопина Н.А. Оксидантный стресс и риск развития атеросклероза у больных ХОБЛ. Врач 2004; 7: 26-7.
2. Задионченко В.С., Волкова Н.В., Копалова С.М. Системная и легочная артериальная гипертензия при ХНЗЛ. РМЖ 1996; 12: 12-7.
3. Кукес В.Г., Цой А.Н., Абрамов А.Г. Фармакологические эффекты периферических вазодилататоров у больных с вторичной легочной гипертензией. Клин мед 1989; 5: 52-6.
4. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Гиперреактивность симпатической нервной системы: клиническое значение и перспективы коррекции. Кардиоваск тер проф 2004; 3(3) ч.1: 94-6.
5. Ольбинская Л.И., Боченков Ю.Б. Опыт применения агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина (Цинта) при долгосрочной терапии АГ у больных сахарным диабетом 2 типа. Клин фармак тер 2000; 9(3): 58-60.
6. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Распопина Н.А. и др. Лечение артериальной гипертензии у больных бронхиальной астмой. Клин мед 1999; 12: 24-6.
7. Палеев Н.Р., Распопина Н.А., Шуганов Е.Г. Существует ли пульмогенная артериальная гипертензия? Тер архив 2002; 9: 78-81.
8. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Колыцун С.С. и др. ИБС у больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом: ранняя диагностика, принципы рациональной терапии. Пособие для врачей. МЗ РФ, Москва 2004: 3 с.
9. Перова Н.В., Олферьев А.М., Мамедов М.Н. Моксонидин (Физиотенз) корректирует комплекс факторов риска атеросклеротических заболеваний при метаболическом синдром. Клин фармак 2001; 3: 22-5.
10. Серебрякова В.И. Клинико-патогенетические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетании артериальной гипертензии с лабильной и стабильной обструкцией бронхов в возрастном и половом аспекте, коррекция выявленных нарушений. Автореф дисс докт мед наук. Санкт-Петербург 1998.
11. Федорова Т.А., Гончарова О.В., Рыбакова М.К., Орлова О.Н. Тензиомин в комплексной терапии больных ХОБЛ и легочной гипертензией. Пульмонология. 1997. Прилож. «Нац конгресс по болезням органов дыхания»; 12-4.
12. Fridman JE, Jshizuka T, Liu S, et al. Antihyperglycemic activity of moxonidini: metabolic and molecular effect in obese spontaanevusly hypertensive rats. Blood Pressure 1998; Suppl.3: 32-9.
13. Hausson L. Артериальная гипертензия и пожилой возраст. Артериальная гипертензия и сопутствующие заболевания. Москва 1998; 41-6.
14. Kannel W. Potency of vascular risk factors as the basis for antihypertensive therapy. Framingham study. Eur Heart J 1992; 13(Suppl. 6): 34-42.
15. Rahn KH, Barenbron M, Hausbery M. The sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension. J Hypertens 1999; 17(Suppl. 3): 11-4.
16. Schachter M. Moxonidine: a review of safety and tolerability after seven years of clinical experience J Hypertens 1999; 17(Suppl. 3): 37-9.
17. Waters J, Ashford J, Jager B, et al. Use of moxonidine as initial therapy and combination in the treatment of essential hypertension-results of the TOPIC (Trial of Physiotes in Combination). Study J Clinicat Basic Cardiol 1999; 2: 219-24.
18. European societi of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement physiological interpretation and clinical use. Eur Heart J 1996; 17: 354-81.

Поступила 10/04-2006

Сравнительная оценка эффективности присоединения к терапии β -адреноблокаторами пролонгированной формы триметазида или изосорбида динитрата у пациентов со стабильной стенокардией

М.Г. Глезер, М.В. Новикова, И.В. Киселева, Р.Т. Сайгитов

Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова; ГКБ № 59. Москва, Россия

Comparing effectiveness of adding prolonged trimetazidine or isosorbide dinitrate to beta-adrenoblocker therapy in stable angina patients.

M.G. Glezer, M.V. Novikova, I.V. Kiseleva, R.T. Saigitov

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, City Clinical Hospital No. 59. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние присоединения изосорбида динитрата (ИД) и триметазида МВ 35 мг (ТР) к терапии β -адреноблокаторами у пациентов со стабильной стенокардией (СС).

Материал и методы. Обследованы 40 пациентов со СС II-III функциональных классов. Оценка эффективности комбинированной терапии проводилась в рандомизированном, открытом, сравнительном исследовании в параллельных группах в течение 3 месяцев. Изучали толерантность к физической нагрузке (ТФН) на тредмиле, количество приступов стенокардии, принимаемых нитратов и изменение общего самочувствия по визуально-аналоговой шкале.

Результаты. В обеих группах лечения отмечен примерно равный достоверный прирост ТФН на 1 месяце лечения на 17% и 19% соответственно, далее в группе ИД ТФН практически не изменялась, а в группе ТР продолжала увеличиваться. Степень прироста ТФН к 3 месяцу лечения в группе ТР примерно вдвое превышала степень прироста у лиц, получавших ИД – 15% и 34% соответственно. В группе ТР достоверно более выражено уменьшалась степень депрессии сегмента ST на 49% от исходной vs 27% в группе лечившихся ИД. Это ассоциировалось с уменьшением частоты приступов стенокардии и необходимостью приема короткодействующих нитратов, отмечаемыми пациентами. Общее самочувствие у пациентов, получавших ТР, улучшалось примерно на 20% после 1 месяца лечения и на 35% к 3 месяцу; в группе ИД общее самочувствие изменялось мало – на 13% и 18% соответственно. Из группы ИД были 2 больных из-за плохой переносимости и 1 в связи с развитием инфаркта миокарда.

Заключение. В сравнении с ИД ТР демонстрирует лучший профиль переносимости и не вызывает эффекта привыкания при длительном приеме.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, триметазидин, изосорбид динитрат, толерантность к физической нагрузке, тредмил

Aim. To study effects of adding isosorbide dinitrate (ID) and trimetazidine MB 35 mg (Tr) to beta-adrenoblocker therapy in stable angina (SA) patients.

Material and methods. In total, 40 patients with Functional Class II-III SA were examined. Combined therapy effectiveness was studied in a three-month randomized, open, comparative, parallel trial. Physical stress tolerance (PST) in treadmill test, angina attack incidence, nitrate dose, and health self-assessment dynamics (visual analogue scale) were assessed.

Results. In both groups, PST increase by Month 1 was similar: 17% and 19%, respectively. Then PST stayed the same in ID group, and further increased in Tr group. By Month 3, PST in Tr group was twice as high as that in ID group: 15% and 34%, respectively. In Tr group, ST depression reduction, comparing to the baseline, was greater than in ID group: 49% vs 27%, respectively. It was associated with reduced angina attack incidence and need in short-acting nitrates. General health self-assessment improved by 20% (Month 1) and 35% (Month 3), comparing to 13% and 18% in ID group, respectively. Two participants dropped out of ID group, due to low medication tolerability (n=2), and myocardial infarction development (n=1).

Conclusion. Comparing to ID, Tr demonstrated better tolerability profile, and long-run tolerance effect absence.

Key words: Stable angina, trimetazidine, isosorbide dinitrate, physical stress tolerance, treadmill.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (95) 978-16-78, 972-96-12

e-mail: glezermg@mtu-net.ru

Разработка методов адекватного лечения стабильной стенокардии напряжения (ССН) имеет на современном этапе большое значение. Как показывают результаты недавно закончившихся исследований, в России у пациентов сохраняется значительное число приступов стенокардии, несмотря на комбинированное антиангинальное лечение. Среднее число приступов стенокардии у пациентов, включенных в исследование АТР survey (Angina Treatment Patterns survey) в Российской Федерации, составило в среднем 9,7 в неделю, при том, что комбинированная терапия была использована у 75% больных. Возможно, это обусловлено недостаточными дозами назначаемых препаратов, либо использованием нерациональных комбинаций [2].

Было выполнено несколько исследований, в которых продемонстрировано, что добавление к терапии β -адреноблокаторами (БАБ) препарата, обладающего цитопротективным действием, в большей степени повышает толерантность к физической нагрузке (ТФН) и улучшает самочувствие пациентов, чем присоединение изосорбида динитрата (ИД) [10,14]. В настоящее время в клинической практике широко используют пролонгированную лекарственную форму триметазидина с модифицированным высвобождением (Предуктал® МВ, Лаборатории Сервье, Франция), который позволяет создавать более высокий уровень концентраций препарата в крови перед очередным приемом и тем самым обеспечивает более выраженный антиангинальный и антиишемический эффекты.

Целью настоящего исследования было оценить эффективность по влиянию на ТФН двух различных комбинаций: терапии БАБ с препаратом, обладающим цитопротективным действием — Предукталом® МВ и с гемодинамически активным препаратом — ИД (Кардикетом, Шварц Фарма АГ, Германия) у больных ССН.

Материал и методы

Характеристика работы — рандомизированное, открытое, проспективное, сравнительное исследование в параллельных группах

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте 30–80 лет с документированной ишемической болезнью сердца (ИБС); ССН II–III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов; наличие адекватной терапии БАБ — стабильные дозы по крайней мере в течение последних 2 недель и частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое < 70 уд/мин; положительный стабильный нагрузочный тест (НТ) на тредмиле (различия во времени выполнения двух НТ до начала исследования не > 20%).

Критерии не включения в исследование: наличие изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), не позволяющих интерпретировать динамику при проведении НТ (блокада левой ножки пучка Гиса, выраженная косонисходящая депрессия ST), перенесенные реваскуляризация, нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда (ИМ) в предшествующие 3 месяца; необходимость приема других, кроме ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), препаратов для коррекции артериального давления (АД); некорректируемое АД > 160/90 мм рт.ст.; необходимость приема нитратов пролонгированного действия в группе Предуктала® МВ; нарушения ритма, требующие применения антиаритмической терапии другими препаратами, кроме БАБ; снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 40% по данным двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ); наличие клинически выраженной сердечной недостаточности (СН); значительные нарушения функции почек и печени; перенесенные острые воспалительные заболевания в течение предшествующего исследованию месяца; наркотическая или алкогольная зависимость; участие в других исследованиях.

Терапия: Кардикет в дозе 40 мг/сут. (20 мг 2 раза в сутки); Предуктал® МВ в дозе 70 мг/сут. (35 мг 2 раза в сутки).

Все больные находились на лечении БАБ в индивидуально подобранных дозах. Также допускалось применение ИАПФ, короткодействующих нитратов для купирования приступов стенокардии.

Дизайн исследования. Был выбран следующий дизайн исследования (рисунок 1).

НТ выполняли на тредмиле (CARDIOCONTROL, Нидерланды) по модифицированному протоколу Брюса. Нагрузку начинали с 2,4 METs (стандартизованные метаболические единицы), увеличивая каждые 3 минуты до 3,4; 4,6; 7,0; 10,2 и 13,6 METs. ФН прекращали при появлении приступа болей или при возникновении ишемических изменений на ЭКГ, а также при достиже-

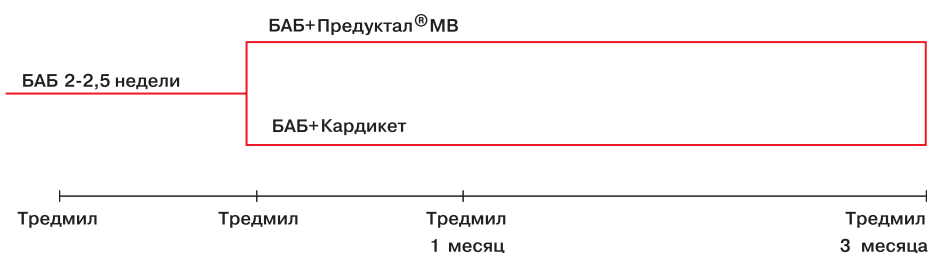


Рис. 1 Дизайн исследования.

нии субмаксимальной по возрасту ЧСС, повышении АД > 220/120 мм рт.ст. или снижении АД > чем на 20% от исходного. ЧСС рассчитывали по ЭКГ, которую регистрировали каждую минуту ФН. АД измеряли аускультативным методом по Короткову в конце 3 минуты каждой ступени ФН. ТФН оценивали по суммарному времени ее выполнения. НТ считали положительным при возникновении типичных стенокардитических болей и ишемических изменений на ЭКГ в виде горизонтальных депрессий сегмента ST > 1 мм от исходной величины в двух последовательных грудных отведениях.

Для включения в исследование проводили 2 НТ на тредмиле с интервалом в 2-2,5 недели. Тест считали стабильным при положительных результатах на ишемию в обоих НТ; различиях общей продолжительности ФН до возникновения депрессии сегмента ST не > 20%, т.е. коэффициент стабильности, рассчитываемый как отношение большего общего времени ФН к меньшему, не должен быть > 1,2.

Рандомизацию проводили методом случайных чисел. I группе больных к терапии добавляли Предуктал® МВ 35 мг 2 раза в сутки, II – Кардикет 20 мг 2 раза в сутки.

Эффект оценивали по изменению общего времени выполнения ФН через 1 и 3 месяца лечения, а также по изменению степени депрессии сегмента ST на максимуме ФН до начала комбинированной терапии и на той же ступени ФН через 1 и 3 месяца после начала терапии. Больные заполняли дневники, в которых ежедневно отмечали количество приступов, затем рассчитывали количество приступов в неделю. На каждом визите проводили самооценку состояния пациентов по визуально-аналоговой шкале, где 0 баллов – самое хорошее, а 100 баллов – самое плохое самочувствие.

При статистической обработке результатов использовался пакет программ SPSS 12.0. С установлением достоверности различий с помощью t-критерия Стьюдента; различия считали достоверными при $p < 0,05$. При $p < 0,1$ отмечена тенденция к отличию сравниваемых величин. Результаты представлены в виде $M \pm m$. Сравнение протяженных величин, представленных в виде медианы (25, 75 процентиля), проводилось с использованием критерия Манна-Уитни. При сравнении дискретных величин

(частоты) применяли критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Динамику показателей в ходе лечения оценивали с помощью критерия Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Для оценки влияния комбинированной терапии на ТФН в каждую группу было запланировано включить по 20 больных ССН. Все больные, которые после исходных НТ получили Предуктал® МВ, смогли продолжить прием препарата и закончили исследование. В группе ИД двое больных прекратили прием препарата из-за выраженных головных болей, не проходящих после недели приема лекарства, еще один больной выбыл из исследования после 1 месяца приема Кардикета в связи с развитием острого ИМ (ОИМ). Данные этих больных не принимались в расчет при статистической обработке. Во II группу дополнительно были включены 3 пациента, поэтому на конечном этапе исследования в каждой группе было по 20 больных.

Группы оказались сравнимыми по возрасту, числу лиц с артериальной гипертонией (АГ), сахарным диабетом (СД) или нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), а также перенесших ИМ, исходному уровню ТФН, содержанию общего холестерина (ОХС), ФВ ЛЖ. Достоверно большей в группе рандомизированной для назначения Предуктала® МВ была исходная выраженность депрессии ST, возникающая на высоте ФН (таблица 1).

В группе лиц, принимавших Предуктал® МВ, незначительно выше было исходное систолическое АД (САД), не было различий в

Таблица 1

Клиническая характеристика исследованных больных

Признак	Группы пациентов		p
	Кардикет	Предуктал® МВ	
Возраст, годы	61 (55;69)	63 (57;68)	-
В анамнезе:			
АГ, %	90,0	70,0	-
ИМ, %	65,0	60,0	-
СД/НТГ, %	20,0	10,0	-
ФВ ЛЖ, %	60 (52;64)	56 (49;64)	-
ОХС, ммоль/л	5,7 (4,6;6,7)	6,2 (5,4;6,5)	-
Общее время нагрузки, мин	10,9 (9,8;11,9)	10,5 (8,4;11,5)	-
Суммарная депрессия ST, мм	1,14 (1,05;1,23)	1,42 (1,14;1,66)	0,018

Примечание: p – наличие достоверных различий между группами. Данные представлены в виде медианы, в скобках 25, 75% квантиля; % – доля пациентов от группы.

Таблица 2

Исходная величина АД, ЧСС и приступов стенокардии в неделю в сравниваемых группах

Признак	Группы пациентов		p
	Кардикет	Предуктал® МВ	
САД, мм рт.ст.	126±18	132±20	-
ЧСС, уд/мин	64±9	65±12	-
Частота приступов стенокардии в неделю	4,5±8	4,4±6	-

Примечание: данные представлены в виде средней величины и стандартного отклонения.

исходной ЧСС и частоте приступов стенокардии в неделю (таблица 2).

Влияние терапии на ТФН

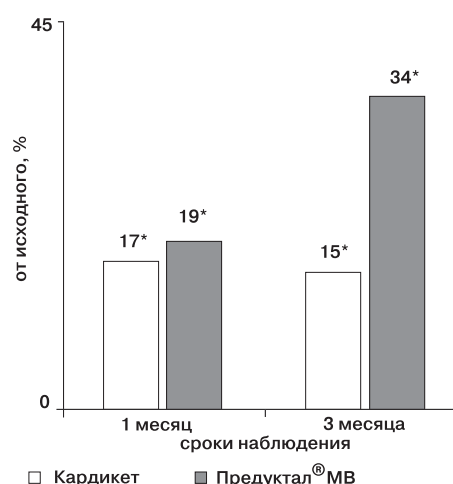
При исходно незначимых различиях в ТФН между группами, добавление второго препарата к терапии БАБ достоверно улучшало физическую работоспособность. Прежде всего, это выражалось в значимом увеличении времени выполнения ФН (таблица 3).

При оценке степени выраженности увеличения физической работоспособности выявлены различия в эффекте исследуемых препаратов (рисунок 2). При добавлении к терапии БАБ Предуктала® МВ общее время выполнения ФН увеличилось в среднем на 19% после месяца лечения. Выраженность этого эффекта возрастала в течение всего 3-месячного лечения, и в конце наблюдения общее время выполнения работы было > исходного на 34% (16; 40) ($p<0,005$).

При присоединении к терапии БАБ Кардикета после месяца лечения также отмечалось достоверное ($p<0,05$), хотя и менее выраженное, чем на Предуктале® МВ, увеличение ТФН – на 17%. К 3 месяцу лечения в группе пациентов, принимавших ИД, дальнейшего прироста физической работоспособности не наблюдалось. Выраженность увеличения ТФН составила 15%, что практически не отличалось от эффекта, полученного после месяца лечения.

Таким образом, при сравнении степени выраженности прироста времени выполнения ФН к 3 месяцу лечения различия между группами

были достоверными – 15% и 34% соответственно ($p=0,04$). Степень прироста данного показателя в группе больных, принимавших Предуктал® МВ, была примерно вдвое выше, чем в группе Кардикета (рисунок 2).



Примечание: * $p<0,001$ при сравнении со значением показателя до лечения.

Рис. 2 Изменения времени выполнения нагрузки на фоне лечения.

При оценке основных гемодинамических параметров в I группе пациентов не отмечено сколько-либо значимых изменений АД и ЧСС в покое. Во II группе, напротив, значения САД и диастолического (ДАД) в покое уменьшались. При лечении Предукталом® МВ в течение 3 месяцев отмечались достоверно более низкие значения ЧСС и АД на ФН, начиная со 2 степени, по сравнению с уровнем этих показателей

Таблица 3

Абсолютные значения (медиана (25;75) процентиль) общего времени ФН в группах сравнения (мин)

Сроки наблюдения	Кардикет	Предуктал® МВ
До лечения	10,9 (9,8;11,9)	10,5 (8,4;11,5)
Через 2-2,5 недели	11,3 (9,7;12,0)	11,1 (9,4;12,2)
1 месяц терапии	12,4 (11,7;13,8)*	12,4 (10,5;14,5)*
3 месяц терапии	12,2 (10,4;13,3)*	13,6 (10,5;15,2)*

Примечание: * - достоверные различия по сравнению с показателями первого НТ.

Таблица 4

Изменение показателей САД в ходе проведения НТ

Сроки наблюдения	Препарат	Время нагрузки; % изменения САД от исходного				
		0 мин	3 мин	6 мин	9 мин	12 мин
1 мес	Кардикет	0	0	0	-2	0
	Предуктал® МВ	-6	0	-6	-7	-1
3 мес	Кардикет	-2	0	0	0	+6
	Предуктал® МВ	0	0	-6*	-8*	-9*

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении с показателем до лечения

Таблица 5

Изменение ЧСС в ходе проведения НТ

Сроки наблюдения	Препарат	Время нагрузки, % от исходного				
		0 мин	3 мин	6 мин	9 мин	12 мин
1 мес	Кардикет	+9*	-1	+2	+4	+4
	Предуктал® МВ	-6	-9*	8*	-5*	-6
3 мес	Кардикет	-2	-5	-4	-1	-1
	Предуктал® МВ	-8*	-10**	-9**	-7*	-9*

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с показателем до лечения; ** - $p < 0,001$ в сравнении с показателем до лечения.

до лечения. Этот факт можно рассматривать в качестве дополнительного, косвенного свидетельства повышения ТФН на фоне изучаемой терапии (таблицы 4 и 5).

Важно отметить, что, несмотря на увеличение времени ФН и выполненной работы, двойное произведение (ДП) — АД • ЧСС, характеризующее потребность миокарда в кислороде, на максимуме ФН практически не изменялось после 1 и 3 месяцев терапии в группе пациентов, принимавших Предуктал® МВ. В тоже время, в группе Кардикета наряду с увеличением времени нагрузки через 1 и 3 месяца терапии достоверно увеличивалось ДП на ~ 10% ($p < 0,05$).

Влияние терапии на выраженность депрессии ST

После месяца лечения в обеих группах отмечено достоверное ($p < 0,001$) уменьшение депрессии сегмента ST на той же минуте ФН, на которой было остановлено исходное исследование. В группе Предуктала® МВ степень депрессии ST уменьшалась в среднем на 27%, в группе Кардикета — на 35%; различие между группами недостоверно (рисунок 3).

После 3 месяцев лечения в группе пациентов, принимавших Предуктала® МВ, выраженность депрессии ST на указанной ступени ФН уменьшилась дополнительно на 49% по сравнению с исходным НТ, ($p = 0,006$). В группе Кардикета величина депрессии ST в момент прекращения НТ вновь возросла и эффект по

сравнению с исходным (28%), становится недостоверным ($p > 0,05$).

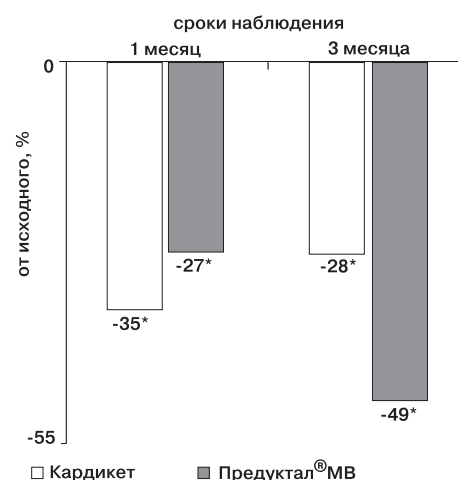
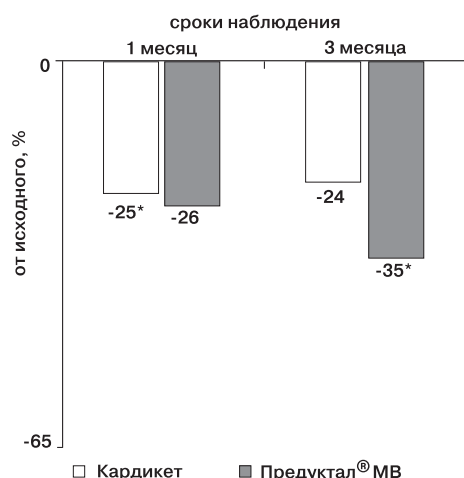
Примечание: * $p < 0,001$ при сравнении с показателем до лечения.

Рис. 3 Изменение величины депрессии сегмента ST.

Эти результаты хорошо согласуются с изменением частоты приступов стенокардии, отмеченным пациентами в своих дневниках. Изначально практически одинаковое количество приступов в обеих группах после 1 месяца терапии достоверно снижается на 25% в группе Кардикета ($p < 0,05$) и недостоверно на 26% в группе Предуктала® МВ ($p = 0,057$). Однако, к 3 месяцу лечения у пациентов I группы (Предуктал®

МВ) происходит дальнейшее снижение количества приступов стенокардии до достоверных значений – на 35% ($p < 0,005$), а у лиц II группы количество приступов остается на достигнутом уровне и даже становится недостоверно меньшим по сравнению с исходным – на 24% ($p = 0,065$) (рисунок 4).



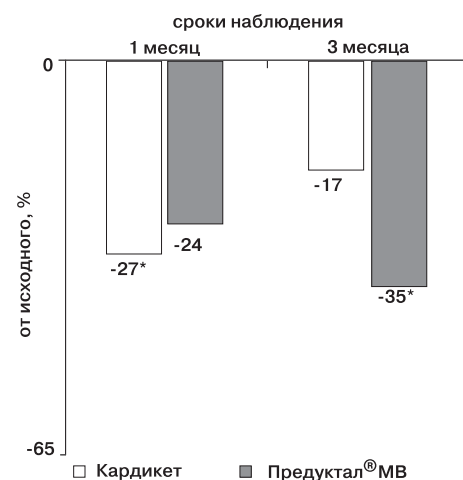
Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$ в сравнении с показателем до лечения.

Рис. 4 Изменение частоты приступов стенокардии.

Подобная закономерность прослеживалась и в отношении количества нитратов короткого действия, принимаемых больными в неделю дополнительно к проводимой терапии (рисунок 5). После месяца лечения их количество достоверно уменьшилось на 27% во II группе ($p < 0,05$) и на 24%, не достигнув степени достоверности, в I группе ($p = 0,053$). Однако к 3 месяцам отмечается снижение эффекта в группе ИД: уменьшение количества употребляемых в неделю нитратов короткого действия составляет уже 17%, при этом динамика данного показателя по сравнению с исходным значением становится недостоверной ($p = 0,26$). В группе леченых Предукталом® МВ эффект нарастает, и частота употребления нитратов снижается достоверно на 35% ($p < 0,05$).

Исходно, общее самочувствие больные в обеих группах оценивали примерно одинаково. По данным визуально-аналоговой шкалы медиана составила для II группы 45 (31;54) баллов и для I группы пациентов 50 (40;60) баллов, соответственно. В I группе больных происходило улучшение самочувствия примерно на 20% к 1 месяцу лечения и на 35% к 3 месяцам;

во II группе общее самочувствие пациентов изменялось мало – на 13% и 18% соответственно (рисунок 6). Различия, выявленные между группами, однако, не достигали статистической значимости. Возможно, это связано с небольшим числом обследованных и значительным разбросом индивидуальных значений.

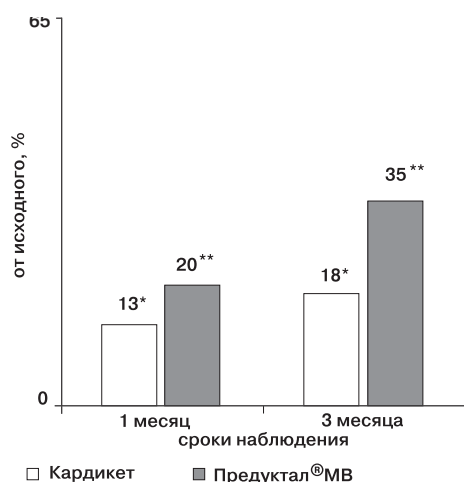


Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с показателем до лечения.

Рис. 5 Изменения в количестве нитратов, использованных дополнительно к проводимой терапии.

Обсуждение

Основными классами препаратов для лечения ССН являются препараты гемодинамического действия, такие как БАБ, антагонисты кальция и нитраты [1]. Однако появилось достаточно большое число работ, свидетельствующих о том, что сочетание препаратов, обладающих однонаправленным гемодинамическим действием, при лечении больных ССН лишь в незначительной степени увеличивает эффективность терапии [3,4,10]. Это не удивительно, т.к. если один препарат нормализует гемодинамические параметры, обуславливающие степень потребности миокарда в кислороде, то добавление второго агента со схожим механизмом действия будет иметь весьма ограниченные возможности. Более того, комбинация препаратов с гемодинамическим механизмом действия суммирует побочные эффекты этой группы лекарств [1]. В последние годы все большее внимание привлекает использование миокардиальных цитопротекторов, из которых в настоящее время наиболее изученным является первый ингибитор 3-кетоацилКОА-тиолазы (3-КАТ ингибитор) – триметазидин (Предуктал® МВ).



Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении с показателем до лечения; ** $p < 0,001$ при сравнении с показателем до лечения.

Рис. 6 Изменение самочувствия больных на фоне терапии.

В контролируемых, клинических исследованиях показано, что добавление этого препарата к любому средству, влияющему на гемодинамику, улучшает клиническое течение заболевания в большей степени, чем комбинация препаратов с гемодинамическим механизмом действия [10].

В настоящем исследовании, как и в других работах [2,3,7,8,10-14], подтверждена антиишемическая и антиангинальная эффективность триметазида, в т.ч. при использовании пролонгированной формы препарата. Клиническая эффективность Предуктала® МВ, оцененная по числу приступов стенокардии в неделю, сравнима с аналогичным действием нитратов после 1 месяца лечения. В дальнейшей динамике наблюдаются отчетливые различия. Эффективность действия Предуктала® МВ увеличивается, а пролонгированного нитрата остается на достигнутом уровне или даже начинает снижаться. Это может быть связано с тем, что при длительном непрерывном приеме к нитратам, даже столь эффективным, как Кардикет, развивается толерантность. Причины развития толерантности, как полагают, могут быть связаны с истощением запасов сульфгидрильных групп, нейрогормональной активацией, увеличением объема циркулирующей плазмы или продукцией свободных радикалов. По мнению большинства исследователей, предупредить развитие этого неблагоприятного эффекта может только правильный режим дозирования нитратов [5,6]. Эффект Предуктала® МВ как антиишемического агента при длительном

лечении продолжает нарастать. Полагают, что его антиангинальная активность обусловлена способностью влиять на образование аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях в условиях ишемии, увеличивая степень окисления глюкозы — субстрата для образования запасов энергии, и уменьшая окисление жирных кислот (ЖК), на которое расходуется большое количество кислорода. Таким образом, в условиях недостаточного поступления кислорода Предуктал® МВ переводит метаболизм миокарда на более «экономичный режим работы». В результате на самом раннем этапе прерывается развитие ишемического каскада, который приводит к появлению более или менее позднего, клинического симптома ишемии и в финале к гибели клеток [9]. В соответствии с полученными данными, число приступов стенокардии на фоне приема обоих препаратов после 1 месяца лечения уменьшается на ~25%, затем на фоне приема ИД эффективность терапии снижается, составляя ~17% к 3 месяцу, а в группе Предуктала® МВ она возрастает, составляя 35%.

Важно, что уменьшение частоты приступов стенокардии четко соответствовало позитивной динамике таких объективных критериев ишемии миокарда, как продолжительность ФН до возникновения стенокардии или появления ишемических изменений на ЭКГ, а также изменение степени депрессии ST. После 1 месяца лечения в обеих группах отмечено достоверное ($p < 0,001$) уменьшение депрессии сегмента ST на той же минуте ФН, на которой был остановлен исходный НТ. Однако к 3 месяцу лечения различия между группами стали более выраженными. В I группе пациентов выраженность депрессии ST становится меньшей не только по сравнению с исходной, но и той, которая имела место после первого месяца лечения. Во II группе, напротив, достоверная положительная динамика данного показателя отмечается только после первого месяца терапии, к 3 месяцу достоверность различий по сравнению с исходными данными вовсе отсутствует.

Таким образом, степень выраженности антиишемического эффекта Предуктала® МВ нарастала от 1 к 3 месяцу терапии, в то время как при приеме Кардикета этот эффект снижался.

Поскольку по условиям отбора пациентов в настоящее исследование основным критерием прекращения ФН служили ишемические

изменения на ЭКГ, то соответственно уменьшение степени выраженности ишемии миокарда приводило к закономерному увеличению времени выполнения ФН на фоне лечения. При этом, как при оценке болевого синдрома и степени изменения депрессии ST, ТФН на фоне лечения Предукталом® МВ продолжала повышаться по мере увеличения продолжительности лечения, а эффект, достигнутый на фоне Кардикета к 1 месяцу терапии, сохранялся на том же уровне при ее продолжении.

Следует обратить внимание еще на два важных аспектов в лечении: общее самочувствие пациентов и переносимость терапии. В настоящем исследовании у 2 больных была прекращена терапия Кардикетом в связи с выраженными головными болями. Один пациент из этой группы выбыл в связи с развившимся ИМ. Все пациенты из группы, получавших Предуктал® МВ, закончили исследование, не отметив каких-либо нежелательных явлений. Более того,

при оценке общего самочувствия по визуально-аналоговой шкале степень улучшения самочувствия в I группе была значительно большей, в то время как у лиц II группы существенного изменения в самочувствии не наблюдалось. При этом важно отметить, что такой результат был получен на фоне практически одинакового уменьшения частоты болевых приступов к концу I месяца лечения.

Таким образом, по сравнению с нитратами пролонгированная форма триметазидина Предуктал® МВ имеет лучший профиль переносимости, способствует большей комплаентности, не вызывает эффекта привыкания при длительном приеме и обладает, по крайней мере, такой же эффективностью, как нитраты, а по данным ряда исследований даже превосходит последние [10,14]. Наряду с этим Предуктал® МВ имеет концептуальное преимущество, являясь препаратом, воздействующим на метаболические последствия ишемии [12].

Литература

1. Lazar EJ, Frishman WH. Profile of an ideal antianginal agent. *Drugs* 1989; 38(Suppl 2): 1S-8.
2. АТР-survey. Российские данные из доклада Академика Оганова Р.Г. на Конгрессе кардиологов ВНОК 2003.
3. Manchanda SC, Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. *Heart* 1997; 78: 353-7.
4. Akhras F, Jackson G. Efficacy of nifedipine and isosorbide mononitrate in combination with atenolol in stable angina. *Lancet* 1991; 338: 1036-9.
5. Марцевич С.Ю. Современные взгляды на терапию нитратами больных ишемической болезнью сердца. *Сердце* 2003; 2(2): 88-90.
6. Гиляревский С.Р. Применение нитратов при сердечно-сосудистых заболеваниях: границы доказанного и реальная практика. *Сердце* 2003; 3(3): 150-5.
7. Marzilli M. Trimetazidine: a metabolic agent for the treatment of stable angina. *Eur Heart J* 2001; 3(Suppl. O): O12-5.
8. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. Results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *Eur Heart J* 2001; 22(24): 2267-74.
9. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The Antianginal Drug Trimetazidine Shifts Cardiac Energy Metabolism From Fatty Acid Oxidation to Glucose Oxidation by Inhibiting Mitochondrial Long-Chain 3-Ketoacyl Coenzyme A Thiolase. *Circ Res* 2000; 86(5): 580-8.
10. Петрий Н.Ю., Петрий В.В, Маколкин В.И. Оценка эффективности комбинации метопролола с триметазидином и изосорбида динитратом у больных со стабильной стенокардией с эпизодами безболевой ишемии миокарда в амбулаторных условиях. *Кардиология* 2001; 11: 11-3.
11. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, et al. Trimetazidin in Angina Combination Therapy – TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study *Am J Ther* 2005; 12(1): 35-42.
12. Hanania G, Haiat R, Olive T, et al. Coronary artery disease observed in general hospitals: ETTIC study. Comparison between trimetazidine and mononitrate isosorbide for patients receiving betablockers. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2002; 51(5): 268-74.
13. Selier P, Broustet JP. Assessment of Antiischemic and Antianginal Effect at Trough Plasma Concentration and Safety of Trimetazidine MR 35 mg in Patient with Stable Angina Pectoris. *Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 361-9.
14. Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Antianginal Efficacy of the combination of Trimetazidine-Propранолol Compared with Isosorbide Dinitrate-Propранолol in Patient with Stable Angina. *Clin Drug Invest* 1997; 13(1): 8-14.

Поступила 16/03-2006

Инфекция *Helicobacter pylori*, степень эзофагита и показатели электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

С.В. Логинов, И.В. Козлова, Ю.Г. Шварц

Саратовский государственный медицинский университет. Саратов, Россия

Helicobacter pylori infection, esophagitis severity, and myocardial electrical instability in patients with coronary heart disease and gastro-esophageal reflux disease

S.V. Loginov, I.V. Kozlova, Yu.G. Schwarz

Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Цель. Изучить взаимосвязи гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), хеликобактериоза и маркеров электрической нестабильности миокарда у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Материал и методы. Обследованы 225 больных: 67 пациентов с сочетанием ИБС и ГЭРБ (основная группа) и две группы сравнения: 72 больных ИБС и 86 – ГЭРБ. В качестве маркеров электрической нестабильности миокарда определялись продолжительность и асинхронность процессов реполяризации. С целью изучения влияния ГЭР на сердечную деятельность использовался тест Бернштейна, ассоциированный по времени с суточным мониторингом электрокардиограммы. Диагностика ГЭРБ осуществлялась эндоскопически, выделяли ГЭРБ с катаральным (КРЭ) и эрозивным рефлюкс-эзофагитом (ЭРЭ). Хеликобактериоз диагностировался посредством полимеразной цепной реакции, гистобактериоскопии биоптатов слизистой оболочки желудка (СОЖ).

Результаты. У пациентов с сочетанием ИБС и ГЭРБ достоверно чаще встречались ишемические изменения сегмента ST, желудочковая экстрасистолия (ЖЭ). При ЭРЭ нарушения сердечной деятельности были распространены достоверно чаще, чем у больных с КРЭ. У больных с сочетанной патологией высокая степень обсемененности СОЖ *Helicobacter pylori* (НР) ассоциирована с достоверно большей продолжительностью и асинхронностью процессов реполяризации. На продолжительность реполяризации миокарда достоверно и независимо влияли обострение ИБС, величина скорости оседания эритроцитов и степень обсемененности НР СОЖ. Неоднородность реполяризации миокарда зависела от перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе и степени РЭ. Во время пробы Бернштейна установлено, что НР-инфекция, повышенное содержание С-реактивного белка и наличие нестабильности ИБС служили независимыми факторами, достоверно влияющими на вероятность возникновения ЖЭ при имитированном ГЭР.

Заключение. У больных сочетанной патологией выявлена взаимосвязь маркеров и проявлений электрической нестабильности миокарда, степени РЭ и НР-статуса.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хеликобактериоз, электрическая нестабильность миокарда.

Aim. To investigate correlations of gastro-esophageal reflux (GER), *Helicobacter pylori* (HP) infection, and myocardial electric instability markers in patients with coronary heart disease (CHD) and GER disease (GERD).

Material and methods. In total, 225 patients were examined: 67 individuals with CHD and GERD (main group), and two comparison groups: 72 CHD patients, and 86 GERD subjects. Markers of myocardial electric instability included: duration and asynchrony of repolarization. To assess GER influence on heart function, Bernstein test was used, combined with 24-hour electrocardiogram (ECG) monitoring. GERD was diagnosed by endoscopy

data. GERD with catarrhal or erosive reflux-esophagitis (CRE, ERE) were registered. HP infection was diagnosed by polymerase chain reaction (PCR) and histobacterioscopy of gastric mucosa biotates.

Results. In CHD and GERD patients, ST segment ischemic changes, ventricular extrasystolia (VE) were registered more often. With associated ERE, these heart function disturbances were more frequent than in CRE. In patients with combined pathology, high HP invasion of gastric mucosa was significantly associated with greater duration and asynchrony of repolarization. Myocardial repolarization duration was independently linked to CHD exacerbation, red blood cell sedimentation rate, and HP dissemination of gastric mucosa. Inhomogeneity of myocardial repolarization was linked to myocardial infarction in anamnesis and RE severity. Factors affecting heart function during Bernstein test, HP infection, increased level of C-reactive protein, and instable CHD were independent predictors of RE development in imitated GER.

Conclusion. In patients with CHD and GERD, myocardial electric instability was linked to RE severity and HP status.

Key words: Coronary heart disease, gastro-esophageal reflux disease, *Helicobacter pylori* infection, myocardial electric instability.

Заболеваемость и смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) среди взрослого населения, несмотря на значительные успехи в борьбе с этой патологией, в ряде стран сохраняют выраженную тенденцию к росту [11]. Не вызывает сомнений актуальность дальнейшего поиска возможных факторов патогенеза ИБС.

Важнейшая особенность современного коронарного больного — множественность сочетанных заболеваний [8,9,15]. В основе синтропий или закономерно частых сочетаний определенных заболеваний выявляется их патогенетическая общность [8]. Установлено, что ИБС в 35% случаев сочетается с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [13]. Выдающиеся клиницисты С.П.Боткин и А.А.Остроумов не раз указывали, что для понимания разнообразных симптомов патологии сердечно-сосудистой системы у лиц, страдающих заболеваниями органов пищеварения, следует учитывать большое значение рефлекторных влияний со стороны желудочно-кишечного тракта. Доказано, что раздражение пищевода соляной кислотой достоверно уменьшает кровоток в венечных артериях и таким образом может вызывать стенокардию. Рефлекторный механизм указанного явления подтверждается тем, что оно не возникает в денервированном сердце у пациентов, перенесших трансплантацию [18]. Установлено, что гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) может стать причиной не только ишемии миокарда, но и нарушений сердечного ритма [20,24]. Обострение ГЭРБ может инициировать дестабилизацию коронарного кровотока, ишемию миокарда посредством висцерокардиального рефлекса.

Другой актуальной проблемой является изучение связи между атеросклерозом и определенными микроорганизмами. Ряд исследований

показали связь между атеросклерозом, ИБС и *Helicobacter pylori* (HP) [7,22]. HP-инфекция распространена так же часто, как атеросклероз, и может быть важным фактором риска (ФР) ИБС [7,17]. Интерес представляет проблема влияния HP на развитие ГЭРБ [16,19]. Исследования последних лет свидетельствуют, что до 60% пациентов с клиническими проявлениями ГЭРБ имеют HP, а степень обсемененности HP слизистой оболочки желудка (СОЖ) коррелирует с тяжестью рефлюкс-эзофагита [16,23].

Анализ литературных данных свидетельствует о наличии небольшого количества работ, посвященных проблеме эзофагокардиальных влияний, роли HP в синтропии ИБС и ГЭРБ. Целью настоящей работы было изучение взаимосвязей гастроэзофагеального рефлюкса, хеликобактериоза и маркеров электрической нестабильности миокарда у пациентов с сочетанием ИБС и ГЭРБ.

Материал и методы

Комплексно обследованы 225 больных: 67 пациентов с сочетанием ИБС и ГЭРБ (они составили основную группу) и две группы сравнения: 72 больных ИБС и 86 — ГЭРБ. По половозрастному составу пациенты были сопоставимы: в группе больных с сочетанной патологией средний возраст составил $59 \pm 11,4$ лет, женщин было 33 (49,3%), мужчин — 34 (50,7%); в группе больных ИБС средний возраст — $59 \pm 11,0$ лет, женщин — 34 (47,2%), мужчин — 38 (52,8%); в группе пациентов с ГЭРБ средний возраст — $56 \pm 10,6$ лет, женщин было 40 (46,5%), мужчин — 46 (53,5%).

У больных ИБС отмечались следующие формы заболевания: нестабильная стенокардия, стенокардия напряжения II-IV функциональных классов (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе. Пациенты с ГЭРБ были «эндоскопически позитивны».

Критериями исключения служили: явные нарушения ритма или проводимости (мерцательная аритмия, пароксизмальные формы тахикардий, частая экстрасистолия, наличие искусственного водителя ритма и др.), острый ИМ в течение последних 2 месяцев и некоронарогенные формы

поражения миокарда, пороки сердца, признаки развития острого или обострения хронического инфекционного заболевания, сердечная недостаточность IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), злокачественные новообразования, эндоскопически негативная ГЭРБ, обострение сопутствующих заболеваний.

Диагноз ИБС верифицировали наличием перенесенного Q-образующего ИМ, либо типичной клинической картиной в совокупности с положительным результатом стресс-теста (велоэргометрия), либо в совокупности с подтвержденными при суточном мониторингировании электрокардиограммы (СМ ЭКГ) эпизодами ишемии миокарда.

Диагностика ГЭРБ осуществлялась при фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) с последующим общеморфологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки нижней трети пищевода, выделяли ГЭРБ с катаральной и эрозивной формами эзофагита [5,6].

В качестве маркеров электрической нестабильности миокарда определялись продолжительность и асинхронность процессов реполяризации. На стандартной ЭКГ, снятой в 12 общепринятых отведениях, подсчитывались продолжительность интервала QT — превышением нормы считалось увеличение продолжительности интервала QT > 440 мсек; дисперсия интервала QT (QTd), которая рассчитывалась как разница между максимальным и минимальным значениями интервала QT, превышающими норму считались величины > 31,9 мсек; скорректированный интервал QT (QTc), который рассчитывался по формуле Bazett H, преобразованной Taran L и Szilagyi N, превышением нормы считалось QTc > 460 мсек для мужчин и QTc > 470 мсек для женщин [10,14,21]. Для СМ ЭКГ использовалась система Кардиотехника-4000, учитывались стандартные показатели [2,3,12].

С целью изучения влияния ГЭР на сердечную деятельность, а также для дифференциальной диагностики ретростеральных болей использовался кислотный перфузионный тест Бернштейна, ассоциированный по времени с СМ ЭКГ [4,12,13]. Анализировалась частота возникновения желудочковой экстрасистолы (ЖЭ), эпизодов ишемии миокарда во время проведения теста Бернштейна.

НР-инфекция диагностировалась посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР), чувствительность и специфичность которой достигает 100% [7]. Для ПЦР использовался набор реагентов для выявления генотипа *Cag A Helicobacter pylori* «ХЕЛИКОПОЛ СА» (НПФ Литех, Москва). Степень тяжести хеликобактериоза определялась гистобактериоскопически; выделяли 3 степени обсемененности СОЖ: слабая ≤ 20 микробных тел в поле зрения; средняя ≤ 50; высокая > 50 микробных тел в поле зрения [1].

При сопоставлении выделенных групп больных использовался однофакторный дисперсионный анализ. Для оценки частотных показателей применялась кросстабуляция, критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Применяли также многомерный линейный и логистический регрессионный анализ. Статистически значимым считали различие при $p < 0,05$.

Протокол исследования согласован с комиссией по этическому контролю за НИР при Саратовском государственном медицинском университете.

Результаты и обсуждение

У пациентов с сочетанием ИБС и ГЭРБ нестабильная стенокардия и хронические формы ИБС распространены одинаково часто — 31 (46%) и 36 (54%) пациентов, соответственно.

При эндоскопическом исследовании в этой группе пациентов катаральный рефлюкс-эзофагит (КРЭ) диагностирован у 40 (60%) больных, эрозивный (ЭРЭ) — у 27 (40%). В группе больных ИБС преобладали ($p < 0,05$) пациенты с дестабилизацией коронарной болезни, их было 47 (65,3%) vs пациентов с хроническими формами заболевания — 25 (34,7%); в группе больных ГЭРБ КРЭ выявлен у 51 (59,3%), ЭРЭ — у 35 (40,7%) пациентов.

При изучении влияния имитированного ГЭР на сердечную деятельность в ходе кислотного, перфузионного теста Бернштейна установлено, что в группе пациентов с сочетанной патологией по сравнению с больными ИБС достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдались потенциально опасные нарушения: ишемические изменения сегмента ST обнаружены у 15 (22,4%) пациентов основной группы и 5 (6,9%) больных ИБС; ЖЭ во время или сразу после орошения пищевода соляной кислотой зарегистрирована у 24 (35,8%) пациентов с сочетанной патологией и 10 (13,8%) больных ИБС.

Выявлена зависимость между глубиной воспалительно-деструктивных изменений нижней трети пищевода и степенью выраженности нарушений сердечной деятельности во время теста Бернштейна. При наличии ЭРЭ у пациентов с сочетанием ИБС и ГЭРБ вышеописанные нарушения в сумме встречались достоверно чаще ($p < 0,05$), чем у больных с КРЭ: у 21 (77%) и 18 (45%) пациентов, соответственно.

Исследование особенностей процессов реполяризации в зависимости от наличия ГЭРБ и степени РЭ показало, что в группе больных с сочетанной патологией достоверно увеличены продолжительность (QT, QTc) и асинхронность (QTd) процессов реполяризации. При этом на фоне эрозивных изменений в пищеводе показатели существенно отличались от таковых при КРЭ (таблица 1). У коронарных пациентов с ГЭРБ, при ЭРЭ установлен существенно больший асинхронизм реполяризации. Между глубиной структурных изменений пищевода и QTd при наличии сочетанной патологии установлены положительные связи (коэффициент ковариации = 0,552 при $p < 0,05$).

При сопоставлении показателей реполяризации миокарда и степени обсемененности СОЖ НР у больных с сочетанием ИБС и ГЭРБ получены следующие данные: при наличии средней и высокой степеней обсемененности СОЖ НР

средняя продолжительность интервала QT была достоверно большей ($p < 0,05$), чем у «НР-негативных» больных и пациентов с низкой степенью обсемененности СОЖ НР ($0,41 \pm 0,01$ сек vs $0,37 \pm 0,01$ сек), как и средняя продолжительность QTc ($0,44 \pm 0,01$ сек vs $0,40 \pm 0,01$ сек); при наличии средней и высокой степени обсемененности СОЖ НР средняя величина QTd составила 60 ± 5 мсек, что достоверно ($p < 0,05$) отличает пациентов данной категории от «НР-негативных» больных и пациентов с низкой степенью обсемененности СОЖ НР, средняя величина QTd у которых составила 50 ± 5 мсек. В группах сравнения подобные взаимосвязи отсутствовали.

По данным линейного регрессионного анализа на продолжительность реполяризации миокарда оказывали достоверное ($p < 0,05$) «независимое влияние» обострения ИБС, величина скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и степень обсемененности СОЖ НР. Неоднородность реполяризации миокарда (QTd) находилась в зависимости от наличия перенесенного ИМ и степени РЭ (таблица 2). Поскольку обострение ИБС многие исследователи связывают с наличием

воспаления, то в целом можно считать, что продолжительность интервала QT у больных ИБС и сочетанной патологией в определенной мере обусловлена провоспалительными процессами в организме.

При многомерном анализе «влияний» на выраженность нарушений сердечной деятельности во время пробы Бернштейна установлено, что НР-инфекция, повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) и «обострение» ИБС были независимыми факторами, достоверно влияющими ($p < 0,05$) на вероятность возникновения ЖЭ при имитированном ГЭР (таблица 3). Электрическая нестабильность миокарда при «обострении» ИБС — давно установленный факт, тогда как, зависимость риска желудочковых аритмий от НР-статуса на фоне ГЭР у больных ИБС выявлена впервые. Быстрота возникновения аритмии после ГЭР позволяет предполагать опосредованность этой реакции через вегетативную нервную систему.

Заключение

У больных с сочетанием ИБС и ГЭРБ существуют взаимосвязи маркеров и проявлений

Таблица 1

Зависимость процессов реполяризации миокарда от степени РЭ у больных с сочетанной патологией и изолированно протекающей ГЭРБ

Показатель	ГЭРБ+ИБС		ГЭРБ	
	КРЭ (n=40)	ЭРЭ (n=27)	КРЭ (n=51)	ЭРЭ (n=35)
QT, сек	$0,38 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,02^*$	$0,36 \pm 0,03$	$0,36 \pm 0,03$
QTc, сек	$0,40 \pm 0,02$	$0,44 \pm 0,02^*$	$0,39 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,02$
QTd, мсек	$54 \pm 2,1$	$66 \pm 4,2^*$	$30 \pm 1,4$	$27 \pm 1,2^{**}$

Примечание: в таблице приведены средние значения показателей и стандартные отклонения; * — достоверность различий соответствующих показателей у больных в группе ГЭРБ+ИБС при наличии КРЭ или ЭРЭ; ** — достоверность различий соответствующих показателей в группе больных с «изолированной» ГЭРБ при наличии КРЭ или ЭРЭ.

Таблица 2

«Влияние» основных клинических и лабораторных показателей на величину дисперсии интервала QT у больных с сочетанием ГЭРБ и ИБС по данным линейной, многомерной регрессии

Показатель	B	t-критерий	Достоверность (p)
Возраст	-0,000	-0,095	0,924
«Обострение» ИБС	0,006	0,558	0,580
ХСН	-0,017	-0,882	0,383
Перенесенный ИМ	0,031	2,146	0,044
ЭРЭ	0,025	3,383	0,002
Инфекция НР*	0,003	0,793	0,433
СРБ	-0,012	-1,635	0,113
Фибриноген	0,001	0,756	0,455
СОЭ	-0,001	-0,603	0,550

Примечание: B — угловой коэффициент регрессии; t-критерий — критерий Стьюдента; * — степень обсемененности СОЖ НР; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 3

«Влияние» основных клинических и лабораторных показателей на возникновение ЖЭ у больных ИБС при ГЭР по данным логистической регрессии

Показатель	Возраст	Нестабильность ИБС	ХСН	ИМ в анамнезе	Фибриноген	СРБ	ЭРЭ	Инфекция НР*
Достоверность (p)	0,65	0,01	0,22	0,45	0,38	0,04	0,49	0,03
Odds ratio	1,04	80,2	0,09	0,28	1,06	6,0	0,38	57,6
-91,%CL	0,88	3,9	0,01	0,01	0,91	1,79	0,03	2,51
+91,%CL	1,23	710	2,78	5,05	1,23	35,6	4,29	239,1

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; * — степень обсемененности СОЖ НР.

электрической нестабильности миокарда, степени РЭ и НР-статуса. Эта зависимость, очевидно, опосредуется как через нейровегетативные механизмы, так и через системные провоспалительные процессы. Полученные

данные дополняют существующие представления о висцерокардиальных взаимодействиях и роли НР при ИБС и делают еще более актуальным своевременные диагностику и коррекцию ГЭРБ и НР-инфекции у коронарных больных.

Литература

- Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков А.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. Москва 1998; 483 с.
- Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Ультразвук функц диагн 2001; 3: 108-27.
- Баевский Р.М., Волков Ю.Н., Нидеккер И.Г. Статистический, корреляционный и спектральный анализ пульса в физиологии и клинике. Сборник. Математические методы анализа сердечного ритма. Москва 1986; 51-61.
- Битти А.Д. Диагностические тесты в гастроэнтерологии. Москва 1995; 15-6.
- Гриневиц В.Б., Саблин О.А., Богданов И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Баррета. Санкт-Петербург 2001; 29 с.
- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода. Москва 2000; 179 с.
- Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. Москва 2003; 412 с.
- Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний. Кли мед 2000; 1: 56-8.
- Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Генез полиморбидности. Клин геронтол 2001; 1-2: 3-5.
- Никитин Ю.П., Кузнецов А.А. Дисперсия интервала QT. Кардиология 1998; 5: 58-62.
- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск тер профил 2002; 3: 4-12.
- Сторонова О.А., Трухманов А.С., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эзофагогенные и коронарогенные боли в грудной клетке: проблемы дифференциальной диагностики. Росс ж гастроэнтерол, гепатол, колопроктол 2002; 1: 68-72.
- Таранченко Ю.В., Звенигородская Л.А. Дифференциальная диагностика загрудинных болей при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с ишемической болезнью сердца. Cons med. Приложение 2002; 6: 495-8.
- Школьников М.А. Синдром удлиненного интервала QT. Москва 2001; 46-80.
- Эльштейн Н.В. Множественность заболеваний как одна из ключевых проблем современной гастроэнтерологии. Гастробюллетень 2001; 2-3: 99.
- Bercik P, Verdu E, Armstrong D. Reflux esophagitis and H. Pylori. Gastroenterology 1997; 113: 2020-1.
- Birmie DH, Holme ER, McKay IC, et al. Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis. Possible mechanism of action Helicobacter pylori and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk. Eur Heart J 1998; 19: 387-94.
- Chauhan A, Petch MC, Schofield PM. Cardio-oesophageal reflex in humans as a mechanism for «linked angina». Eur Heart J 1996; 17: 407-13.
- Befrits R, Sjostedt S, Ward M, et al. Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer does not provoke gastroesophageal reflux disease. Helicobacter 2000; 5: 202-5.
- Davies HA, Rush EN, Lewis MJ, et al. Esophageal stimulation lowers exertional angina threshold. Lancet 1995; 1: 111.
- Day CP, McComb JM, Campbell RWF. QT Dispersion: an indication of Arrhythmia Risk in patients with Long QT Intervals. Br Heart J 1999; 63: 342-4.
- Kowalski M, Konturek PC, Piemazek P, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in coronary artery disease and effect of its eradication on coronary lumen reduction after percutaneous coronary angioplasty. Dig Liver Dis 2001; 33: 222-9.
- Pace F, Bianchi Porro G. Gastroesophageal reflux and Helicobacter pylori. Dig Liver Dis 2000; 32: 202-6.
- Richter JE. Atypical Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease. Clinical perspectives in Gastroenterology 1996; 34: 7-10.

Поступила 13/05-2005

Влияние электромагнитного излучения терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра оксида азота на коагуляционный гемостаз у пациентов с различными формами стенокардии

С.С. Паршина, В.Ф. Киричук, Т.В. Головачева, Т.Н.Афанасьева, В.Д. Тупикин, А.П. Креницкий, А.В. Майбородин, Н.А.Лопатина

Саратовский государственный медицинский университет. Саратов, Россия

Electro-magnetic radiation of terahertz range, NO molecular specter frequencies, and coagulation hemostasis in patients with various angina forms

S.S. Parshina, V.F. Kirichuk, T.V. Golovacheva, T.N. Afanasyeva, V.D. Tupikin, A.P. Krenitsky, A.V. Mayborodin, N.A. Lopatina

Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Цель. Оценить эффективность и механизмы гипокоагуляционного эффекта электромагнитного излучения терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра оксида азота (ЭМИ ТГЧ-NO) у больных с различными формами стенокардии.

Материал и методы. Обследованы 80 больных нестабильной стенокардией (НС) IIА и IIВ классов по классификации Braunwald E. и стенокардией напряжения II-IV функциональных классов по классификации Канадской ассоциации кардиологов. 20 пациентов на фоне традиционной медикаментозной терапии получали лечение ЭМИ ТГЧ-NO. Особенностью исследования явилась оценка воздействия ЭМИ ТГЧ-NO при НС в отсутствии гепаринотерапии. Изучалось влияние на основные параметры коагуляционного гемостаза: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), активированное время рекальцификации (ABP), протромбиновое время, эуглобулиновый фибринолиз, содержание фибриногена (F), активность антитромбина-III (Ат-III), суммарный показатель нарушений в системе протеина С, резистентность Va фактора к активированному протеину С.

Результаты. ЭМИ ТГЧ-NO обладает гипокоагуляционным эффектом у больных как стабильной (СС), так и НС. Механизм гипокоагуляционного воздействия при СС заключается в снижении прокоагулянтного потенциала за счет влияния на первую – удлинение АПТВ и АВР и третью – снижение содержания F, фазы свертывания крови; при НС – в повышении антикоагулянтного потенциала крови за счет Ат-III и модуляции исходно нарушенного фибринолиза.

Заключение. ЭМИ ТГЧ-NO целесообразно включать в комплексное лечение больных стенокардией с целью достижения гипокоагуляционного эффекта. ЭМИ ТГЧ-NO может быть использовано в качестве альтернативного метода лечения у пациентов с гиперкоагуляционными сдвигами при наличии противопоказаний к специальной гипокоагуляционной медикаментозной терапии либо при непереносимости соответствующих препаратов.

Ключевые слова: стенокардия, гемокоагуляция, электромагнитное излучение, оксид азота.

Aim. To study hypocoagulation effectiveness and mechanisms of electro-magnetic radiation, terahertz range, NO molecular specter frequencies (EMR THF-NO), in patients with various angina forms.

Material and methods. The authors examined 80 patients with unstable angina, Class IIA and IIB (E. Braunwald classification), or effort angina, Functional Class II-IV (Canadian Cardiovascular Society). Twenty patients received standard medication therapy plus EMR THF-NO. Noteworthy, EMR THF-NO effects in unstable angina (UA) were studied in the absence of heparin therapy. The effects on main hemostatic parameters were studied: activated partial thromboplastin time (APTT), activated recalcification time (ART), prothrombin time,

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (8452) 45-60-19, 95-64-69

e-mail: medspz@overta.ru (для Паршиной С.С.)

euglobulin fibrinolysis, fibrinogen (F) levels, antithrombin-III (At-III) activity, complex parameter of protein C system disturbances, Va factor resistance to activated C-protein.

Results. EMR THF-NO demonstrated hypocoagulation effect in patients with stable angina (SA) and UA. In SA, hypocoagulation mechanism is explained by procoagulation potential reduction, by affecting the first (APTT and ART increase) and the third (F level decrease) coagulation phases. In US, it's explained by increase in anticoagulant potential, due to At-III and modulation of initially disturbed fibrinolysis.

Conclusion. EMR THF-NO should be included into complex therapy of angina patients, for greater hypocoagulation effect. EMR THF-NO could be used as an alternative method in patients with hypercoagulation and contraindications to special pharmaceutical hypocoagulation, or intolerance to these medications.

Key words: Angina, hemocoagulation, electro-magnetic radiation, NO.

Введение

Терагерцовая терапия (ТГЧ-терапия) – новый немедикаментозный метод лечения, при котором используют электромагнитное излучение (ЭМИ) терагерцового диапазона [1]. В данном диапазоне находятся молекулярные спектры излучения и поглощения важнейших клеточных метаболитов – NO, CO, O₂, CO₂, OH и др. [2]. Терагерцовый (субмиллиметровый) диапазон располагается на шкале электромагнитных волн между миллиметровым (крайне высокочастотным) и оптическим инфракрасным диапазонами [3].

Наибольший интерес в настоящее время представляет электромагнитное излучение на частотах молекулярного спектра оксида азота (NO) – 150,176...150,644 ГГц (ЭМИ ТГЧ-NO или ТГЧ-терапия-NO), поскольку NO является «сигнальной молекулой кардиоваскулярной системы» [4], в качестве экзогенного вазодилатора участвует в регуляции тонуса кровеносных сосудов, а также тормозит агрегацию тромбоцитов [5,6].

В условиях *in vitro* ЭМИ ТГЧ-NO оказывает ингибирующее воздействие на функциональную активность тромбоцитов у больных нестабильной стенокардией (НС) [7], что, наряду с теоретическими данными, явилось предпосылкой использования ЭМИ ТГЧ-NO в клинике.

По мнению ряда авторов, при облучении ЭМИ ТГЧ-NO может не только возрастать синтез эндогенного NO и повышаться его реакционная способность, но и увеличиваться продолжительность существования NO в клетках [8].

Первые положительные результаты клинического применения ТГЧ-терапии-NO при сердечно-сосудистой патологии [9] подчеркивают необходимость изучения ее влияния на функциональное состояние системы гемостаза, как одного из ведущих звеньев развития ишемической болезни сердца (ИБС). Актуальность

подобного исследования определяется и тем, что в настоящее время проблему гипокоегуляционной терапии у больных ИБС нельзя признать полностью решенной [10].

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности и механизмов гипокоегуляционного эффекта ЭМИ ТГЧ-NO у больных различными формами стенокардии.

Материал и методы

Обследованы 80 больных стенокардией, из них 42 пациента с НС ПА и ПВ по классификации Braunwald E 2000 и 38 больных стенокардией напряжения (СН) II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, получавших стандартную медикаментозную терапию аспирином, нитратами, β-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и др.

20 больным стенокардией на фоне медикаментозного лечения назначали ТГЧ-терапию-NO. I группу составили 10 пациентов с НС, II группу – 10 больных стабильной стенокардией (СС). Облучение ЭМИ ТГЧ-NO проводилось с помощью малогабаритного генератора «КВЧ-NO», формирующего структуру молекулярного спектра NO в соответствии с разработанными ранее методами [11]. Использовался прерывистый режим воздействия «3/15» – 3 минуты (мин.) облучения, 15 мин. перерыв, общая длительность сеанса 39 мин. Локализация облучения – область мечевидного отростка грудины. Курс лечения – 10 сеансов.

Следует отметить, что среди пациентов I группы преобладали больные с вторичной НС ПА (n=8), имевшие в качестве экстракардиальной причины кризовое течение артериальной гипертензии (АГ), что не позволяло включить в комплекс медикаментозных средств введение гепарина [12]. У остальных 2 пациентов гепарин не использовался из-за непереносимости и наличия недавнего обострения язвенной болезни желудка в анамнезе. Таким образом, особенностью данного исследования явилась оценка эффективности немедикаментозного воздействия ЭМИ ТГЧ-NO при НС в условиях отсутствия гепаринотерапии.

Контрольные группы (III и IV) составили больные стенокардией, получавшие стандартную медикаментозную терапию. В III группу вошли 32 пациента с НС. Учитывая, что в I группе у больных НС не применялся гепарин, в III группу были включены только те пациенты с НС, которым по различным причинам также не

назначалась гепаринотерапия. IV группа (n=28) состояла из больных СС.

В ходе исследования оценивалось влияние на основные параметры коагуляционного гемостаза: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), активированное время рекальцификации (АВР), протромбиновое время (ПВ), эуглобулиновый фибринолиз (ЭФ), содержание фибриногена (F), активность антиромбина-III (Ат-III), суммарный показатель нарушений в системе протеина С (НО ПрС), резистентность Va фактора к активированному протеину С (НО РАПС).

В основной группе обследование проводили до и после курса ТГЧ-воздействия, в контрольной – в аналогичные сроки – при поступлении и выписке из стационара.

Результаты

При использовании ЭМИ ТГЧ-НО у больных НС (I группа) обнаружено повышение антикоагулянтного потенциала крови за счет увеличения активности Ат-III с $81,5 \pm 1,7\%$ до $84,5 \pm 2,2\%$ ($p < 0,05$) (таблица 1). Достоверные изменения остальных показателей антикоагулянтной активности – НО ПрС и НО РАПС, а также параметров прокоагулянтного и фибринолитического звеньев отсутствовали. Вместе с тем обращала на себя внимание нормализация времени ЭФ при анализе его динамики методом направленного сдвига. У всех пациентов I группы с исходным снижением активности фибринолиза (n=5) в результате лечения повышалась фибринолитическая активность до состояния нормализации – с $25,5 \pm 5,5$ до $10,5 \pm 1,5$ мин. ($p < 0,05$). В то же время при исходно повышенной активности ЭФ (n=2) в процессе воздействия ЭМИ ТГЧ-НО отмечено ее снижение до нормальных величин – с $3,5 \pm 1,1$ до $13,0 \pm 3,3$ мин.

При общепринятой медикаментозной терапии у пациентов с НС (III группа) не выявлено изменений в функциональном состоянии коагуляционного гемостаза, за исключением незначительного укорочения ПВ – с $17,3 \pm 0,7$ до $16,4 \pm 0,7$ сек. ($p < 0,05$) (таблица 1).

У больных СС (II группа) влияние ЭМИ ТГЧ-НО на коагуляционный гемостаз выражалось, прежде всего, в снижении прокоагулянтного потенциала крови: отмечены удлинение АПТВ с $37,4 \pm 1,3$ до $46,5 \pm 1,9$ сек. ($p < 0,05$) и увеличение АВР с $61,0 \pm 1,8$ до $69,0 \pm 1,5$ сек. ($p < 0,05$) (таблица 2), а также снижение содержания F с $3,62 \pm 0,24$ до $3,15 \pm 0,27$ г/л ($p < 0,05$). Достоверной динамики антикоагулянтного и фибринолитического потенциалов не обнаружено. У больных СС при медикаментозной терапии (IV группа) достоверные изменения функционального состояния коагуляционного гемостаза отсутствовали (таблица 2).

Ни у одного пациента при ТГЧ-терапии-НО не зафиксировано патологической гипокоагуляции по результатам лабораторных тестов, также не наблюдалось клинических симптомов геморрагического синдрома.

Обсуждение

Представленные результаты свидетельствуют, что новый метод немедикаментозного воздействия – ЭМИ терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра НО, обладает собственным гипокоагуляционным эффектом у пациентов как со СС, так и с НС. Механизмы гипокоагуляционного действия ЭМИ ТГЧ-НО зависят от формы стенокардии.

Таблица 1

Динамика показателей коагуляционного гемостаза у больных НС при различных методах лечения

Показатели системы гемостаза	Метод лечения			
	I группа ТГЧ-терапия-НО (n=10)		III группа (контроль) (n=32)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АПТВ, сек.	$39,8 \pm 2,3$	$39,7 \pm 0,3$	$39,9 \pm 1,5$	$41,7 \pm 1,0$
АВР, сек.	$65,4 \pm 3,5$	$62,3 \pm 1,9$	$56,2 \pm 1,6$	$57,8 \pm 2,1$
ПВ, сек.	$13,7 \pm 0,9$	$13,2 \pm 0,2$	$17,3 \pm 0,7$	$16,4 \pm 0,7^*$
F, г/л	$3,38 \pm 0,21$	$4,00 \pm 0,50$	$3,89 \pm 0,18$	$3,40 \pm 0,20$
ЭФ, мин.	$13,1 \pm 5,4$	$11,3 \pm 1,2$	$12,4 \pm 1,9$	$16,6 \pm 2,5$
Ат-III, %	$81,5 \pm 1,7$	$84,5 \pm 2,2^*$	$86,9 \pm 4,9$	$80,8 \pm 4,9$
НО ПрС	$0,71 \pm 0,02$	$0,77 \pm 0,05$	$0,74 \pm 0,02$	$0,72 \pm 0,04$
НО РАПС	$0,86 \pm 0,03$	$0,96 \pm 0,08$	$1,02 \pm 0,03$	$0,99 \pm 0,03$

Примечание: * - изменение статистически достоверно в сравнении с исходным значением ($p < 0,05$).

Таблица 2

Динамика показателей коагуляционного гемостаза у больных СС при различных методах лечения

Показатели системы гемостаза	Метод лечения			
	II группа ТГЧ-терапия-НО (n=10)		IV группа (контроль) (n=28)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АПТВ, сек.	37,40±1,33	46,5±1,94*	41,42±1,94	41,6±1,36
АВР, сек.	61,00±1,77	69,00±1,47*	61,67±1,76	63,00±2,00
ПВ, сек.	13,20±0,20	14,42±0,93	17,06±1,24	15,67±0,65
F, г/л	3,62±0,24	3,15±0,27*	3,62±0,31	3,66±0,29
ЭФ, мин.	10,50±2,11	8,00±2,40	9,33±1,54	6,00±1,00
Ат-III, %	89,00±3,42	92,00±3,45	76,34±3,31	70,00±4,50
НО ПрС	0,73±0,03	0,76±0,02	0,74±0,02	0,67±0,07
НО РАПС	0,85±0,03	0,88±0,02	0,92±0,05	0,81±0,08

Примечание: * — изменение статистически достоверно в сравнении с исходным значением (p<0,05).

При НС происходит повышение антикоагулянтного потенциала крови за счет увеличения активности основного естественного антикоагулянта — Ат-III. Обнаружено модулирующее действие ТГЧ-терапии-НО на фибринолитическое звено системы гемостаза: нормализация как исходно повышенного, так и исходно сниженного ЭФ.

Особое значение имеет то, что гипокоагуляционный эффект ЭМИ ТГЧ-НО зафиксирован у пациентов с НС в условиях отсутствия гепаринотерапии, что позволяет рассматривать ТГЧ-терапию-НО в качестве «средства выбора» у лиц с непереносимостью гепарина или противопоказаниями к его назначению.

При СС ведущим механизмом гипокоагуляционного действия ТГЧ-терапии-НО является снижение прокоагулянтного потенциала крови, которое не связано с достоверной активацией ЭФ и антикоагулянтной защиты. При этом ЭМИ ТГЧ-НО оказывает влияние как на первую — АПТВ, АВР, так и на третью — содержание F, фазы свертывания крови. Положительная динамика АВР опосредованно может свидетельствовать о благоприятном влиянии на тромбоцитарное звено системы гемостаза [13], что соответствует экспериментальным данным *in vitro* и *in vivo* [7,14]. Воздействие ТГЧ-терапии-НО одновременно на начальную, первую и конечную, третью фазы свертывания крови, согласуется с теоретическими сведениями о том, что НО является универсальным регулятором физиологических процессов в организме [15].

Отсутствие резких колебаний в состоянии системы гемостаза при ТГЧ-воздействии

подчеркивает мягкость и физиологичность нового метода лечения.

Таким образом, в настоящем исследовании впервые получены доказательства того, что гипокоагуляционное действие ТГЧ-терапии-НО является самостоятельным эффектом электромагнитного излучения терагерцового диапазона при СС и при НС, поскольку у обследуемых пациентов не применялись специфические препараты, оказывающие непосредственное влияние на состояние системы коагуляционного гемостаза (гепарин, варфарин и др.), а использование общепринятой медикаментозной терапии у пациентов контрольных групп не влияло на показатели гемокоагуляции.

Заключение

Электромагнитное излучение терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра НО обладает гипокоагуляционным эффектом у больных СС и НС, что подтверждает патогенетическую обоснованность его применения при ИБС. Механизм гипокоагуляционного ТГЧ-воздействия-НО при СС заключается в снижении прокоагулянтного потенциала за счет влияния на первую и третью фазы свертывания крови; при НС — в повышении антикоагулянтного потенциала крови и модуляции исходно нарушенного фибринолиза. Представленные результаты позволяют рассматривать ТГЧ-терапию-НО в качестве альтернативного метода лечения пациентов с гиперкоагуляционными сдвигами при наличии противопоказаний к специальной гипокоагуляционной медикаментозной

терапии либо при непереносимости соответствующих препаратов. Полученные результаты подтверждают перспективность исполь-

зования нового направления, «терагерцовой терапии», у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Литература

1. Бецкий О.В., Креницкий А.П., Майбородин А.В. и др. Биофизические эффекты волн терагерцового диапазона и перспективы развития новых направлений в биомедицинской технологии: "Терагерцовая терапия" и "Терагерцовая диагностика". Биомед технол радиоэлектрон 2003; 12: 3-6.
2. Башаринов А.Е., Тучков Л.Г., Поляков В.М. и др. Измерение радиотепловых и плазменных излучений в СВЧ-диапазоне. Москва «Сов. Радио» 1968; 380 с.
3. Мериакри В.В. Состояние и перспективы развития линий передачи субмиллиметрового диапазона волн и устройств на их основе. Успехи соврем радиоэлектрон 2002; 12: 10-2.
4. Ванин А.Ф. Нобелевская премия 1998 г. по физиологии и медицине. Природа 1999; 1: 1-7 или http://badis.narod.ru/home/histor/his_nobel.html
5. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных физиологических состояниях. Биохимия 2000; 65(4): 485-503.
6. Северина И.С. Растворимая гунилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов окиси азота. Биохимия 1998; 63(7): 939-97.
7. Киричук В.Ф., Волин М.В., Креницкий А.П. и др. Тромбоциты в реакциях системы гемостаза на КВЧ-воздействие. Саратов 2002; 189 с.
8. Киричук В.Ф., Креницкий А.П., Майбородин А.В. и др. Оксид азота и электромагнитное излучение КВЧ. Биомед технол радиоэлектрон 2002; 10: 95-108.
9. Паршина С.С., Киричук В.Ф., Головачева Т.В. и др. Первый опыт клинического применения электромагнитного излучения терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра оксида азота. Биомед технол радиоэлектрон 2004; 11: 46-54.
10. Скипетров В.П. Система свертывания крови и фибринолиза — аварийная система организма человека. В кн.: 1-я Всероссийская национальная ассамблея кардиологов. Тез. докл. Саратов 1998; 120-87.
11. Креницкий А.П., Майбородин А.В., Бецкий О.В. и др. Квазиоптический КВЧ-генератор молекулярных спектров излучения атмосферных газов для исследования физических и биологических сред. Биомед технол радиоэлектрон 2002; 12: 17-26.
12. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Москва "Новая волна" 2002; 1: 455-7.
13. Сидоркина А.Н., Сидоркин В.Г., Преснякова М.В. Биохимические основы системы гемостаза и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Нижний Новгород 2005; 112 с.
14. Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Иванов А.Н. и др. Восстановление микроциркуляторных расстройств под воздействием ЭМИ КВЧ на частотах оксида азота in vivo. Миллиметр вол биолог мед 2004; 2(34): 57-69.
15. Moncada S, Palmer RU, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol rev 1991; 43: 109-42.

Поступила 14/09-2005

Сравнительная эффективность спиропррила и эналаприла у больных с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца

С.Ю. Волкова^{1,3}, В.В. Рагозина², В.А. Балина², М.А. Пушникова³, В.А. Щуплецова³, С.В. Шалаев^{2,3}

¹Институт терапии Тюменского Отдела Южно-Уральского научного центра РАМН; ²Областной кардиологический диспансер; ³Тюменская государственная медицинская академия. Тюмень, Россия

Comparative effectiveness of spirapril and enalapril in patients with coronary heart disease-caused chronic heart failure

S.Yu. Volkova^{1,3}, V.V. Ragozina², V.A. Balina², M.A. Pushnikova³, V.A. Shchupletsova³, S.V. Shalaev^{2,3}

¹Therapy Institute, Tumen Branch, South Ural Scientific Center, Russian Academy of Medical Sciences;

²Regional Cardiology Dispanser; ³Tumen State Medical Academy. Tumen, Russia

Цель. При проспективном 6-месячном наблюдении в сравнительном аспекте изучить эффективность спиропррила (С) и эналаприла (Э) в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), обусловленной ишемической болезнью сердца.

Материал и методы. 61 пациент с ХСН ишемического генеза, был разделен на группы лечения С (n=29, средняя доза 5±1,3 мг/сут.) и Э (n=32, средняя доза 18,3±9,0 мг/сут.). Всем пациентам, в начале и по окончании 6-месячного срока наблюдения, кроме общеклинического обследования, проводили 6-минутный тест ходьбы, эхокардиографию, количественное определение N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) в плазме.

Результаты. Оба исследуемых препарата показали сопоставимый клинический эффект: за время наблюдения, фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) в группе С выросла в среднем на 9,6% (p=0,00013), в группе Э на 7,0% (p=0,01). Дистанция, пройденная при 6-минутного тесте ходьбы, увеличилась в среднем на 25,1% при приеме С (p=0,00016) и на 14,8% в группе Э (p=0,01). Анализ распределения NT-proBNP показал, что данный показатель имел достоверную взаимосвязь, как с функциональным состоянием пациентов, определяемым по тесту 6-минутной ходьбы (r=-0,43, p=0,002), так и с выраженностью систолической дисфункции ЛЖ (r=-0,46, p=0,001). В обеих группах отмечен рост NT-proBNP за время наблюдения, однако в группе С он был минимален – Ме: 25 пмоль/л (p=0,66), в то время как в группе Э – статистически достоверен – Ме: 150 пмоль/л (p=0,045).

Заключение. У больных с ХСН ишемического генеза С показал клиническую эффективность, сопоставимую с традиционно используемым ингибитором ангиотензин-превращающего фермента. Однако исследование позволило выявить более выраженное сдерживающее влияние С на плазменный уровень NT-proBNP в процессе терапии.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сравнение ИАПФ, спиропррил, эналаприл, NT-proBNP.

Aim. During prospective 6-month follow-up, to compare spirapril and enalapril effectiveness in patients with coronary heart disease (CHD)-caused chronic heart failure (CHF).

Material and methods. In total, 61 patients with CHD-caused CHF, according to inclusion/exclusion criteria, were divided into spirapril group (n=29; mean dose 5±1.3 mg/d) and enalapril group (n=32, mean dose 18.3±9.0 mg/d). At baseline and after 6-month follow-up, all patients underwent general clinical examination, 6-minute walking test, echocardiography (EchoCG), and quantitative measurement of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) level. Data analysis was performed with STATISTICA package (Version 6.0).

Results. Both agents had similar clinical effects: during follow-up, left ventricular ejection fraction (LVEF) increased by 9.6% in spirapril group (p=0.00013), and by 7.0% in enalapril group (p=0.01). In 6-minute walking test, the distance walked increased by 25.1% (p=0.00016) and 14.8% (p=0.01), respectively. NT-proBNP levels significantly correlated with patients' functional status, assessed in 6-minute walking test (r=-0.43, p=0.002), and EchoCG-assessed LF systolic dysfunction (r=-0.46, p=0.001). In both groups, NT-proBNP levels had raised: non-significantly, up to 25 pmol/l (p=0.66) in spirapril group, and significantly, up to 150 pmol/l (p=0.045), in enalapril group.

Conclusion. In patients with CHD-caused CHF, spirapril was as clinically effective as a traditionally administered ACE inhibitor. Spirapril was more effective in delaying NT-proBNP level increase.

Key words: Chronic heart failure, ACE inhibitor comparison, spirapril, enalapril, NT-proBNP.

Введение

В настоящее время не вызывает сомнений, что хроническая сердечная недостаточность (ХСН) может быть отнесена к эпидемиям ближайшего будущего, т. к. ее распространенность повсеместно увеличивается. В России клинически выраженной СН страдает 5,5%, тяжелой — 2,3% населения, что в 3-10 раз превосходит показатели распространенности СН в странах Европы [2-4]; при этом ишемическая болезнь сердца (ИБС) является причиной ХСН в 60-70% случаев.

В современной фармакотерапии ХСН основные позиции принадлежат модуляторам нейрогуморальных систем — ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторам (БАБ), антагонистам альдостерона. Эффективность назначения этих групп препаратов, их достоверное влияние на позитивный прогноз и профилактику развития ХСН доказаны многочисленными, многоцентровыми, рандомизированными исследованиями.

Одним из наиболее изученных ИАПФ по праву можно считать эналаприл (Э), доказавший свою способность улучшать одновременно клиническое состояние, качество жизни (КЖ) и прогноз больных ХСН. В 2001 г в России зарегистрирован ИАПФ спираприл (С), одинаково блокирующий как циркуляторную, так и локальные ренин-ангиотензин-альдостероновые системы (РААС), с длительным периодом полувыведения и двойным путем элиминации. Эффективность С подтверждена в ряде плацебо-контролируемых и открытых, клинических испытаний [6,9,12,15,21].

Цель исследования — в процессе проспективного 6-месячного наблюдения в сравнительном аспекте изучить эффективность С и Э в лечении больных ХСН, обусловленной ИБС.

Материал и методы

Набор материала проводили в Институте терапии Тюменского отдела Южно-Уральского научного центра РАМН и в кардиологическом диспансере Тюменской Областной клинической больницы в период 2003-2005 гг. При включении больных в открытое, сравнительное, рандомизированное, проспективное исследование руководствовались следующими критериями: ХСН I — IV функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) ишемического генеза, фракция

выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 40% по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Критериями исключения служили: перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) давностью < 4 месяцев, сахарный диабет (СД) в стадии декомпенсации, нарушение функции щитовидной железы, хроническая обструктивная болезнь легких в периоде обострения, тяжелые нарушения функции печени и почек, острые нарушения мозгового кровообращения давностью < 6 месяцев, беременность, лактация, возраст > 70 лет, противопоказания для назначения ИАПФ, предполагаемые затруднения последующего наблюдения больных. При диагностике ХСН руководствовались Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН.

Первичному скринингу были подвергнуты 147 больных с ХСН. В соответствии с вышеуказанными критериями в исследование был включен 61 пациент (рисунок 1). 28 больных ИБС без СН, сопоставимых по полу и возрасту, составили «группу сравнения». Методом случайной выборки все пациенты с ХСН были разделены на 2 группы: I группу лечения спираприлом (Квадроприл[®], ПЛИВА АО, Хорватия), II группу лечения эналаприлом (Эналаприл, Акрихин, Россия). В I группу включены 29 пациентов, которым к проводимому лечению был добавлен С от 3 до 6 мг/сут. (однократный прием). Во II группу включены 32 пациента, которым был назначен Э в дозе от 5 до 40 мг/сут. (двукратный прием). Стартовая доза С составила 3 мг/сут., Э — 5 мг/сут. Во время 6-месячного наблюдения пациенты наносили контрольные визиты ежемесячно. Дозы препаратов титровали во время каждого визита, увеличивая при очередном визите дозу С на 3 мг/сут. (всего до 6 мг/сут.), Э на 5 мг/сут. (всего до 40 мг/сут.) и контролируя дозу препарата по уровню АД (при АД < 100/60 мм рт.ст. дальнейшего титрования дозы ИАПФ не проводилось). В I группе завершили 6-месячное наблюдение 25 больных, 4 выбыли из исследования: 1 пациент отказался от участия в исследовании, 3 не явились для повторного обследования через 6 месяцев. Во II группе закончили 6-месячное наблюдение 27 больных, 5 выбыли из исследования: 2 отказались от участия в исследовании, 3 не явились для повторного обследования. Таким образом, протокол исследования был полностью выполнен у 52 больных с ХСН. Исходы ХСН в двух группах больных оценивали через 12 месяцев наблюдения «по намерению лечить». Сравнительная характеристика двух групп больных, завершивших 6-месячное наблюдение, представлена в таблице 1. Значимых различий по возрасту, анамнестическим данным, ФК ИБС по классификации Канадской ассоциации кардиологов и ФК ХСН, факторам риска (ФР), сопутствующей патологии, пройденной дистанции при выполнении нагрузочного теста (НТ) с 6-минутной ходьбой, лабораторным показателям, данным оценки сократительной функции миокарда и базисной терапии в группах больных, принимавших Э и С, не было.

НТ с 6-минутной ходьбой проводили по общепринятой методике, измеряя дистанцию (м), пройденную пациентом за 6 минут по размеченному коридору.

ЭхоКГ выполняли на аппарате Lojic-500 в М- и В-режимах. Для оценки систолической функции ЛЖ определяли конечно-систолические и конечно-диастолические размеры и объемы ЛЖ (КДР, КДО, КСР, КСО), ФВ ЛЖ.



Рис. 1 Протокол исследования.

Также определяли размеры левого предсердия (ЛП), толщину задней стенки (ЗС) ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), региональную сегментарную сократимость ЛЖ.

Количественное определение N-концевого мозгового натрийуретического пептида (NT-pro BNP – terminal pro brain natriuretic peptide) в плазме проводили на аппарате Multiscan (TermoLabSistem, Германия), конкурентным иммуноферментным методом (ELISA), стандартными наборами реактивов Biomedica (Австрия). Результаты выражали в пмоль/л.

При статистической обработке результатов использовали статистический пакет STATISTICA (версия 6.0). При создании базы данных применяли редактор электронных таблиц MS Excel 7.0. Тестирование параметров распределения проводили с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, асимметрии и эксцесса. Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm m$ (среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего) или Me (25-75%) (медиана, 25 и 75 перцентиль) в зависимости от вида распределения (параметрического или непараметрического). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин, в зависимости от параметров распределения, использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Для оценки динамических изменений внутри групп применяли непараметрический критерий Вилкоксона (Wilcoxon) для парных величин. При сравнении дискретных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона с коррекцией на непрерывность по Йетсу (Yates corrected Chi-squared), двухсторонний точный критерий Фишера (Fisher exact test). Для оценки изменения дискретных переменных в динамике применяли критерий McNemar. Различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительная оценка клинической эффективности С и Э в лечении больных ХСН по данным проспективного наблюдения в течение 6 месяцев

Побочных эффектов в группе С отмечено не было, в группе Э в 2 случаях ИАПФ был отменен вследствие развития упорного кашля.

К концу наблюдения средняя доза С составляла $5 \pm 1,3$ мг/сут. (от 3 до 6 мг/сут.), Э – $18,3 \pm 9,0$ мг/сут. (от 5 до 40 мг/сут.). Частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) при наметившейся тенденции к снижению достоверно не изменились в обеих группах. Степень выраженности клинических проявлений СН достоверно уменьшилась среди больных обеих групп. Пройденная дистанция по данным НТ с 6-минутной ходьбой среди больных, получавших С, возрасла на 25,1% – с $283 \pm 60,1$ м до $368 \pm 87,9$ м ($p = 0,00016$); среди больных, лечившихся Э, на 14,8% – с $267 \pm 50,3$ м до $307 \pm 50,1$ м ($p = 0,01$). К концу 6 месяца наблюдения ФВЛЖ в группе С повысилась на 9,6% – с $36,4 \pm 4,4\%$ до $46 \pm 8,4\%$ ($p = 0,00013$), в группе Э на 3% – с $35,9 \pm 4,3\%$ до $39,1 \pm 7,6\%$ ($p = 0,01$).

В группе С, отмечено достоверное снижение содержания в плазме фибриногена с $427 \pm 61,3$ мг/дл до $344 \pm 58,1$ мг/дл ($p = 0,044$); в то же время значимого изменения уровня фибриногена в группе Э не произошло. Обе группы больных не имели существенных различий по исходным характеристикам. В таблице 2 представлены результаты сравнения основных изучаемых параметров при повторном обследовании больных ХСН через 6 месяцев. В группе С две трети пациентов в конце исследования «перешли» в I и II ФК ХСН. Степень выраженности клинических симптомов СН (средний ФК ХСН) при повторном обследовании была достоверно меньшей в группе С по сравнению с больными, группы Э. Дистанция, пройденная за 6 минут НТ, также была достоверно большей среди больных, лечившихся С. Применение его в среднесуточной

Таблица 1

Исходная характеристика двух групп больных ХСН

Анализируемый показатель	Группа Э (n=27)	Группа С (n=25)	p
Средний возраст, лет	57±5,1	54±6,2	0,1
Мужчин (%)	21 (77,8%)	21 (84%)	0,57
ФК I (%)	1 (3,7%)	-	0,34
ФК II (%)	8 (29,6%)	12 (48%)	0,18
ФК III (%)	16 (59,3%)	10 (40%)	0,17
ФК IV (%)	2 (7,4%)	3 (12%)	0,58
Средняя дистанция, пройденная в 6-мин. НТ, м	267±50,3	283±60,1	0,3
АГ (%)	24 (88,9%)	22 (88,0%)	0,91
САД, мм рт.ст.	144±15,4	138±18,5	0,34
ДАД, мм рт.ст.	92±6,5	89±12,1	0,32
Перенесенный ИМ (%)	21 (77,8%)	20 (80%)	0,85
Курение (%)	20 (74,1%)	14 (56%)	0,18
СД (%)	4 (14,8%)	6 (24%)	0,4
Ожирение (ИМТ ≥ 30кг/м²) (%)	9 (33,3%)	7 (28%)	0,7
ГХС (%)	18 (66,7%)	19 (76%)	0,46
ФВЛЖ, %	36±4,3	36±4,4	0,73
КДРЛЖ, см	6,8±0,7	6,8±0,8	1,0
КСРЛЖ, см	5,6±0,75	5,6±0,75	1,0
КДОЛЖ, мл	243±52,9	242±61,7	0,9
КСОЛЖ, мл	160±46,3	153±46,9	0,6
УО, мл	82,0±15,1	89,5±17,8	0,11
ЛП, см	4,9±0,5	4,8±0,5	0,34
Глюкоза крови, ммоль/л	5,3±0,97	5,2±1,0	0,83
K ⁺ плазмы, Ммоль/л	4,7±0,45	4,8±0,4	0,28
Креатинин, мкмоль/л	93,6±15,2	90,9±13,0	0,63
Фибриноген, мг/дл	412±66,3	428±61,3	0,58
БАБ (%)	19 (70,4%)	21 (84%)	0,25
Дигоксин (%)	11 (40,7%)	7 (28%)	0,15
Спиронолактон (%)	6 (22,2 %)	10 (40%)	0,17

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ГХС – гиперхолестеринемия; УО – ударный объем.

дозе 5 мг в сравнении с Э 18,3 мг/сут. соотносилось с достоверно более выраженным увеличением ФВЛЖ у больных ХСН.

Исходы ХСН анализировали по истечении года наблюдения «по намерению лечить». Из 61 пациента, первоначально включенного в исследование, за оцениваемый период умерло 8 больных: 3 – в группе С и 5 – в группе Э. Основной причиной смерти являлась декомпенсация ХСН (n=6). У 1 пациента причиной смерти стала тромбоэмболия легочной артерии, у 1 – ИМ. Смертность от всех причин по истечении 12 месяцев в группе С составила 10,3%, в группе Э – 15,6% (p=0,25).

Плазменный уровень NT-proBNP у больных ХСН и его изменения под влиянием проводимой терапии.

Средний плазменный уровень NT-proBNP был в 5,5 раза выше у больных ХСН по отношению к больным ИБС без СН (группа сравнения). Медиана NT-proBNP у больных ХСН

составила 495 пмоль/л – интерквартильный диапазон: 276 пмоль/л – 732 пмоль/л vs 93 пмоль/л (16 пмоль/л – 240 пмоль/л) у больных ИБС без СН (p=0,000001). Содержание NT-pro BNP в плазме крови коррелировало с тяжестью клинических проявлений ХСН (ФК ХСН) (рисунок 2); при этом уровень NT-pro BNP среди больных с III-IV ФК был достоверно большим при сравнении с больными, имевшими I-II ФК ХСН. Количество больных с базальным уровнем NT-pro BNP > медианы (495 фмоль/мл) при ФК I составило 0%, ФК II – 19%, ФК III – 56%, при ФК IV – 80%. Результаты анализа установили, что NT-proBNP являлся показателем, отражавшим выраженность систолической дисфункции ЛЖ и толератность больных ХСН к физической нагрузке (ТФН). Плазменный уровень NT-pro BNP был отрицательно связан с величиной ФВЛЖ (r=-0,43; p=0,016) и положительно – с размерами ЛП (r=0,39; p=0,0004).

Таблица 2

Сравнение эффективности С и Э в лечении больных ХСН (по результатам повторного обследования через 6 месяцев)

Анализируемый показатель(*)	Группа Э (n=26)	Группа С (n= 23)	P
ФК I (%)	-	8 (34,8%)	0,002
ФК II (%)	13 (50%)	8 (34,8%)	0,3
ФК III (%)	13 (50%)	5 (21,7%)	0,046
ФК IV (%)	-	2 (8,7%)	0,13
Средний ФК (M±m)	2,4±0,5	1,9±0,66	0,006
Дистанция, пройденная в 6-мин. НТ, м (M±m)	306,5±50,1	368±87,9	0,035
ЧСС, в 1 мин. (M±m)	81,3±11,3	79,7±11,3	0,62
ФВЛЖ, % (M±m)	39,1±7,6	46,0±8,35	0,006
Абс. прирост ФВЛЖ, % (M±m) (Ме, 25-75%)	3,2±6,9 (2,5; 1,0-6,0)	9,6±9,1 (7,0; 4,0-17,0)	0,006
КДРЛЖ, см (M±m)	6,97±0,8	6,65±0,76	0,34
КСРЛЖ, см (M±m)	5,63±0,79	5,04±0,85	0,06
КДОЛЖ, мл (M±m)	264,7±56,76	235,68±60,59	0,2
КСОЛЖ, мл (M±m)	164,3±41,85	128,95±49,13	0,5
УО, мл (M±m)	99,4±15,09	106,36±15,22	0,13
ЛП, см (M±m)	4,97±0,58	4,62±0,57	0,1
Фибриноген, мг/дл (M±m)	370,7±101,2	343,7±58,1	0,12

Примечание: в скобках указана форма представления данных.

Отмечалась отрицательная корреляция между содержанием NT-pro BNP в плазме и пройденной дистанцией при выполнении НТ с 6-минутной ходьбой ($r=-0,36$; $p=0,016$). Была выявлена взаимосвязь между NT-pro BNP и креатинином ($r=0,28$; $p=0,014$), калием ($r=-0,4$; $p=0,043$) в плазме крови.

При анализе динамики плазменного уровня NT-proBNP среди больных, получающих различные ИАПФ, путем повторного (через 6 месяцев) определения содержания NT-proBNP, было выявлено, что в обеих группах отмечался рост NT-proBNP за время наблюдения, однако в группе С он был минимален — медиана 25 пмоль/л, интерквартильный диапазон: -171, 414 пмоль/л ($p=0,66$), в то время как в группе Э статистически достоверен — медиана 150 пмоль/л, интерквартильный диапазон: -144, 912 пмоль/л ($p=0,045$).

Обсуждение

По результатам проведенного исследования ИАПФ С показал клиническую эффективность, сопоставимую по ряду исследуемых показателей — влиянию на ФВЛЖ, процессы ремоделирования ЛЖ, результаты НТ с 6-минутной ходьбой, переносимость препарата, уровень фибриногена плазмы крови, с традиционным ИАПФ Э, что совпадает с данными других авторов [6,9,12,15,21].

Проведенная работа продемонстрировала, что плазменный уровень NT-proBNP у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ ишемического генеза, достоверно выше, чем у лиц без таковой, и возрастает соответственно ФК ХСН. Плазменный уровень NT-proBNP изначально и в процессе терапии коррелировал со степенью выраженности систолической дисфункции ЛЖ, диагностируемой по данным ЭхоКГ, а также с функциональным состоянием пациентов, определяемым по НТ 6-минутной ходьбы. Результаты проведенного анализа показали, что уровень NT-proBNP является параметром точно и количественно отражающим выраженность систолической дисфункции ЛЖ, что соответствует данным многочисленных исследований, которые позволили Европейскому обществу кардиологов [18] рекомендовать определение мозгового натрийуретического пропептида (BNP) и NT-proBNP в клинической практике для диагностики ХСН, стратификации риска, определения прогноза и контроля терапии.

В последние годы все большее внимание обращают на то, что развитие ХСН сопровождается выраженным дисбалансом многих нейрогуморальных систем, в т.ч. и системы натрийуретических пептидов (НУП) [1,2,5,7]. Важность системы НУП трудно переоценить, т.к. она является основным фактором, противостоящим РААС, симпатoadреналовой системе (САС) и вазопрессину.

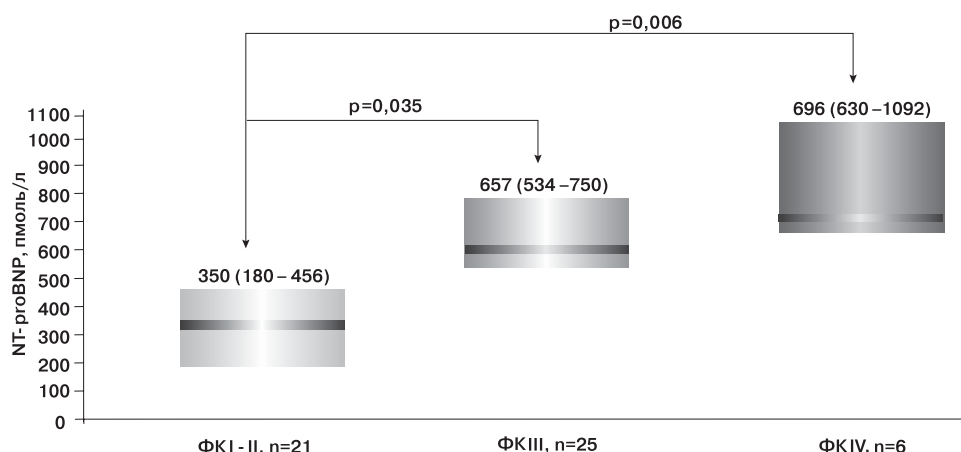


Рис.2 Плазменный уровень NT-pro BNP в зависимости от тяжести клинического течения ХСН (ФК).

К увеличению концентрации НУП, в первую очередь, приводит повышение давления в предсердиях и желудочках сердца. Возникающая нейрогуморальная активация является не только следствием нарушения насосной функции миокарда и зависит от его тяжести, но и сама способствует ремоделированию сердца и сосудов, во многом формируя морфологический субстрат ХСН и оказывая непосредственное влияние на прогноз заболевания [8]. Была проведена оценка эффективности проводимой терапии при помощи определения плазменного уровня NT-proBNP. Необходимо отметить, что адекватный контроль за клиническими проявлениями ХСН, как правило, сопровождается достаточно устойчивым снижением плазменного пула НУП. Необходимо отметить, что большинство лекарственных средств, применяемых в лечении СН, способно существенным образом изменять плазменную концентрацию НУП. В ряде исследований показано, что ИАПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину-II и диуретики приводят к редукции плазменной концентрации BNP и NT-proBNP; БАБ оказывают переменный эффект [11,16,18,19]. Однако ишемия миокарда сама по себе является важной причиной повышения НУП. Это подтверждается в ряде исследований при участии пациентов с ишемией миокарда, у которых уровень BNP в покое и при ФН был достоверно выше по сравнению с пациентами без ишемии, причем степень повышения BNP коррелировала с объемом ишемизированного миокарда [10,13,17]. Назначение С позволило минимизировать продолжающуюся отрицательную динамику ХСН на патогенетическом уровне, выражающуюся в дальнейшем нарастании плазменного уровня NT-proBNP, при этом применение С оказывало

дозозависимый эффект. Таким образом, С оказывал более выраженный патогенетический эффект у больных с ХСН, выражающийся в более значимом сдерживании нарастания плазменного уровня NT-pro BNP. Необходимо отметить, что за время исследования в группе Э пациенты смогли достичь только субоптимальной дозы в среднем $18,3 \pm 9,0$ мг/сут., что могло, в данном случае, повлиять на динамику уровня NT-proBNP.

Однако, поскольку клинический эффект терапии ХСН не коррелирует с патогенетическим, необходим контроль NT-pro BNP в процессе лечения. Ряд исследований в США и Западной Европе: UKNPS (United Kingdom Natriuretic Peptide Study), BATTLE-SARRED (BNP Assisted Treatment To LEssen Serial CARdiac Readmissions and Death), RABBIT (Rapid Assessment of Bedside BNP in Treatment of Heart Failure), STARS (Suivi du Traitement dans l'insuffisance caRdiacque Systolique. Treatment monitoring of systolic cardiac insufficiency (dysfunction)) показали, что мониторинг плазменной концентрации BNP и NT-proBNP в ходе терапии генерировало в сознании лечащего врача необходимость следовать более агрессивной тактике, нежели той, на которую обычно решался кардиолог, не зная, насколько адекватны его усилия. В целом, BNP и NT-proBNP могут рассматриваться в качестве высоко чувствительного индивидуального ФР наступления любых, в т.ч. и неблагоприятных, кардиоваскулярных событий, а снижение их плазменного пула как новая вторичная («суррогатная») цель терапии СН независимо от ее этиологии [14,20,22].

Заключение

Таким образом, у больных с ХСН применение ИАПФ С в дозе от 3 мг/сут. до 6 мг/сут.,

в среднем $5 \pm 1,3$ мг/сут. при однократном приеме, сопровождается существенным уменьшением тяжести клинических симптомов ХСН, повышением сократительной способности миокарда ЛЖ, переносимости ФН, снижением уровня фибриногена в плазме крови. Содержание NT-pro BNP в плазме коррелирует с тяжестью клинических проявлений ХСН, выраженностью нарушений систолической функции ЛЖ, ТФН. В применявшихся в

настоящем исследовании дозах С в сравнении с Э оказывает более выраженный патогенетический эффект при ХСН, характеризующийся сдерживанием прогрессирующего нарастания плазменного уровня NT-pro BNP с течением времени. Необходимо отметить, что определение NT-proBNP в плазме крови существенно дополняет имеющиеся возможности диагностики, оценки тяжести и контроля эффективности терапии больных с ХСН.

Литература

1. Андреев Д.А., Рыкова М.С. «Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности». Клин мед 2004; 6: 4-8.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум. Серд недостат 2002; 1: 7-11.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Первые результаты национального эпидемиологического обследования — Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике (по Обращаемости) — ЭПОХА — О — ХСН. Серд недостат 2003; 4(3) (19): 116-20.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологическое исследование сердечной недостаточности: состояние вопроса. Серд недостат 2002; 10: 57-8.
5. Карпов Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы. Серд недостат 2002; 3(1): 22-4.
6. Карпов Ю.А., Деев А.Д. 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. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Современное представление о патогенезе и лечении хронической сердечной недостаточности. Клин мед 2000; 8: 22-7.
8. Палеев Н.Р., Палеев Ф. Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца». Клин мед 2004; 5: 4-7.
9. Полимбетов Д.С., Крайсман В.А., Исаева Б.Г., Алиев Ф.Р. Эффективность квадропрела (спираприла) и каптоприла при эссенциальной гипертензии (гипертонической болезни). Тер архив 2000; 10: 18-20.
10. Скворцов А.А., Мареев В.Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении больных, перенесших острый инфаркт миокарда. РМЖ 1999; 15: 739-44.
11. Шарошина И.А., Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Роль натрийуретических пептидов в диагностике сердечной недостаточности. РКЖ 2003; 3: 81-6.
12. Якусевич В.В. Новый ингибитор ангиотензин-превращающего фермента спираприл: клинические исследования. Практик врач 2001; 20(2) 56-8.
13. Bibbins-Domingo K, Ansari M, Schiller NB, et al. B-type natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease: data from the Heart and Soul study. Circulation 2003; 108: 2987-92.
14. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet 1997; 350: 1349-53.
15. 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: 449-57.
16. Lucher A, Burnet JC Jr, Jougasaki M, et al. Augmentation of the cardiac natriuretic peptides by beta-receptor antagonism: evidence from a population-based study. JACC 1998; 32(7): 1839-44.
17. Marumoto K, Hamada M, Hiwada K et al. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. Clin Sci (Lond) 1995; 88: 551-6.
18. McDonald TA, Holmer S, Raymond I, et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. Eur J Heart Fail 2004; 6: 269-73.
19. Nakaoka H, Kitahara Y, Amano M, et al. Effect of beta-adrenergic receptor blockade on atrial natriuretic peptide in essential hypertension. Hypertension 1987; 10: 221-5.
20. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. JACC 2001; 37: 1781-7.
21. Schmidt J, Bachinger A. Spirapril in der Hochdrucktherapie. Arztl Praxis 1998; 53-55; 2-6.
22. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. Lancet 2000; 355: 1126-30.

Поступила 27/03-2006

Перспективы использования препарата «Перфторан» для профилактики развития реперфузионного синдрома у больных острым инфарктом миокарда

С.С. Шувалов, В.Ю. Ушаков

Саратовский государственный медицинский университет Росздрава. Саратов, Россия

Perftoran therapy perspectives in reperfusion syndrome prevention among acute myocardial infarction patients

S.S. Shuvalov, V.Yu. Ushakov

Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Введение. Несмотря на достигнутые успехи в лечении Q-образующего инфаркта миокарда (Q-ИМ), остается нерешенной проблема профилактики реперфузионного синдрома (РПС), развивающегося вследствие открытия коронарной артерии при тромболитической терапии (ТЛТ).

Цель. Оценить частоту возникновения РПС, а также его проявлений в виде нарушений сердечного ритма и рецидивов болевого синдрома у больных Q-ИМ при использовании Перфторана.

Материал и методы. Проведено обследование и лечение 166 больных Q-ИМ. У всех пациентов была применена ТЛТ; 46 дополнительно назначали Перфторан. Определяли частоту возникновения нарушений сердечного ритма, рецидивов болевого синдрома.

Результаты. Применение Перфторана одновременно с ТЛТ при ИМ снижает частоту возникновения РПС на 26,8%, частоту развития нарушений сердечного ритма: желудочковой экстрасистолии на 24,2%, синусовой брадикардии на 17,3%. Фибрилляция желудочков при назначении Перфторана не наблюдалась. Одновременно Перфторан уменьшал частоту рецидивов болевого синдрома.

Заключение. Перфторан положительно влиял на течение РПС при Q-ИМ. Полученные результаты позволяют рекомендовать включение Перфторана в комплексную терапию больных Q-ИМ.

Ключевые слова: Q-образующий инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, реперфузионный синдром, Перфторан.

In spite of recent achievements in Q-wave myocardial infarction (Q-IM) management, prevention of reperfusion syndrome, developing due to coronary artery opening in thrombolytic therapy (TLT), is still an unsolved problem.

Aim. To assess the incidence of reperfusion syndrome and its manifestations, cardiac arrhythmias and recurrent pain syndrome attacks, in Q-IM patients treated with perftoran.

Material and methods. In total, 166 Q-IM patients were examined and treated. All participants received TLT; 46 individuals also received perftoran. The incidence of cardiac arrhythmias and recurrent pain syndrome attacks was assessed.

Results. In Q-IM patients, perftoran and TLT reduced reperfusion syndrome incidence by 26.8%, ventricular extrasystolia incidence – by 24.2%, and sinus bradycardia – by 17.3%; no ventricular fibrillation cases were registered. Moreover, perftoran decreased recurrent pain syndrome attack incidence.

Conclusion. Perftoran beneficially influenced clinical course of reperfusion syndrome in Q-IM. Perftoran could be included into Q-IM complex therapy.

Key words: Q-wave myocardial infarction, thrombolytic therapy, reperfusion syndrome, perftoran.

Инфаркт миокарда (ИМ) – острое заболевание, которое характеризуется развитием очага ишемического некроза части сердечной мышцы вследствие резкого несоответствия между

потребностью миокарда в кислороде и возможностями его доставки по коронарным артериям (КА). Летальность при ИМ независимо от своевременности лечения остается высокой [7].

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (8452) 92-63-96

Факс: (8452) 92-63-96

e-mail: sartmc@yandex.ru

В патогенезе ИМ главными факторами являются коронарный атеросклероз, тромбоз и спазм КА [7].

Однако, ставшая уже традиционной в лечении ИМ тромболитическая терапия (ТЛТ) как наиболее патогенетически обоснованный метод лечения ИМ, часто ведет к развитию реперфузионного синдрома (РПС), проявляющегося в возникновении сложных нарушений ритма сердца, нарастания сердечной недостаточности (СН), распространения зоны поражения в виде постишемического контрактурного некроза с развитием внезапной смерти [2,15].

Исходя из современных представлений о механизмах реперфузии, были проведены многочисленные исследования разных групп препаратов. Клинические исследования по профилактике РПС при ТЛТ ИМ встречаются довольно редко, а противоречивость и бессистемность этих сообщений дают право говорить, что применение кардиопротекторов при ИМ пока недостаточно разработано.

С целью решения проблемы профилактики РПС использовались различные методы: увеличение снабжения сердца глюкозой (глюкозо-инсулино-калиевая смесь) [10,12], уменьшение потребления свободных жирных кислот (СЖК) миокардом (никотиновая кислота [9], β -адреноблокаторы [14]), стимуляция окисления глюкозы (дихлорацетат [13]), уменьшение окисления СЖК (триметазидин [11], фосфокреатинин, эмоксипин, мексидол, аминазин, френолон [4], средства, обладающие способностью оказывать положительное влияние на процессы тканевого метаболизма в поврежденной центральной нервной системе, повышая устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов различного генеза (Пирацетам, Оксирацетам, Эльрацетам, Эпирацетам, Меклофенаксат [5], Милдронат [6]).

В экспериментальном исследовании на животных было показано, что Перфторан (субмикронная эмульсия на основе перфторорганических соединений с функцией переноса кислорода и углекислого газа) оказывает выраженный защитный эффект на ишемизированный миокард, снижая ишемические и устраняя реперфузионные повреждения миокарда. Кардиопротекторное действие эмульсии Перфторана связывают в основном с двумя ее компонентами (проксанол и перфторуглероды), благодаря которым эмульсия улучшает реологические

свойства крови и кислородное снабжение миокарда; ключевую роль в кардиопротекторном эффекте эмульсии играют перфторуглероды, которые обуславливают ее газотранспортную функцию; перфторуглеродная эмульсия способна повышать резистентность миокарда к ишемии при ее предварительном введении независимо от своих реологических и газотранспортных свойств [3].

Установлено, что проксанолы, входящие в состав перфторорганических соединений, обладают свойствами обратимо угнетать ток ионов Ca^{2+} , т.е., выступая в роли его антагонистов. Они тем самым уменьшают деструктивное действие фосфолипазы А₂ на миокард [1], повышая резистентность к повреждению, а также снижают потребность миокарда в кислороде, препятствуя возникновению аритмий. Кальциевые каналы клеток миокарда, как известно, занимают ключевую позицию в электромеханическом сопряжении миокарда и гладких мышц сосудов. Необратимое повреждение кальциевого гомеостаза рассматривается как существенное патогенетическое звено в ишемическом и реперфузионном повреждении сердца [1].

Таким образом, с целью предупреждения постишемического оглушения миокарда при ТЛТ теоретически обосновано профилактическое применение эмульсии перфторуглеродов, способной защищать миокард от РПС и, тем самым, улучшать его функцию в восстановительном периоде.

Учитывая отсутствие данных о применении Перфторана одновременно с проведением системного тромболиза для профилактики реперфузионных нарушений ритма, оценка данной терапевтической комбинации является целесообразной.

Целью настоящего исследования являлась оценка частоты возникновения и клинического течения РПС при использовании в терапии Перфторана. Оценивались следующие показатели: наличие РПС, а также его наиболее частые проявления — нарушения сердечного ритма и рецидив болевого синдрома на фоне ТЛТ.

Материал и методы

Для решения поставленных задач под наблюдением находились 166 больных острым ИМ (ОИМ), госпитализированных в палату интенсивной терапии 1 кардиологического отделения ММУ «Медико-санитарной части Саратовского подшипникового завода» в течение первых 12 часов от начала заболевания.

В исследование были включены 66 женщин и 100 мужчин. Возраст больных составил 35–75 лет (средний возраст – $58,13 \pm 5,38$).

В клиническом исследовании участвовали больные первым Q-образующим острым ИМ (Q-ИМ). ИМ диагностировали на основании критериев ВОЗ.

В исследование не включали больных при наличии: неQ-ИМ, признаков альвеолярного отека легких и кардиогенного шока; противопоказаний для проведения ТЛТ [8]; центрального венозного давления >180 мм вод.ст.; отказа от проведения процедур, предусмотренных протоколом; тяжелого сопутствующего заболевания, заметно влияющего на показатели гемодинамики и функциональное состояние основных систем организма.

Рандомизация в группы исследования проводилась случайной выборкой больных методом «закрытых конвертов».

Все больные получали системную ТЛТ препаратом «Стрептокиназа» (АО «Белмедпрепараты») в первые 12 часов от начала клинических проявлений ОИМ. Всем пациентам в течение первых трех суток заболевания назначали оксигенотерапию увлажненным кислородом через носовые катетеры.

Больные были разделены на 2 группы: основную и контрольную.

Больным основной (I) группы ($n=88$) наряду со стандартной терапией одновременно с началом ТЛТ вводили внутривенно (в/в) кровезаменитель с газотранспортной функцией – Перфторан. Схема введения Перфторана была следующей: после проведения биологической пробы и отсутствия аллергической реакции в/в капельно вводили 400 мл Перфторана в течение 12 часов, со скоростью 4–6 капель в минуту.

В контрольную (II) группу ($n=78$) были включены больные, которым одновременно с тромболизисом Перфторан не вводили.

По полу, возрасту, площади и локализации поражения миокарда больные контрольной группы не отличались от основной.

При ТЛТ проводили тщательное наблюдение за самочувствием и объективными данными больного.

Нарушения сердечного ритма диагностировали методом электрокардиографического (ЭКГ) мониторинга как при визуальном контроле в палате интенсивной терапии с записью выявленных изменений на регистраторе в течение минимум 3 суток, так и при плановых ежедневных осмотрах больного и регистрациях стандартной ЭКГ.

Учитывали рецидивы болевого синдрома.

Результаты

В ходе исследования оценивалось наличие или отсутствие клиники РПС, в первую очередь нарушений сердечного ритма. Наблюдались следующие нарушения ритма: желудочковая экстрасистолия (ЖЭ), синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, фибрилляция желудочков (ФЖ).

В основной группе отмечено снижение числа рецидивов ангинозных приступов как проявлений РПС по сравнению с контрольной группой, что, по-видимому, связано с основной функцией Перфторана – способностью переносить кислород. В I группе повторное введение обезболивающих препаратов потребовалось у

2 больных (4,4%), в то время как во II группе – у 30 больных (25%) ($p<0,05$).

РПС имел место у 26 больных основной группы (56,5%) и у 100 больных – контрольной (83,3%) ($p=0,01$), т.е. у 126 больных (76%) из 166, включенных в исследование.

Наиболее часто РПС проявлялся в виде ЖЭ – всего у 94 больных, включенных в исследование (57%).

Введение в/в Перфторана одновременно с началом ТЛТ и продолжение его введения во время тромболизиса снижало частоту реперфузионных аритмий и их тяжесть в I группе на 26,8% ($p=0,01$): не было ни одного эпизода ФЖ в отличие от II группы – 18 случаев (15%) ($p<0,005$). Наиболее частым видом реперфузионных аритмий оставалась ЖЭ, частота которой также эффективно снижалась при применении Перфторана.

При оценке частоты развития нарушений ритма как проявлений РПС обнаружены следующие закономерности: РПС проявился в виде ЖЭ у 18 (39,1%) больных I группы и у 76 (63,3%) II ($p<0,05$); синусовой тахикардии у 16 (34,7%) больных I группы и 26 (21,7%) II ($p>0,05$); синусовой брадикардии у 2 (4,4%) больных I группы и 26 (21,7%) II ($p<0,005$); ФЖ в основной группе отсутствовала, в группе контроля зафиксировано 18 (15%) случаев ($p<0,005$).

Таким образом, у подавляющего большинства больных был отмечен профилактический антиаритмический эффект Перфторана. Препарат существенно уменьшал количество сердечных аритмий, возникающих в период реперфузии у больных ОИМ. Отсутствие достоверных различий по частоте развития синусовой тахикардии, возможно, связано с малым числом наблюдений. С практической точки зрения важно отметить, что Перфторан, при введении его одновременно с ТЛТ, предупреждал возникновение опасных для жизни аритмий, таких как ФЖ. Другие нарушения сердечного ритма и проводимости реперфузионного характера, которые представляют меньшую опасность для жизни больных, например синусовая брадикардия, также подавлялись введением Перфторана.

Обсуждение

Наблюдение за пациентами, получавшими системную ТЛТ, лишнее подтвердило большую частоту развития РПС у больных ОИМ, в настоящем исследовании – в 76% случаев

у больных развился РПС в виде различных нарушений сердечного ритма – ЖЭ, синусовая брадикардия, синусовая тахикардия, ФЖ. Впервые показано, что на фоне применения Перфторана достоверно отмечается снижение частоты развития РПС на 26,8% ($p=0,010$), а также отдельных его проявлений – ЖЭ на 24,2% ($p<0,04$), синусовой брадикардии на 17,3% ($p<0,005$). ФЖ в основной группе отмечено не было, в отличие от контрольной, где она наблюдалась в 15% случаев РПС ($p<0,005$). Полученные данные свидетельствуют о более благоприятном течении РПС у больных ОИМ при использовании Перфторана. По-видимому, снижение частоты возникновения ЖЭ приводит, как следствие к отсутствию ФЖ в основной группе, а, соответственно, должно снижать количество летальных исходов. Уменьшение числа рецидивов ангинозных приступов при лечении Перфтораном

одновременно с ТЛТ является благоприятным признаком, т.к. влияет на ограничение зоны некроза.

Все вышеизложенное позволяет рекомендовать больным острым Q-ИМ лечение Перфтораном одновременно с ТЛТ.

Выводы

РПС встречается с частотой $> 80\%$ среди больных острым Q-ИМ, на фоне проведения ТЛТ. Наиболее частыми проявлениями РПС являются нарушения сердечного ритма – ЖЭ и рецидивы болевого синдрома.

Использование в лечении острого Q-ИМ Перфторана наряду с ТЛТ достоверно снижало частоту развития всех проявлений РПС, в т.ч. привело к отсутствию ФЖ.

Назначение Перфторана показано при лечении острого Q-ИМ одновременно с ТЛТ.

Литература

1. Воробьев С.И. Уменьшение деструктивного действия фосфолипазы A2 эмульсией перфторуглеродов на модели изолированного сердца. Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии. Пушино «ОНИ РАН» 1993; 186-9.
2. Голиков А.П., Руднев Д.В. Реперфузионный синдром при тромболитической терапии инфаркта миокарда. Кардиология 1989; 11: 66-70.
3. Ладилев Ю.В. Изучение кардиопротекторных свойств эмульсии перфторуглеродов при острой ишемии миокарда. Автореф дисс канд биол наук. Москва 1991.
4. Максимов И.В. Диагностика, профилактика и лечение реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда. Автореф дисс докт мед наук. Томск 2000.
5. Семиголовский Н.Ю., Оболенский С.В., Рыбкин М.П. и др. Сравнительная оценка эффективности 10 антигипоксических средств в остром периоде инфаркта миокарда. Международ мед обзоры 1994; 5: 334-8.
6. Симхович Б.З., Мерена Д.В., Хачи Х.Б. и др. Влияние нового структурного аналога гамма-бутиробетаина – 3=(2,2,2-триметилгидразоний) пропионата на содержание карнитина, карнитинзависимое окисление жирных кислот и некоторые показатели энергетического обмена в миокарде. Вop мед хим 1986; 4: 72-6.
7. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. Москва «МИА» 1996.
8. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). JACC 2004; 44: 671-719.
9. Datta S, Das D, Engelman R, et al. Enhanced myocardial protection by Nicotinic Acid, an antipolytic compound: mechanism of action. Basic Res Cardiol 1989; 84: 63-76.
10. Diaz R, Paolasso E, Piegas L, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction: the ECLA Glucose Insulin Potassium Pilot Trial. Circulation 1998; 98: 2227-34.
11. The EMIP-FR GROUP. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy. Eur Heart J 2000; 21: 1537-46.
12. Fath-Ordoubadi F, Beatt K. Glucose–Insulin–Potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo controlled trials. Circulation 1997; 96: 1152-6.
13. Steapool PW. The pharmacology of dichloroacetate. Metabolism 1989; 38: 1124-44.
14. Teo K, Yusuf S, Furberg D, et al. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. JAMA 1993; 270: 1589-95.
15. Zehender M, Utzolino S, Furtwangler A, et al. Time course and interrelation of reperfusion-induced ST changes and ventricular arrhythmia's in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1999; 68: 1138-42.

Поступила 30/03-2006

Прогностическое значение параметров электрокардиографии высокого разрешения, вариабельности сердечного ритма и динамики интервала QT у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

А.Э. Радзевич, В.В. Попов, Н.А. Буланова*, М.Ю. Князева

Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава; *Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ. Москва, Россия

Prognostic value of high-resolution electrocardiography parameters, heart rate variability, and QT interval dynamics in patients with chronic heart failure

A.E. Radzevich, V.V. Popov, N.A. Bulanova*, M.Yu. Knyazeva

Moscow State Medico-Stomatological University, State Federal Agency for Health and Social Development; *Training and Research Medical Center, Russian Federation President Affairs Administration. Moscow, Russia

Цель. Изучить прогностическую значимость параметров электрокардиографии (ЭКГ) высокого разрешения (ЭКГ ВР), вариабельности сердечного ритма (ВСР), дисперсии и длительности интервала QT для оценки риска декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН), возникновения фибрилляции предсердий (ФП) и внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследованы 70 пациентов, страдающих различными формами ИБС, осложненной ХСН II-III функциональных классов (ФК) по NYHA, имевшие в анамнезе документированные пароксизмы ФП. Инструментальные исследования включали: суточное мониторирование ЭКГ, ЭКГ, ЭКГ ВР, анализ ВСР, эхокардиографию.

Результаты. В ходе прогностического наблюдения больные были разделены на группы в зависимости от течения заболевания и исхода. Конечными точками исследования рассматривали: декомпенсацию ХСН, требующую госпитализации больного, аритмические осложнения в виде затянувшегося пароксизма ФП и случаи ВСС. При оценке прогностической значимости параметров ЭКГ ВР, ВСР и длительности интервала QT для прогнозирования декомпенсации у пациентов с ХСН наибольшей положительной предсказывающей ценностью обладают параметры ЭКГ: длительность фильтрованного комплекса QRS и скорректированный максимальный интервал QT. В прогнозировании возможности возникновения пароксизмальной формы ФП наибольшее прогностическое значение имеет показатель ЭКГ ВР — длительность фильтрованного зубца Р.

Заключение. Методы неинвазивной ЭКГ-диагностики: ЭКГ ВР, оценка ВСР, длительности интервала QT могут быть использованы для определения риска развития аритмических осложнений и декомпенсации у больных ИБС с ХСН.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, электрокардиография высокого разрешения, вариабельность ритма сердца, интервал QT, фибрилляция предсердий.

Aim. To study prognostic value of high-resolution electrocardiography (HR-ECG), heart rate variability (HRV), QT interval dispersion and duration parameters, for assessing the risk of chronic heart failure (CHF) decompensation, atrial fibrillation (AF), and sudden cardiac death (SCD) in coronary heart disease (CHD) patients.

Material and methods. In total, 70 patients with various CHD forms, Functional Class II-III CHF (NYHA), and documented AF paroxysms in anamnesis, were examined. Instrumental examination included 24-hour ECG monitoring, echocardiography, ECG, HR-ECG, HRV assessment.

Results. During prognostic follow-up, the participants were divided into groups, according to disease course and clinical outcome. End-points included: CHF decompensation, resulted in hospitalization; arrhythmic

complications - prolonged AF paroxysms; SCD. Assessing prognostic value of HR-ECG, HRV and QT interval duration in predicting CHF decompensation, ECG predictors with maximal positive prognostic value were filtered QRS complex duration and corrected maximal QT interval. In predicting AF paroxysms, HR-ECG parameter, filtered P wave duration, had maximal prognostic value.

Conclusion. Non-invasive ECG-diagnostics methods: HR-ECG, HRV and QT interval duration assessment, could be used in predicting arrhythmic complication and decompensation risk among CHD patients with CHF.

Key words: Coronary heart disease, chronic heart failure, high-resolution electrocardiography, heart rate variability, QT interval, atrial fibrillation.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — наиболее распространенное осложнение всех органических заболеваний сердца. Самыми частыми причинами развития ХСН в Европе и в России в последние годы стали ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда (ИМ) [22,24,26]. По данным эпидемиологических исследований у 14% больных ИБС, выживших после острого ИМ, в течение ближайших 5 лет развивается недостаточность кровообращения (НК), приводящая к летальному исходу в 50% случаев. При распространенности ХСН в России, равной ~ 5,5% всего населения (исследование «ЭПОХА-ХСН», 2002), речь идет о > 8 млн. больных [23].

Нарушения ритма сердца являются одним из факторов, определяющих неблагоприятный прогноз и высокую смертность при ХСН. Анализ причин смерти пациентов с СН на разных стадиях показал, что большой процент больных умирает внезапно без прогрессирования декомпенсации. Доля пациентов, умерших внезапно, была больше среди лиц с начальными проявлениями ХСН — 50% от всех случаев смерти в течение 1 года наблюдения. При ХСН III и IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) 40% и 20% случаев смерти, соответственно, относятся к категории внезапной сердечной смерти (ВСС) [25,26].

У больных с ХСН на фоне ИБС электрическая нестабильность миокарда определяется сложным взаимодействием ряда факторов: ишемией миокарда, дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), дисбалансом вегетативной регуляции, нарушением процессов реполяризации. Степень риска развития осложнений у больных с различными формами ИБС неодинакова, также как и значение метода для ближайшего и отдаленного прогноза заболевания. По существующим сейчас представлениям немаловажное место занимает оценка возможностей инструментальных методов исследований, которые дают важную информацию, позволяющую

прогнозировать неблагоприятный исход заболевания [1,2,4-7,13,17,19,24].

Целью данной работы было изучение прогностической значимости параметров электрокардиографии высокого разрешения (ЭКГ ВР), вариабельности сердечного ритма (ВСР), дисперсии и длительности интервала QT для оценки риска декомпенсации при ХСН, возникновения аритмических осложнений — фибрилляции предсердий (ФП) и ВСС у больных ИБС.

Материал и методы

Критериями включения пациентов в исследование являлись: наличие стабильных форм ИБС, осложненных ХСН II-III ФК (NYHA) [26]; синусовый ритм; согласие пациента на участие в исследовании.

Обследованы 70 больных. I группу составили 40 пациентов, 20 мужчин и 20 женщин, средний возраст $61,7 \pm 10,9$ лет, со стабильной стенокардией напряжения (ССН) II-III ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов без ИМ в анамнезе. Во II группу вошли 30 пациентов, 20 мужчин и 10 женщин, средний возраст $66,1 \pm 9,7$ лет с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), продолжительностью не < 1 года. У всех больных имелись указания на наличие в анамнезе пароксизмов ФП.

Больным проводили комплексное клинико-инструментальное обследование и подбор базовой терапии. Комплекс включал: 12-канальную ЭКГ с помощью многоканального электрокардиографа "CardiETT-2000" на скорости 50 мм/с с расчетом скорректированных по частоте сердечных сокращений (ЧСС) интервалов QTc, QTcmax, QTcmin, QTcd [3,15,17].

Запись осуществлялась в 12 отведениях: в 6 — от конечностей (I, II, III, aVR, aVL, aVF) и в 6 — грудных (V₁-V₆). В каждом отведении фиксировались не < 4 комплексов. Измерение интервалов QT и R-R производилось вручную. Интервал QT измеряли от начала комплекса QRS до конца зубца T, на уровне изолинии TP. В случае 2-фазного зубца T длина измерялась в точке окончательного возвращения T к изолинии. При наличии волны U окончание зубца T определялось как максимальное углубление между зубцами T и U. Измерения проводились в каждом отведении не менее, чем в 3 последовательных кардиоциклах. Экстрасистолические и постэкстрасистолические кардиоциклы из измерений исключались. В случаях сложнотифференцированного зубца T соответствующие отведения не анализировались. В дальнейшем длительность интервала QT была скорректирована с ЧСС по формуле Bazett H: $QTc = QT / \sqrt{R-R}$, где QTc — скорректированный интервал QT; QT — продолжительность фактического интервала QT, R-R — расстояние между зубцами R предшествующего

интервала. Определялась максимальная и минимальная длительности интервала QTc – QTcmin и QTcmax. Дисперсию реполяризации QTcd рассчитывали по формуле: $QTcd = QTcmax - QTcmin$, где QTcd – скорректированная дисперсия интервала QT, QTcmax – максимальная длительность интервала QT, скорректированного с ЧСС, QTcmin – минимальное значение длительности интервала QT, скорректированного с ЧСС.

Использовали Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ) по стандартной методике, ЭКГ ВР и ВСР. Среди параметров ЭКГ ВР оценивали следующие показатели: длительность фильтрованного комплекса QRS (SAQRS); среднеквадратичную амплитуду последних 40 мс QRS комплекса (RMS 40); длительность конечного интервала фильтрованного QRS комплекса с амплитудой < 40 мкВ (LAS 40); длительность фильтрованного зубца Р (FiP); длительность терминальной низкоамплитудной части FiP (D5); амплитуду последних 20 мс FiP (Last 20). Анализировали поздние потенциалы желудочков и предсердий (ППЖ, ППП). Критериями наличия ППЖ считались значения SAQRS >120 мс; RMS 40 <20 мкВ; LAS 40 >38 мс [6]. При наличии 2 признаков из 3 возможных тест считался положительным. Критериями наличия ППП считались FiP >125 мс; Last 20 <3,0 мкВ [2,6]. Из параметров ВСР оценивали: SDNN – стандартное отклонение всех RR интервалов; RMSSD – квадратный корень среднего значения квадратов разностей длительностей последовательных RR-интервалов; ИН – индекс напряжения регуляторных систем [4,5].

Больные находились под наблюдением не < 12 месяцев. Конечными точками исследования считали:

- декомпенсацию ХСН и пароксизмы ФП. Под декомпенсацией ХСН подразумевалось ухудшение клинического состояния пациентов в сочетании с увеличением ФК ХСН по NYHA. При наступлении конечных точек пациентов приглашали в клинику для оценки состояния и уточнения диагноза;
- случаи ВСС. Внезапной считалась смерть в присутствии свидетеля, наступившая в течение 1 часа после появления острых симптомов и связанная с сердечными причинами. В связи с небольшим количеством наблюдений (3 случая ВСС) эти пациенты были исключены из статистического анализа.

Для лечения больных использовали стандартные схемы лечения, включающие β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ),

нитраты и дезагреганты [22,24]. Дополнительно больным в подгруппах IБ и IIБ (см. ниже) назначали диуретики (фуросемид, гипотиазид) и сердечные гликозиды. Для удержания синусового ритма в подгруппах IБ и IIБ (см. ниже) применяли соталекс в дозе 160 мг/сут.

Обработка данных производилась с использованием пакета статистических программ Statistica for Windows 6.0 и SPSS for Windows. Также были рассчитаны пороговые значения отдельных параметров при помощи ROC-анализа.

Результаты

В ходе проспективного наблюдения и анализа исходов в I группе выделены следующие подгруппы: I А – пациенты со стабильным течением заболевания, не имеющие осложнений (n=17), I Б – больные с декомпенсацией ХСН (n=8), I В – больные с аритмическими осложнениями, пароксизмами ФП (n=14). Во II группе: II А – пациенты без осложнений (n=14), II Б – больные с декомпенсацией ХСН (n=7), II В – больные с пароксизмами ФП (n=7).

У пациентов с клиническими симптомами декомпенсации ХСН при ЭхоКГ выявлено достоверное снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до $50,5 \pm 2,35$ ($p < 0,05$). Размеры левого предсердия (ЛП) у больных обеих подгрупп достоверно не отличались, однако была отмечена тенденция к увеличению переднезаднего размера ЛП у пациентов с декомпенсацией ХСН.

Сравнительная характеристика параметров ЭКГ ВР, ВСР и длительности QT-интервала при неосложненном течении заболевания и декомпенсации ХСН представлена в таблице 1.

В подгруппе I Б значения QTc-min и QTc-max равнялись $390,0 \pm 7,06$ и $417,0 \pm 0,01$ мс_{1/2}, соответственно, тогда как у пациентов с неосложненным течением эти параметры составили $357,1 \pm 9,60$ и $399,0 \pm 0,01$ мс_{1/2} ($p < 0,001$). QTcd в обеих подгруппах достоверно не отличалась.

Таблица 1

Сравнительная характеристика параметров ЭКГ ВР, ВСР и длительности интервала QT у больных I группы при неосложненном течении заболевания (I А) и декомпенсации ХСН (I Б)

Показатели	Подгруппа I А неосложненное течение (n=17)	Подгруппа I Б декомпенсация ХСН (n=8)	p
QTc-min, мс _{1/2}	357,1±9,60	390,0±7,06	<0,001
QTc-max, мс _{1/2}	399,0±0,01	417,0±0,01	<0,001
QTc, мс _{1/2}	387,1±6,25	403,9±8,20	<0,05
SAQRS, мс	93,4±8,68	100,3±7,46	<0,05
RMS 40, мВ	49,5±6,12	32,7±7,19	<0,05
ИН	186,3±34,90	319,7±53,06	<0,05
ППЖ, n/%	5/31,3	5/62,5	<0,05
ФВЛЖ, %	53,1±2,62	50,5±2,35	<0,05

Примечание: в таблице приведены только результаты с $p < 0,05$.

Анализ показателей ЭКГ ВР выявил у больных с декомпенсацией ХСН (I Б подгруппы) достоверное снижение RMS 40 по сравнению с подгруппой I А и увеличение продолжительности усредненного комплекса QRS ($p < 0,05$). У этих пациентов достоверно чаще регистрировались ППЖ (62,5%).

При оценке значимости параметров ЭКГ ВР, ВСП и длительности интервала QT для прогнозирования декомпенсации ХСН показано, что наибольшей положительной предсказывающей ценностью (ППЦ) обладают параметры SAQRS $\geq 98,5$ мс (52%) и QTc-max $\geq 410,0$ мс_{1/2} (65%) при чувствительности 72% и 88% и специфичности 80% и 72% соответственно.

Во II клинической группе (пациенты с ПИКС) ЭхоКГ выявила выраженную гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) у 60% больных. ФВ в подгруппе II Б составила $42,6 \pm 3,82\%$, что достоверно ниже таковой в подгруппе II А ($p < 0,05$). Размеры ЛП в обеих подгруппах не отличались.

У пациентов с декомпенсацией ХСН на фоне ПИКС (подгруппа II Б) обнаружены достоверные различия в параметрах ЭКГ ВР при сравнении с группой неосложненного течения заболевания: увеличение SAQRS и снижение RMS 40 ($p < 0,05$). Временные показатели ВСП в подгруппах II А и II Б достоверно не отличались.

При СМ ЭКГ у больных с декомпенсацией ХСН зарегистрировано достоверное увеличение общего ЧСС, а у 60% пациентов – частые полиморфные желудочковые экстрасистолы, преимущественно в вечернее и ночное время.

Сравнительная характеристика параметров ЭКГ ВР, ВСП и длительности интервала QT у пациентов с ПИКС представлена в таблице 2.

Из параметров ЭКГ ВР наиболее информативными критериями прогноза декомпенсации ХСН служат: SAQRS $\geq 104,1$ мс (ППЦ – 62%) и QTc-max $\geq 420,0$ мс_{1/2} (ППЦ – 72%).

В работе был проведен анализ возможности использования параметров ЭКГ ВР, ВСП для прогнозирования возникновения пароксизмов ФП. По данным проспективного наблюдения из двух обследуемых групп были выделены подгруппы I В – больные с аритмическими осложнениями на фоне ССН ($n=14$) и II В – больные с аритмическими осложнениями на фоне ПИКС ($n=7$). Сравнительные характеристики параметров ЭКГ ВР и ВСП представлены в таблицах 3 и 4.

Анализ параметров ЭКГ ВР показал, что у пациентов с пароксизмами ФП достоверно увеличена длительность FiP ($p < 0,001$), с тенденцией к удлинению его терминальной части – D5 ($p=0,06$); достоверно снижен амплитудный показатель Last 20 мс до 2,2 мВ ($p < 0,05$). ППП были зарегистрированы у 21,4% пациентов.

Сравнение вегетативного статуса пациентов I А и I В подгрупп достоверных различий не выявило за исключением увеличения ИН ($p < 0,001$) у пациентов с аритмическими осложнениями. При рассмотрении чувствительности, специфичности и ППЦ параметров ЭКГ ВР и ВСП у пациентов с пароксизмальной формой ФП отмечена наибольшая ППЦ параметра ЭКГ ВР FiP $\geq 105,0$ мс (80%) при чувствительности 86% и специфичности 78%.

В подгруппах II А и II В были получены достоверные различия параметров ЭКГ ВР, характеризующих зубец Р: длительность FiP составила 112,3 мс при 97,3 мс у пациентов без нарушений ритма ($p < 0,05$); D5 – 21,0 мс, что достоверно больше, чем в группе II А. Частота регистрации ППП в исследуемых подгруппах составила 23,0% и 42,9% соответственно ($p < 0,05$).

Данные, полученные при оценке прогностической значимости параметров ЭКГ ВР, представлены на рисунке 1.

Таблица 2

Сравнительная характеристика параметров ЭКГ ВР, ВСП и длительности интервала QT у пациентов с ПИКС при неосложненном течении заболевания (II А) и декомпенсации ХСН (II Б)

Показатели	Подгруппа II А неосложненное течение ($n=14$)	Подгруппа II Б декомпенсация ХСН ($n=7$)	p
QTc-max, мс _{1/2}	$410,0 \pm 0,02$	$425,0 \pm 0,19$	$< 0,05$
QTc, мс _{1/2}	$396,7 \pm 7,95$	$410,0 \pm 2,06$	$< 0,05$
SAQRS, мс	$95,8 \pm 9,01$	$107,0 \pm 10,65$	$< 0,05$
RMS 40, мВ	$37,0 \pm 2,35$	$24,9 \pm 5,03$	$< 0,05$
ППЖ, n/%	9/70,0	5/71,0	1
ФВЛЖ, %	$46,3 \pm 2,64$	$42,6 \pm 3,82$	$< 0,05$

Таблица 3

Сравнительная характеристика параметров ЭКГ ВР и ВСР у пациентов со стенокардией при неосложненном течении (I A) и при наличии аритмических осложнений (I B)

Показатели	Подгруппа I A (n=17)	Подгруппа I B (n=14)	p
RMSSD	23,4±6,63	18,7±5,26	0,07
ИН	70,4±6,74	175,70±8,89	<0,001
FiP, мс	89,6±8,82	110,0±8,12	<0,001
Last 20 мс, мВ	3,4±0,74	2,2±2,54	<0,05
D5, мс	15,5±1,99	20,0±2,74	0,06
ППП, n/%	3/17,6	3/21,4	>0,05

Таблица 4

Сравнительная характеристика параметров ЭКГ ВР у больных ПИКС при неосложненном течении (II A) и при наличии аритмических осложнений (II B)

Показатели	Подгруппа II A (n=13)	Подгруппа II B (n=7)	p
FiP, мс	97,3±2,19	112,3±9,27	<0,05
D5, мс	14,5±1,85	21,0±2,66	<0,05
ППП, n/%	3/23,0 %	3/42,9 %	< 0,05

Показано, что наибольшей чувствительностью обладает длительность $FiP \geq 110$ мс: 92% при ППЦ 88%. ППП в качестве предиктора ФП обладают достаточно высокой чувствительностью (88%) и специфичностью (81%). ППЦ признака равна 91%.

Анализ данных ЭхоКГ показал, что переднезадний размер ЛП был достоверно $>$ у больных с аритмическими осложнениями ($p < 0,05$). В подгруппе со ССН (I B) он составил 4,03 см, а у больных ПИКС (II B) – 3,94 см при соответствующих значениях 3,79 и 3,66 см у пациентов с неосложненным течением. Таким образом, увеличение ЛП у больных ИБС коррелирует с изменениями параметров ЭКГ ВР,

характеризующих зубец Р, и риском возникновения пароксизмов ФП.

За время проведения исследования были зафиксированы 3 летальных исхода: 1 в группе больных ССН и 2 – в группе с ПИКС. Они наступили от сердечных причин и были классифицированы как ВСС на основании имеющейся документации. Из-за небольшой выборки статистический анализ изучаемых параметров недостоверен. Однако, при разборе имеющихся данных, можно отметить удлинение интервалов QTc и QTcmax ($420 \pm 8,20$ мс_{1/2} и $430 \pm 0,01$ мс_{1/2}) в сочетании с увеличением SAQRS $119 \pm 9,75$ мс. В двух случаях были зарегистрированы ППЖ.

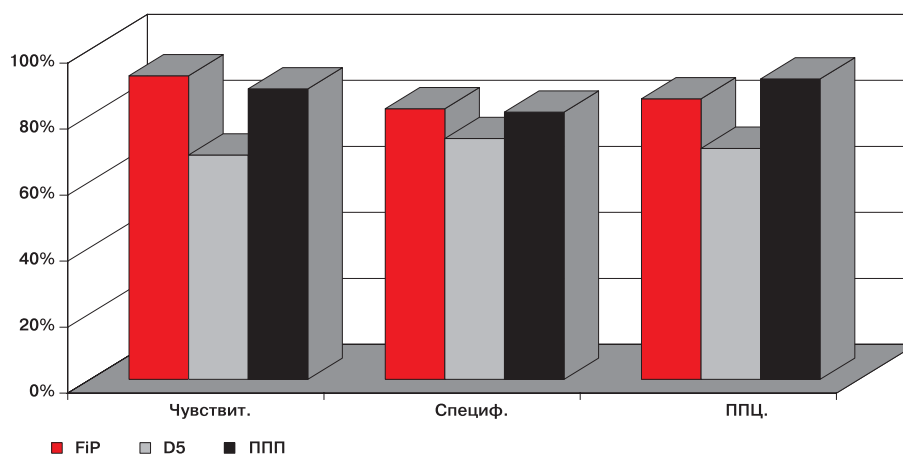


Рис. 1 Сравнительная характеристика прогностической значимости параметров ЭКГ ВР (FiP, D5, ППП) в подгруппе пациентов с ПИКС и пароксизмами ФП.

Обсуждение

Среди немногочисленных неинвазивных методов прогнозирования развития аритмий, которые существуют в настоящее время, метод ЭКГ ВР находит все большее распространение. Несмотря на то, что ППЖ как консолидированный показатель обладают достаточно низкой ППЦ для прогнозирования злокачественных желудочковых тахикардий, сам метод и отдельные параметры, характеризующие временные и амплитудные характеристики комплекса QRS и Р-волны, могут быть использованы для оценки электрической неустойчивости миокарда и процессов электрофизиологического ремоделирования [6].

Анализ показателей ЭКГ ВР в настоящем исследовании обнаружил достоверное увеличение длительности SAQRS со снижением RMS 40 ($p < 0,05$) у больных с декомпенсацией ХСН.

ППЖ регистрировались в 62,5% случаев у больных со ССН и ХСН. При ПИКС частота распространения ППЖ достоверно не отличалась при наличии или отсутствии декомпенсации СН — 70% и 71% соответственно. Полученные результаты можно объяснить наличием органических повреждений миокарда в виде участков некроза и фиброза в обеих подгруппах больных ПИКС, что и является основным субстратом для возникновения ППЖ. Кроме того, у всех пациентов имел место Q-образующий ИМ, при котором ППЖ регистрируются чаще [16,21]. В этом случае ХСН не оказывает дополнительного влияния на электрофизиологические свойства миокарда. У больных со ССН субстратом для ППЖ служат зоны миокарда с нарушениями метаболизма по ишемическому типу [6].

Есть данные, которые косвенно подтверждают полученные результаты [6]. Частота регистрации ППЖ ассоциирована с тяжестью поражения сердечной мышцы. Наибольший процент ППЖ был выявлен у больных ПИКС, а в группе пациентов со ССН частота ППЖ коррелировала с ФК заболевания. В ходе исследования также была продемонстрирована корреляция значений длительности SAQRS со степенью тяжести ССН и наличием ИМ в анамнезе.

Ремоделирование сердца, которое происходит у больных с СН, ассоциируется с плохим отдаленным прогнозом. Компонентами процесса ремоделирования служат прогрессивное

расширение и изменение формы ЛЖ, выражающиеся в увеличении сферичности его полости.

Больные с ППЖ по сравнению с пациентами без ППЖ имели достоверно более низкую ФВ ($p < 0,05$), у них чаще присутствовали клинические симптомы СН [13]. У пациентов с ХСН чаще регистрировалась патологическая ЭКГ ВР, чем у больных с нормальной сократительной функцией ЛЖ [7]. Эти наблюдения соответствуют концепции, что низкоамплитудные колебания наиболее распространены в областях на границе здорового и пораженного миокарда и, чем больше площадь повреждения, тем чаще можно наблюдать ППЖ. Существует точка зрения, что у пациентов с ХСН отмечается устойчивое снижение ВСП. Предполагают, что в процесс вовлекаются кардио-кардиальные, симпато-симпатические и симпатовагальные рефлексy [1,4]. Изменения геометрии сокращающегося сердца, обусловленные некротизированными и несокращающимися сегментами, могут вызывать усиление импульсации афферентных симпатических волокон за счет механического растяжения чувствительных окончаний. Эта активизация симпатических компонентов ослабляет вагусные влияния на синусовый узел. В настоящей работе о наличии симпатикотонии свидетельствуют уменьшение величины RMSSD ($p = 0,07$) и такие показатели СМ ЭКГ, как увеличение общего ЧСС и количества желудочковых экстрасистол у пациентов с декомпенсацией ХСН преимущественно в вечернее и ночное время.

Изменения длительности интервала QT ассоциируются с рядом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [19]. При этом прогностическая значимость показателей и их пороговые значения оцениваются неоднозначно [6].

В исследовании обнаружена достоверная связь увеличения длительности интервала QT и тяжести поражения миокарда. Наиболее высокие значения QTc и QTc-max регистрируются у пациентов с декомпенсацией ХСН.

Различия в длительности интервала QT в 12 стандартных отведениях имеют важное прогностическое значение для оценки возможного летального исхода у пациентов с прогрессирующей застойной СН [8].

В Датском исследовании величина интервала QTc > 420 мс_{1/2} ассоциировалась с достоверным увеличением риска ВСС у мужчин [20]. При 28-летнем наблюдении за банковскими

служащими было показано, что риск ВСС увеличивается в 2,1 раза при $QTc > 440$ мс_{1/2}. Был сделан вывод о том, что удлинение QTc является независимым сердечно-сосудистым фактором риска (ФР) [12].

Наиболее сильным и независимым предиктором фатальных событий в общей мужской популяции и подгруппе лиц с ХСН является QTc -max [3]. Причем риск увеличивается на 2% при удлинении указанного показателя на 1 мс_{1/2}. В качестве пороговых значений были предложены следующие индексы: QTc и QTc -max ≥ 420 – 440 мс_{1/2}, что согласуется с полученными результатами в настоящем исследовании.

Популяционные исследования, в которых изучалась дисперсия QTc , не подтвердили ее прогностического значения для больных ИБС [10,11,17]. Также было показано, что $QTcd$ достоверно выше у больных ИБС по сравнению с группой здоровых добровольцев, но она не несет существенной прогностической информации у пациентов с ХСН, особенно со сниженной ФВ [9]. $QTcd > 80$ мс_{1/2} может идентифицировать пациентов с повышенным риском ВСС среди больных с гипертрофической кардиомиопатией. В случае ИБС подобная связь отсутствовала [15].

При рассмотрении прогностической значимости параметров ЭКГ ВР у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ССН и ПИКС отмечена наибольшая ППЦ параметра FiP – 80% и 88% соответственно.

Данные настоящей работы соответствуют результатам, полученным другими авторами [14]. Значения FiP были достоверно выше у пациентов с пароксизмами, а Last 20 – значительно ниже ($p < 0,001$).

К проблеме влияния размеров ЛП на показатели ЭКГ ВР обращались многие [2,6]. Полученные результаты были весьма противоречивы: от полного отсутствия влияния размеров предсердий на параметры ЭКГ ВР до сильной положительной корреляции между FiP и размерами ЛП. В доступной литературе были выделены работы, направленные на сопоставление параметров ЭКГ ВР, характеризующих Р-волну,

и данных ЭхоКГ. Переднезадний размер ЛП был достоверно больше у больных, у которых в ходе прогностического наблюдения развивались пароксизмы ФП ($p < 0,05$). Продолжительность FiP была достоверно больше как у пациентов с ФП, так и у пациентов без аритмии с увеличенным ЛП по сравнению с контрольной группой [18].

Показатель FiP был достоверно выше у больных с пароксизмальной ФП при расширенном ЛП, чем у пациентов с расширенным ЛП без пароксизмов ФП [6].

В ходе работы было продемонстрировано, что у больных с пароксизмами ФП на фоне ССН и ПИКС не существует убедительных данных за изменение параметров ВСР при сравнении с группой без аритмических осложнений. Таким образом, наличие пароксизмальной формы ФП в целом не оказывает существенного влияния на изменение показателей ВСР у больных ИБС, тем более что механизмы развития аритмии существенно отличаются от механизмов, регулирующих синусовый ритм.

Показатели длительности и дисперсии интервала QT в группе пациентов с аритмическими осложнениями и без них достоверно не отличались, что свидетельствует об отсутствии достоверной связи между пароксизмальной формой ФП и возможными изменениями процессов реполяризации в миокарде желудочков.

Выводы

- Степень выраженности органических изменений оказывает значительное влияние на электрофизиологические свойства миокарда. Частота регистрации ППЖ достоверно выше у пациентов с декомпенсацией ХСН.
- Длительность интервала QTc достоверно увеличивается при прогрессировании ИБС и декомпенсации ХСН.
- В прогнозировании возможности возникновения пароксизмов ФП у больных ИБС с ХСН, наибольшее значение имеет длительность FiP как наиболее чувствительный и информативный показатель ЭКГ ВР.

Литература

1. Вариабельность сердечного ритма: стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рекомендации Европейского Кардиологического общества. Вест аритм 1999; 11: 53-78.
2. Иванов Г.Г., Сметнев А.С., Простакова Т.С. Поздние потенциалы и спектрально-временное картирование предсердного зубца Р у больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии. Кардиология 1996; 11: 43-8.
3. Кузнецов А.А. Клиническая и прогностическая значимость длительности и вариабельности интервалов QT и RR (клиническое популяционное исследование). Автореф дисс докт мед наук. Новосибирск 1999.
4. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца. Москва ИД «Мед-практика-М» 2005; 224с.
5. Соболев А.В. Проблемы количественной оценки вариабельности ритма сердца при холтеровском мониторировании. Вест аритм 2002; 26: 21-5.
6. Электрокардиография высокого разрешения. Под редакцией Г.Г. Иванова, С.В. Грачева, А.Л. Сыркина. Москва «Трида-Х» 2003; 304 с.
7. Abboud S. High frequency electrocardiogram analysis of the entire QRS in the diagnosis and assessment of coronary artery disease. Progr Cardiovasc Dis 1993; 35(4): 311-27.
8. Anastasiou-Nana MI, Nanas JN, Karagounis LA, et al. Relation of dispersion of QRS and QT in patients with advanced congestive heart failure to cardiac and sudden death mortality. Am J of Cardiol 2000; 85: 1212-7.
9. Brendorp B, Elming H, Jun L, et al. QT dispersion has no prognostic information for patients with advanced congestive heart failure and reduced left ventricular systolic function. Circulation 2001; 13: 831-5.
10. Brooksby P, Batin PD, Nolan J, et al. The relationship between QT intervals and mortality in ambulant patients with chronic heart failure. Eur Heart J 1999; 20: 1335-41.
11. De Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, et al. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. Circulation 1998; 97: 467-72.
12. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, et al. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. Circulation 1994; 90: 779-85.
13. Denes P, El-Sherif N, Katz R, et al. Prognostic significance of signal-averaged electrocardiogram after thrombolytic therapy and/or angioplasty during acute myocardial infarction (CAST Substudy). Am J Cardiol 1994; 74: 216-20.
14. Fukunami M, Yamada T, Ohmoni M, et al. Detection of patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythms by P wave-triggered signal-averaged electrocardiogram. Circulation 1991; 83: 162-9.
15. Galinier M, Vialette J-C, Fourcade J, et al. QT interval dispersion as a predictor of arrhythmic events in congestive heart failure. Eur Heart J 1998; 19: 1054-62.
16. Langan MN, Horowitz LN, Simson MB. A Q-wave infarction necessary for the generation of a late potential? JACC 1990; 15: 38A.
17. Manttari M, Oikarinen L, Manninen V, et al. QT dispersion as a risk factor for sudden cardiac death and fatal myocardial infarction in a coronary risk population. Heart 1997; 78: 268-72.
18. Ogawa H, Inoue T, Miwa S, et al. Problems on evaluating signal-averaged P wave as a predictor of atrial fibrillation or flutter – the importance of frequency range of the filter and the influence of left atrial overload. Japan Circulation J 1989; 53: 490-8.
19. Savelieva I, Yap YG, Yi G, et al. Comparative reproducibility of QT, OT peak, and T peak-T end intervals and dispersion in normal subjects, patients with myocardial infarction and patients with hypertrophic cardiomyopathy. Pace 1998; Part II, 21: 2376-81.
20. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. Circulation 1991; 84: 1516-23.
21. Vatterott PJ, Wiltgen CM, Hammill SC. The importance of a Q-wave infarct in the development of late potentials. JACC 1990; 15: 37A.
22. Рекомендации Европейского общества кардиологов. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Серд недостат 2001; 2(6): 251-77.
23. Мареев В.Ю. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН. Серд недостат 2003; 4(1) (17): 17-8.
24. Национальные Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (утверждены съездом кардиологов РФ в октябре 2003). Серд недостат 2003; 4(6) (22): 276-98.
25. Нестеренко Л.Ю., Мазыгула Е.П., Голицын С.П. Принципы лечения желудочковых нарушений ритма сердца у больных с сердечной недостаточностью. Серд недостат 2001; 2(5): <http://www.consilium-medicum.com>
26. ACC/AHA TASK FORCE HEART FAILURE GUIDELINES. Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). JACC 1995; 26(5): 1376-98.

Поступила 10/01-2006

Фозиноприл — препарат выбора для профилактики и лечения хронической сердечной недостаточности

Н.Ю. Хозяинова, В.М. Царева, О.В. Сухарукова, И.В. Милягина

Смоленская государственная медицинская академия. Смоленск, Россия

Fosinopril — a drug of choice in chronic heart failure prevention and treatment

N.Yu. Khosyainova, V.M. Tsareva, O.V. Sukharukova, I.V. Milyagina

Smolensk State Medical Academy Smolensk, Russia

Цель. Изучить влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента фозиноприла на ремоделирование, диастолическое наполнение обоих желудочков, эктопическую активность миокарда, вариабельность сердечного ритма, эндотелиальную функцию (ЭФ), микроциркуляцию (МЦ) у больных артериальной гипертензией (АГ) с диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), на клинический статус, центральную гемодинамику, ремоделирование, у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и систолической дисфункцией ЛЖ.

Материал и методы. Обследованы 40 больных ХСН II-IV функциональных классов (NYHA) с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ < 40% и 72 пациента с АГ и диастолической дисфункцией ЛЖ. Проводились эхокардиография, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, дуплексная ультрасонография, лазерная доплеровская флоуметрия.

Результаты. Лечение больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ фозиноприлом способствует улучшению клинического статуса, показателей центральной гемодинамики, ремоделирования, нормализации диастолического наполнения обоих желудочков. У больных АГ с диастолической дисфункцией ЛЖ фозиноприл благоприятно влияет на ремоделирование сердца, диастолическое наполнение обоих желудочков, ЭФ, МЦ, снижает симпатикотонию и эктопическую активность миокарда, уменьшая риск внезапной аритмической смерти.

Заключение. Фозиноприл — препарат выбора для лечения ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ и профилактики ХСН у больных АГ с диастолической дисфункцией ЛЖ.

Ключевые слова: фозиноприл, ремоделирование, диастолическая функция, вариабельность сердечного ритма, микроциркуляция, хроническая сердечная недостаточность.

Aim. To study ACE inhibitor fosinopril effects on remodeling, diastolic filling of left and right ventricles (LV, RV), ectopic myocardial activity, heart rate variability, endothelial function, and microcirculation in patients with arterial hypertension (AH) and LV diastolic dysfunction (LVDD). To study fosinopril effects on clinical status, central hemodynamics, remodeling, LV and RV diastolic filling in patients with chronic heart failure (CHF) and LV systolic dysfunction (LVSD).

Material and methods. In total, 40 patients with Functional Class II-IV CHF (NYHA), and LV ejection fraction below 40%, as well as 72 patients with AH and LVDD, were examined. Echocardiography, 24-hour ECG monitoring, duplex ultrasonography, laser Doppler flowmetry were performed.

Results. In patients with CHF and LVSD, fosinopril treatment improved clinical status, central hemodynamics, remodeling parameters, normalized LV and RV diastolic filling. In patients with AH and LVDD, the drug beneficially influenced heart remodeling, LV and RV diastolic filling, endothelial function, microcirculation, as well as reduced sympathetic tonus and ectopic myocardial activity, decreasing sudden arrhythmic death risk.

Conclusion. Fosinopril is a drug of choice in CHF and LVSD treatment, as well as for CHF prevention in patients with AH and LVDD.

Key words: Fosinopril, remodeling, diastolic function, heart rate variability, microcirculation, chronic heart failure.

В последние десятилетия хроническая сердечная недостаточность (ХСН) стала важной

эпидемиологической и социальной проблемой в России и в мире [3]. Главными причинами

развития ХСН в стране являются артериальная гипертензия (АГ) и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС). Причем, если вклад ИБС одинаков: 68% в Европе и 67% в России, то по распространенности АГ Россия превосходит среднеевропейский уровень на 25% [1]. По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) половина больных с ХСН в РФ имеет фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в интервале 40-60% и еще 1/3 больных — > 60%, что указывает на высокую распространенность диастолической ХСН [1,4], которая включает в себя нарушение диастолической функции (ДФ) — неизменный атрибут и фактор прогрессирования ремоделирования сердечно-сосудистой системы, предиктор декомпенсации сердечной деятельности [6,10].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) являются препаратами первого ряда для лечения ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, т.к. они, способны не только уменьшать проявления ХСН, но и значительно замедлять ремоделирование, улучшать отдаленный прогноз [2,7]. В настоящее время доказана эффективность ИАПФ в качестве средств первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений при АГ [5].

Преимущество фозиноприла перед другими ИАПФ связано с его высокой липофильностью и наиболее выраженными кардио-, васкуло- и нефропротективными воздействиями, отсутствием гипотензивных реакций, хорошей переносимостью, двойным путем выведения из организма. До последнего времени недостаточно изучено применение фозиноприла для профилактики прогрессирования сердечно-сосудистого ремоделирования, возможности коррекции нарушений ДФ с учетом ее типа и тяжести ХСН.

Цель исследования — изучить влияние ИАПФ, фозиноприла на ремоделирование, ДФ ЛЖ и правого желудочков (ПЖ), эктопическую активность миокарда, вариабельность сердечного ритма (ВСР), функцию эндотелия (ФЭ), микроциркуляцию (МЦ) у больных АГ с диастолической дисфункцией ЛЖ; а также на клинический статус, центральную гемодинамику, ремоделирование, диастолическое наполнение обоих желудочков у больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ.

Материалы и методы

Работа проводилась в рамках российских многоцентровых программ ФАСОН (Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ в Амбулаторном лечении больных

Сердечно-Острой Недостаточностью) и ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ (моноприла) в амбулаторном лечении больных Артериальной Гипертонией Осложненного Течения). В исследование были включены 40 больных с ХСН II-IV функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) с верифицированной систолической дисфункцией ЛЖ — ФВ ЛЖ < 40%. На момент включения в исследование у 31 пациента отмечалась АГ. В исследование не были включены больные с уровнем систолического артериального давления (САД) < 100 мм рт.ст., имеющие гемодинамически значимые стенозы и/или недостаточность клапанов сердца, гипертрофическую кардиомиопатию, серьезные нарушения функции почек и печени. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Всем больным назначали фозиноприл (Моноприл®; Бристол-Майерс Сквибб, США). Начальная доза фозиноприла — 5 мг/сут. При недостаточной эффективности препарата доза его постепенно увеличивалась до 10-20 мг/сут. и в среднем составила $17,4 \pm 0,9$ мг/сут. При подборе оптимальной терапевтической дозы ориентировались на самочувствие пациентов и динамику «офисного» АД. До назначения фозиноприла и в конце 16 недель лечения всем пациентам кроме обычного клинического обследования проводились:

- тест 6-минутной ходьбы;
- определение качества жизни (КЖ) с помощью опросника Миннесотского университета, 1985;
- ЭхоКГ исследование на аппарате «Sonos-2500» (Hewlett Packard, США) по стандартной методике. Определяли конечный диастолический объем ЛЖ, индексированный к площади поверхности тела (ИКДО), ДО левого предсердия (ЛП), ФВ ЛЖ, индекс сферичности ЛЖ (ИС ЛЖ), конечный систолический меридиональный стресс (КСМС) по методу Devereux R, индекс относительной толщины миокарда (ИОТМ). Масса миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) рассчитывалась по формуле Devereux R и индексировалась к площади поверхности тела (ИММ ЛЖ). ДФ ЛЖ анализировалась при регистрации трансмитрального диастолического потока (ТМДП), ДФ ПЖ — при регистрации транстрикуспидального диастолического потока (ТТДП) в импульсно-волновом доплеровском режиме.

Дополнительно обследованы 72 пациента (средний возраст $47,4 \pm 1,3$ лет), из них мужчин — 33, женщин — 39, с АГ I-II степеней по классификации ВОЗ/МОАГ 1999. Стаж АГ — $12,6 \pm 1,1$ лет. У всех больных обнаружено расстройство ДФ ЛЖ, вызванное нарушением его активной релаксации. Фозиноприл назначали в дозе 10-40 мг/сут. (средняя доза — $16,5 \pm 0,84$ мг/сут.), при недостаточной антигипертензивной эффективности к терапии добавляли гипотиазид (12,5-25 мг/сут.).

Всем пациентам исходно и через 16 недель от начала терапии выполняли ЭхоКГ («Sonos-2500»), суточное мониторирование (СМ) АД («A&D TM-2421»), холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ («Mediare Holter-Win P-V plus»). ФЭ оценивалась по изменению показателей эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) при проведении пробы с реактивной гиперемией на плечевой артерии (ПА) датчиком 7,5 МГц. МЦ изучалась методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФМ) на аппарате ЛАКК-01, Россия.

При статистической обработке результатов использовали пакет программ STATISTICA 6.0. Рассчитывали средние величины (M), их стандартные ошибки (m), стандартные отклонения (SD) и 95% доверительный интервал (ДИ). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок, при неравномерности распределения применяли непараметрические критерии Mann-Whitney и Wilcoxon.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ	
Показатель	n=40
Пол (м/ж)	22/18
Средний возраст, годы ($M \pm m$)	64,0 $\pm$ 2,1
Средний стаж ХСН, годы ($M \pm m$)	3,2 $\pm$ 1,3
Причины ХСН: ИБС + АГ	34
ИБС	2
Изолированная АГ	1
Дилатационная кардиомиопатия	3
ФК по NYHA: II/III/IV	22/17/1
Суммарный индекс КЖ ($M \pm m$)	51,21 $\pm$ 6,38
Дистанция 6-минутной ходьбы (метры) ($M \pm m$)	308,92 $\pm$ 15,12
Терапия: дигоксин	5
диуретики	40
нитраты	29

Результаты и обсуждение

В результате лечения больных АГ фозиноприлом произошло снижение «офисного» АД со 158,1 $\pm$ 3,6/98,6 $\pm$ 1,82 мм рт.ст. до 131,8 $\pm$ 2,72/85,2 $\pm$ 1,65 мм рт.ст. ($p < 0,05$). При СМАД дневное САД снизилось на 6,8%, диастолическое АД (ДАД) – на 7% ($p < 0,05$), в ночные часы САД и ДАД уменьшились на 9,1% и 9% соответственно ($p < 0,05$). Произошло достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей нагрузки давлением в дневные – индекс времени (ИВ) САД снизился на 40,7%, ДАД – на 42,6%, и ночные часы – ИВ САД уменьшился на 48,8%, ДАД – на 45,8%.

Исследования показали, что фозиноприл уменьшает изменения сердечно-сосудистой системы, которые обусловлены АГ и ведут к формированию ХСН. После лечения фозиноприлом отмечена положительная динамика параметров, отражающих ремоделирование ЛЖ: снижение ИММЛЖ на 12,4% ($p < 0,05$) при уменьшении ИОТМ ЛЖ с 0,53 $\pm$ 0,007 до 0,49 $\pm$ 0,008 ($p < 0,05$). Выявлено улучшение ДФ ЛЖ, характеризующееся перераспределением диастолического кровотока в пользу раннего наполнения увеличение соотношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости предсердного наполнения (А) (Е/А) на 15,3% ($p < 0,05$), связанное с регрессом гипертрофии. К 16 недели терапии нормализация показателей диастолы сопровождалась уменьшением конечного диастолического давления ЛЖ на 11% и ИОЛП с 37,4 $\pm$ 0,51 до 34,03 $\pm$ 0,64 ($p < 0,05$). В результате лечения наблюдалась положительная динамика показателей ДФ ПЖ: увеличение Е/А с 0,89 $\pm$ 0,02 до 1,07 $\pm$ 0,03 ($p < 0,05$), уменьшение времени замедления раннего диастолического наполнения ПЖ

на 23,7% ($p < 0,005$), снижение максимальной скорости предсердного наполнения (А) на 11,4% ($p < 0,05$). Достоверных изменений параметров систолической функции не наблюдалось, что связано с отсутствием систолической дисфункции исходно у больных анализируемой группы. 16-недельная терапия фозиноприлом привела к снижению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) на 14,9% ($p < 0,05$).

Результаты лечения показали, что фозиноприл обладает способностью восстанавливать ЭЗВД – прирост диаметра ПА увеличился с 4,1 $\pm$ 2,4 до 11,2 $\pm$ 3,5% при пробе с реактивной гиперемией, что, вероятно, связано с замедлением деградации брадикинина и восстановлением функции рецепторного аппарата эндотелия.

Прием фозиноприла снизил желудочковую эктопическую активность на 20,7% ($p < 0,05$). Уменьшилось количество пациентов с угрожаемыми желудочковыми экстрасистолами (III-IV градаций по Lown B.) на 17,2%. Улучшились показатели суточной ВСР за счет парасимпатической модуляции ритма – достоверное увеличение SDNN (стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R, в мс; RMSSD (среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R, в мс); PNN 50 (доля соседних синусовых интервалов R-R, которые различаются более чем на 50мс, в %) ($p < 0,05$).

По результатам ЛДФМ через 16 недель лечения фозиноприлом наблюдалось увеличение амплитуды вазомоций на 22% и пульсовых колебаний на 29%. Такая динамика пульсовых колебаний свидетельствует об уменьшении выраженности спастических явлений на уровне более крупных приносящих сосудов. В связи с ростом амплитуды вазомоций можно

утверждать, что происходит перераспределение кровотока в пользу нутритивных путей МЦ, и это обеспечивает большее снабжение тканей и клеток кислородом и питательными веществами. Обнаружено достоверное снижение тонуса микрососудов и внутрисосудистого сопротивления, что сопровождалось достоверным увеличением эффективности МЦ на 21%. Улучшение функции микрососудов может быть связано со снижением тонуса гладких мышц сосудов или изменениями их структуры.

При анализе частоты распространения типов МЦ до и после лечения фозиноприлом отмечено, что спастический тип чаще переходил в нормоциркуляторный, гиперемический – в застойный, при этом застойный тип сохранялся. Исследования показали, что наибольшее снижение ИММ ЛЖ наблюдалось в группе больных со спастическим – со $147,1 \pm 4,13$ г/м² до $122,5 \pm 1,92$ г/м², и нормоциркуляторным – со $138,3 \pm 3,08$ г/м² до $113,0 \pm 1,35$ г/м² типами МЦ.

Таким образом, типы расстройств МЦ, определяемые с помощью ЛДФМ, у больных АГ, могут быть использованы для дифференцированного подбора медикаментозной терапии. В настоящем исследовании показано, что фозиноприл можно назначать для лечения больных АГ, в особенности со спастическим и нормоциркуляторным типами МЦ, т.к. он не только контролирует показатели капиллярного кровотока и СМАД, но и благотворно воздействует на органы-мишени (сердце, сосуды).

В результате лечения фозиноприлом больных с ХСН и сниженной систолической функцией ЛЖ наблюдалось значительное улучшение клинических параметров: ФК ХСН снизился с $2,61 \pm 0,19$ до $2,11 \pm 0,22$ ($p < 0,05$), возросла дистанция, проходимая пациентом при тесте 6-минутной ходьбы с $308,92 \pm 15,12$ м до $374,89 \pm 13,23$ м ($p < 0,01$), суммарный индекс КЖ улучшился с $51,21 \pm 6,38$ до $34,01 \pm 5,23$ ($p < 0,05$). Нежелательные эффекты проводимого лечения отсутствовали.

У больных с ХСН и АГ препарат имел выраженный антигипертензивный эффект. САД снизилось на 10,7% – со $155,2 \pm 4,57$ мм рт.ст. до $138,6 \pm 3,66$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), ДАД на 9,6% – с $93,7 \pm 2,39$ мм рт.ст. до $84,7 \pm 2,23$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Следует отметить, что ни у одного больного ХСН с исходно нормальным давлением не потребовалось прекращения лечения фозиноприлом из-за возникшей гипотонии.

На фоне лечения фозиноприлом достоверно увеличились ФВ ЛЖ на 7,2%, уменьшились ИКДО на 19,7%, ИС ЛЖ на 5,6%, ИММ ЛЖ на 9,8% при достоверном росте ИОТМ ЛЖ на 8,9% (таблица 2).

Выделяют несколько типов диастолической дисфункции, соответствующих тяжести заболевания, каждому из которых присущи свои особенности. Начальный, нерестриктивный тип диастолической дисфункции диагностирован у 22 пациентов. Основным показателем этого типа считается отношение $E/A < 1$. У больных с нерестриктивным типом диастолической дисфункции ЛЖ на фоне лечения фозиноприлом выявлена положительная динамика показателей ДФ ЛЖ, отражающих активное расслабление: увеличение E на 10,2% ($p < 0,01$), уменьшение времени замедления раннего наполнения (V_3) на 14,8% ($p < 0,005$). У 27 пациентов обнаружен нерестриктивный тип нарушения ДФ ПЖ. На фоне лечения фозиноприлом зафиксирована положительная динамика показателей ДФ ПЖ, отражающих активное расслабление: увеличение интегральной скорости раннего наполнения (E_i) на 13,4% ($p < 0,05$), уменьшение времени изоволюмического расслабления ПЖ на 16,5% ($p < 0,01$).

Рестриктивный тип диастолической дисфункции имел место у 18 больных с ХСН, его диагностировали при наличии одного из следующих условий: отношение $E/A > 2$; $V_3 < 130$ мс в сочетании с $E/A > 1$. У пациентов с рестриктивным типом диастолической дисфункции ЛЖ после лечения фозиноприлом наблюдались достоверное увеличение V_3 на 15,2% ($p < 0,001$), тенденция к уменьшению E и E_i ($p < 0,05$). Следует отметить, что в настоящее время короткое (< 125 мс), V_3 расценивается как независимый предиктор плохого прогноза для жизни при систолической дисфункции. К 16 неделе терапии нормализация показателей диастолы сопровождалась уменьшением диастолического объема ЛП на 7,7% ($p < 0,01$).

Многие авторы связывают положительное влияние ИАПФ на ДФ с их способностью снижать ММ ЛЖ [9]. В настоящем исследовании в группе больных АГ обнаружена статистически достоверная корреляция между снижением ИММ ЛЖ и динамикой параметров ТМДП – E и E/A ($r = -0,84$, $r = -0,91$; $p < 0,05$). Эффективность ИАПФ в лечении нарушенной ДФ может быть связана и с другими механизмами действия, направленными на улучшение «податливости»

Таблица 2

Динамика ЭхоКГ показателей у больных с ХСН на фоне лечения фозиноприлом

Параметры	До лечения (n=40)	После 16 недель лечения (n=40)	P
ЛП (см)	4,18±0,12	3,86±0,09	0,01
ИКДО ЛЖ (мл/м ²)	130,90±13,58	105,09±11,31	0,01
ФВ ЛЖ (%)	45,21±4,57	52,81±3,28	0,05
ИММ ЛЖ (г/м ²)	158,78±8,02	143,18±7,59	0,05
ИОТМ	0,41±0,02	0,45±0,01	0,01
ИС ЛЖ	0,71±0,02	0,67±0,02	0,05
КСМС (кПа)	18,98±2,89	17,12±3,02	н.д.

ЛЖ: уменьшением коллагенообразования в интерстиции сердца и ремоделирования сосудов, снижением постнагрузки [8].

Учитывая существенное значение правых отделов сердца в механизмах компенсации и прогрессирования ХСН, исследование ДФ ПЖ важно для оценки прогноза жизни больных и определения терапевтической тактики. Однако, до сих пор неясно, являются ли нарушения наполнения ПЖ следствием собственно его поражения или формируются на фоне рестриктивного типа наполнения левых отделов сердца. У больных с ХСН и АГ изменения ДФ ПЖ происходят параллельно с изменениями диастолического наполнения ЛЖ, но формируются позже (рестриктивное наполнение ЛЖ и тип нарушенного расслабления ПЖ). Применение фозиноприла привело к разнонаправленным изменениям потоков в левых и правых отделах сердца: уменьшению степени рестрикции наполнения ЛЖ (снижение Е/А, ТМДП) и нарушений расслабления ПЖ (повышение Е/А, ТТДП). Обнаруженный феномен не связан с уменьшением давления в легочной артерии или транстрикспидальных градиентов давления, вероятно, он

отражает прямое взаимодействие желудочков в период ранней фазы диастолы. Таким образом, дисфункция ПЖ играет существенную роль в механизмах прогрессирования ХСН. Ее формирование необходимо рассматривать с позиций оценки взаимодействия ЛЖ и ПЖ сердца.

Заключение

Лечение больных с ХСН и сниженной систолической функцией ЛЖ фозиноприлом способствует улучшению клинического статуса, показателей центральной гемодинамики, ремоделирования, нормализации диастолического наполнения обоих желудочков.

У больных АГ с диастолической дисфункцией ЛЖ фозиноприл благоприятно влияет на ремоделирование сердца, диастолическое наполнение обоих желудочков, ФЭ, МЦ, приводит к снижению симпатического тонуса вегетативной нервной системы и эктопической активности миокарда, уменьшая риск внезапной аритмической смерти. Полученные результаты позволяют рассматривать фозиноприл, как средство профилактики ХСН у больных АГ с диастолической дисфункцией ЛЖ.

Литература

1. 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). Сердц. недост. 2004; 5(1): 4-7.
2. Беленков Ю.Н. Сердечно-сосудистый континуум. Сердц. недост. 2002; 1(11): 7-11.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологическое исследование сердечной недостаточности: состояние вопроса. Сердц. недост. 2002; 3(2): 57-8.
4. Беленков Ю.Н., Овчинников А.Г. Должны ли мы лечить диастолическую сердечную недостаточность так же, как и систолическую? Сердц. недост. 2004; 5; 4 (26): 116-21.
5. Карпов Ю.А., Мареев В.Ю., Чазова И.Е. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Проект ТРИ Ф (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ). Сердц. недост. 2003; 4; 5(21): 261-5.
6. Козина А.А., Васюк Ю.А., Юшук Е.Н. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка в зависимости от вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Артер. гипертенз. 2003; 9(4): 124-7.
7. Мареев В.Ю. Фармако-экономическая оценка использования иАПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью (ФАСОН). Сердц. недост. 2002; 3; 1(11): 38-9.
8. Шляхто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни. Сердце. 2002; 1; 5(5): 232-4.
9. Kahan T. The importance of left ventricular hypertrophy in human hypertension. J Hypertens Suppl 1998; 16: S23-9.
10. Lapu-Bula R, Ofili E. Diastolic heart failure: the forgotten manifestation of hypertensive heart disease. Curr Hypertens Rep 2004; 6(3): 164-70.

Поступила 01/03-2005

Коррекция нарушений липидного обмена у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Л.Г. Гонохова

Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

Lipid metabolism correction in elderly patients with Type 2 diabetes mellitus

L.G. Gonokhova

Far East State Medical University, Khabarovsk, Russia

Цель. Изучить влияние симvastатина (Вазилип) на показатели липидного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) пожилого возраста с изолированной гиперхолестеринемией (ГХС) и комбинированной гиперлипидемией (ГЛП).

Материал и методы. В исследование включены больные СД-2 типа (n=41) в стадии компенсации или субкомпенсации с изолированной ГХС или комбинированной ГЛП после 3 месяцев гиполипидемической диеты. Всем больным в первые 6 недель назначали Вазилип в дозе 10 мг/сут. Пациентам, у которых снижение концентрации общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) происходило < 10% от исходного, доза симvastатина увеличивалась до 20 мг/сут. Лечение в указанном режиме продолжалось еще 6 недель.

Результаты. Симvastатин был эффективен в достижении целевых уровней ОХС и ХС ЛНП в дозе 10-20 мг/сут у 58,5% больных. Спустя 6 недель лечения симvastатином в дозе 10 мг/сут. средние уровни ОХС снизились на 13,8%, ХС ЛНП – 16,7%, триглицеридов (ТГ) – 18,4%, индекс атерогенности (ИА) – 25,5%. Увеличили дозу препарата до 20 мг/сут. в 24 случаях; терапия в указанном режиме была продолжена в течение 6 недель и привела к достоверному снижению концентрации ОХС – 26,2%, ХС ЛНП – 22,8%, ИА – 39,6% в сравнении с исходным уровнем. Вазилип хорошо переносился больными, нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта не потребовали прекращения лечения.

Заключение. Вазилип в дозе 10-20 мг/сут. при 12-недельном применении у больных СД-2 пожилого возраста продемонстрировал выраженную гиполипидемическую активность, в результате чего у 60% пациентов достигнуты оптимальные значения ОХС и ХС ЛНП; он оказался эффективным и хорошо переносимым препаратом.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, пожилой возраст, дислипидемия, симvastатин.

Aim. To study simvastatin effects on lipid metabolism in elderly patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2) and isolated hypercholesterolemia (HCH) or combined hyperlipidemia (CHL).

Material and methods. The study included compensated or subcompensated DM-2 patients (n=41) with isolated HCH or CHL, after 3 months of lipid-lowering diet. All participants received Vasilip (10 mg/d) for the first 6 weeks. In patients with less than 10% reduction in total and low-density lipoprotein cholesterol (TCH, LDL-CH) levels, simvastatin dose was increased up to 20 mg/d. This treatment regimen lasted for another 6 weeks.

Results. Simvastatin (10-20 mg/d) was effective for achieving target TCH and LDL-CH levels in 58.5% of the patients. After 6-week simvastatin treatment (10 mg/d), mean levels of TCH reduced by 13.8%, LDL-CH – by 16.7%, triglycerides (TG) – by 18.4%, atherogenic index (AI) – by 25.5%; the dynamics was statistically insignificant. Medication dose was increased up to 20 mg/d in 24 cases; after 6 weeks of this therapy regimen, levels of TCH decreased by 26.2%, LDL-CH – by 22.8%, and AI – by 39.6%, comparing to the baseline. Vasilip was well-tolerated; gastro-intestinal adverse effects did not result in medication withdrawal.

Conclusion. In elderly DM-2 patients, 6-week vasilip therapy (10-20 mg/d) demonstrated significant lipid-lowering effect. Optimal TCH and LDL-CH levels were achieved in 60% of the patients. Vasilip was an effective and well-tolerated medication.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, elderly age, dyslipidemia, simvastatin.

Старение населения является одним из значимых факторов увеличения численности больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2). По результатам ряда исследований [1-4] частота заболевания среди пожилых колеблется в пределах 8,9%-16%. Основную угрозу для жизни больных СД-2 представляют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), доля которых в структуре смертности достигает 70-75% [5]. Причина высокой сердечно-сосудистой смертности обусловлена сочетанием нескольких факторов риска (ФР) быстрого развития и прогрессирования атеросклероза: гипергликемией, артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией, что позволило приравнять СД-2 у пожилых больных по степени риска сердечно-сосудистой смертности к ишемической болезни сердца (ИБС) [6]. Снизить риск развития ССЗ у пациентов с СД-2 стало возможно благодаря воздействию на основные ФР ССЗ. Исследование UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group) [7] доказало эффективность жесткого контроля углеводного обмена с помощью гипогликемических препаратов, а также АГ путем комбинации нескольких антигипертензивных лекарств. Положительные результаты были получены у различных групп больных СД, в т. ч. и пожилого возраста с высокой ожидаемой продолжительностью жизни. Исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group) [8] продемонстрировало положительное влияние гиполипидемической терапии на липидный обмен и уменьшение риска общей и сердечно-сосудистой смертности.

Вопрос о целесообразности и эффективности медикаментозной гиполипидемической терапии у лиц пожилого возраста продолжает обсуждаться. В соответствии с Российскими рекомендациями [9], применение статинов у больных пожилого возраста показано только в случае отсутствия эффекта немедикаментозных методов коррекции ФР ССЗ. Число исследований, посвященных изучению влияния гиполипидемических препаратов на липидный обмен у больных пожилого и старческого возраста, ограничено [1,10,11]. Актуальными остаются вопросы выбора препарата и оптимальной дозировки, что имеет особое значение у пациентов пожилого возраста.

Целью исследования явилось изучение влияния симвастатина (Вазилип, KRKA, Словакия) на показатели липидного обмена у

больных СД-2 пожилого возраста с изолированной гиперхолестеринемией (ГХС) и комбинированной гиперлипидемией (ГЛП).

Материал и методы

В исследование были включены больные СД-2 ($n=41$), в т.ч. 2 мужчин и 39 женщин, в стадии компенсации или субкомпенсации (ВОЗ, 1985) пожилого возраста – средний возраст $68,7 \pm 0,7$ года, с длительностью заболевания 5-25 лет ($14,2 \pm 1,1$ года). СД-2 считали компенсированным при уровне глюкозы в плазме крови натощак до $6,7$ ммоль/л, через 2 часа после еды < 9 ммоль/л. Стадия субкомпенсации характеризовалась содержанием глюкозы в сыворотке крови натощак $6,8-7,8$ ммоль/л, через 2 часа после еды > 9 ммоль/л [12]. В период проведения исследования больные продолжали получать пероральные гипогликемические препараты (производные сульфонилмочевины и/или метформин), а также антиангинальную и антигипертензивную терапию: нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты кальция (АК), β -адреноблокаторы (БАБ), сульфаниламидный негипотиазидный диуретик.

В исследование не включали больных с декомпенсированным СД или требовавшим лечение инсулином, с уровнем триглицеридов (ТГ) $> 4,0$ ммоль/л, с нестабильной стенокардией (НС), инфарктом миокарда (ИМ) или мозговым инсультом (МИ) в ближайшие 6 месяцев до начала исследования; пациентов, с повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) $\geq 20\%$ от верхней границы нормы, с повышенным уровнем креатинина.

После соблюдения стандартной гиполипидемической диеты согласно международным и Российским рекомендациям [9,13] в течение 3 месяцев был назначен Вазилип в дозе 10 мг/сут. Терапия проводилась на протяжении 6 недель, после чего оценивали влияние препарата на показатели липидного и углеводного (глюкоза крови) обменов. Больным, у которых снижение концентрации общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) происходило $<$ чем на 10% от исходного [16], доза симвастатина увеличивалась до 20 мг/сут., больные с положительной динамикой липидного спектра продолжали принимать препарат в дозе 10 мг/сут. Лечение в указанном режиме продолжалось еще 6 недель с последующей оценкой достигнутых результатов. Безопасность проводимой гиполипидемической терапии в эти сроки контролировали с помощью мониторингирования активности печеночных ферментов – АЛТ, АСТ. Повышение содержания АЛТ и/или АСТ $>$ чем в 3 раза являлось основанием для прекращения гиполипидемической терапии.

Для исследования показателей липидного обмена кровь брали из локтевой вены утром натощак после 12-часового голодания. ОХС и ТГ в сыворотке крови определяли стандартным ферментативным способом на биохимическом анализаторе (фирма «Boehringer Mannheim», Германия), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) в супернатанте – после преципитации липопротеинов других классов декстрансульфатом. Показатели ХС ЛНП рассчитывали по формуле Friedewald WT 1972: $ХС\ ЛНП = ХС - (ТГ/2,2 + ХС\ ЛВП)$, ммоль/л [14], индекс атерогенности (ИА) определяли по формуле: $(ОХС - ХС\ ЛВП) / ХС\ ЛВП$ [9]. При оценке показателей

липидного обмена исходили из нормативов Европейских рекомендаций по профилактике ССЗ в клинической практике [15] и Российских рекомендаций [9].

Изолированной ГХС считали увеличение содержания ОХС > 4,5 ммоль/л и ХС ЛНП > 2,6 ммоль/л при нормальном уровне ТГ < 1,77 ммоль/л. Комбинированная ГЛП диагностировалась при повышении уровня ОХС > 4,5 ммоль/л, ХС ЛНП > 2,6 ммоль/л и ТГ > 1,77 ммоль/л.

Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли глюкозооксидным методом.

Статистическая обработка данных выполнена стандартными методами вариационной статистики: вычисление средних, стандартных ошибок ($M \pm m$). Достоверность различий между средними величинами оценивали с помощью критерия t Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных, вошедших в исследование, представлена в таблице 1. Среди пациентов преобладали женщины (95,1%) с избыточной массой тела (МТ) и ожирением. Все больные страдали АГ II-III степеней (ВОЗ/МОАГ, 1999), в 46,3% случаев имела место стенокардия напряжения II-III функциональных классов (ФК), ИМ и МИ перенесли равное число больных – 19,5%.

Нарушения липидного обмена у больных СД-2 пожилого возраста исходно были

обусловлены повышением концентрации ОХС, ХС ЛНП, ИА в сравнении с оптимальными значениями (таблица 2), умеренно повышенным содержанием ТГ и снижением концентрации ХС ЛВП. Изолированная ГХС диагностирована в 46,3% случаев, комбинированная ГЛП – в 53,7%. Таким образом, большинство пациентов имели 2-3 и более модифицируемых ФР ССЗ.

Спустя 6 недель лечения Вазилипом в дозе 10 мг/сут. средний уровень ОХС снизился на 13,8%, ХС ЛНП – 16,7%, ТГ – 18,4%, ИА – 25,5%, концентрация ХС ЛВП увеличилась на 8,8% (рисунок 1). Динамика показателей липидного обмена была статистически незначима. Дозы препарата до 20 мг/сут. была увеличена в 24 случаях, остальные 17 больных продолжали принимать Вазилип в дозе 10 мг/сут. После коррекции лечения средняя доза препарата составила $15,78 \pm 1,19$ мг/сут.

Терапия в указанном режиме была продолжена в течение 6 недель, что привело к достоверному снижению концентрации ОХС – 26,2%, ХС ЛНП – 22,8%, ИА – 39,6% в сравнении с исходным уровнем. Обнаружена тенденция к снижению концентрации ТГ и повышению содержания ХС ЛВП, в результате чего

Таблица 1

Клиническая характеристика больных на момент включения в исследование

Показатель	Число больных	
	n=41	Абс. %
Мужчины	2	4,9
Женщины	39	95,1
Изолированная ГХС	19	46,3
Комбинированная ГЛП	22	53,7
ИБС, в т.ч.:	24	58,5
Стенокардия II-III ФК	19	46,3
ИМ в анамнезе	8	19,5
МИ в анамнезе	8	19,5
АГ	1	100
ИМТ, кг/м ² < 25	2	4,9
ИМТ, кг/м ² 25-29,9	14	34,1
ИМТ, кг/м ² ≥ 30	25	60,9
Гипогликемическая терапия	41	100

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2

Влияние Вазилипа на показатели липидного обмена у больных СД-2 пожилого возраста ($M \pm m$)

Показатели	Исходно	6 недель лечения	12 недель лечения
ОХС, ммоль/л	$6,68 \pm 0,24$	$5,76 \pm 0,3$	$4,93 \pm 0,19^*$
ХС ЛВП, ммоль/л	$1,02 \pm 0,05$	$1,11 \pm 0,08$	$1,21 \pm 0,04$
ХС ЛНП, ммоль/л	$3,42 \pm 0,15$	$2,85 \pm 0,18$	$2,64 \pm 0,11^*$
ТГ, ммоль/л	$2,01 \pm 0,05$	$1,64 \pm 0,17$	$1,56 \pm 0,13$
ИА, ммоль/л	$5,25 \pm 0,49$	$3,91 \pm 0,51$	$3,17 \pm 0,23^*$

Примечание: * - $p < 0,01$ в сравнении с исходными показателями.

Таблица 3

Динамика печеночных ферментов и глюкозы крови в процессе лечения Вазилипом ($M \pm m$)

Показатели	Исходно	6 недель лечения	12 недель лечения
АЛТ, мкмоль/л	$0,37 \pm 0,04$	$0,42 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,04$
АСТ, мкмоль/л	$0,27 \pm 0,03$	$0,26 \pm 0,04$	$0,31 \pm 0,02$
Глюкоза крови, ммоль/л	$7,46 \pm 0,4$	$7,03 \pm 0,5$	$6,73 \pm 0,5$

показатели достигли оптимальных значений (таблица 2, рисунок 1).

Динамика показателей печеночных ферментов и глюкозы плазмы крови представлена в таблице 3. Статистически достоверных изменений средних значений АЛТ и АСТ в процессе лечения не произошло. Глюкоза плазмы крови снизилась на 9,8% по сравнению с исходными данными.

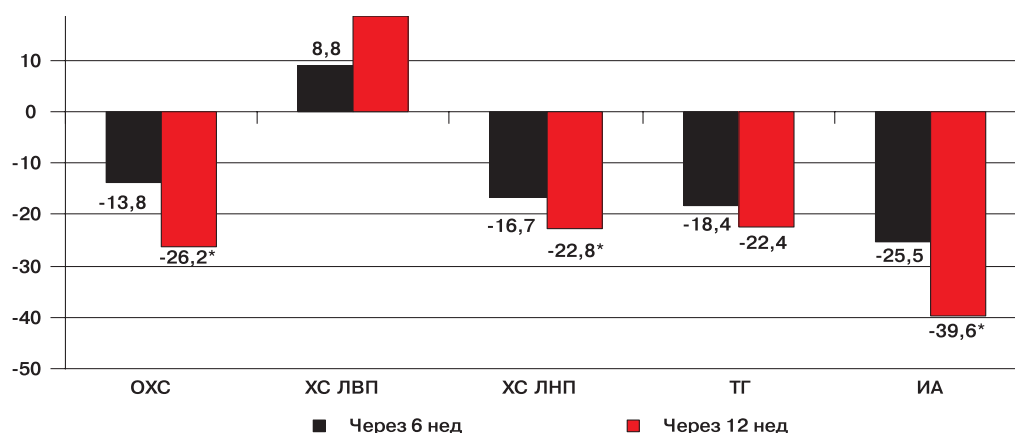
Эффективность терапии оценивали в зависимости от уровня снижения ОХС и ХС ЛНП. Терапия считалась успешной, если достигались целевые уровни указанных показателей. В тех случаях, когда концентрация ОХС и ХС ЛНП снижалась $\geq 10\%$ по сравнению с исходными данными, но не достигала целевого значения, терапию расценивали как частично успешную. Лечение считалось неэффективным, если содержание ОХС и ХС ЛНП снижалось $< 10\%$ [16]. В соответствии с указанными критериями терапия была эффективна во всех случаях. У 58,5% больных она была успешной, у 41,5% – частично успешной.

Нежелательные явления отмечены у 4 пациентов, проявляясь, преимущественно, склонностью к запорам, умеренными диспепсическими явлениями, что не потребовало отмены терапии.

Основной целью лечения больных с высокой степенью риска развития ССЗ и смертности, к числу которых отнесены больные СД-2, является коррекция модифицируемых ФР. Результаты настоящего исследования подтвердили, что больные СД-2 пожилого возраста имеют одновременно несколько модифицируемых ФР ССЗ, среди которых нарушения липидного обмена играют значительную роль. Несмотря на имеющиеся доказательства эффективности и безопасности статинов [1,8] у лиц пожилого и старческого возрастов, в клинической практике данная группа препаратов используется ограничено.

Исследование симвастатина показало высокую эффективность препарата в отношении коррекции изолированной ГХС и комбинированной ГЛП у больных СД-2 пожилого возраста. В результате лечения произошло значимое снижение ОХС, ХС ЛНП, ИА по сравнению с исходными показателями. Целевые уровни ОХС = 4,5 ммоль/л и ХС ЛНП = 2,6 ммоль/л через 12 недель лечения достигнуты у 58,3% больных, в остальных случаях произошло снижение атерогенных липидов и липопротеинов $> 10\%$ от исходного уровня. Средняя доза препарата составила $15,78 \pm 1,19$ мг/сут.

Вопрос выбора оптимальной дозы липидснижающего препарата остается актуальным.



Примечание: * - $p < 0,01$ в сравнении с исходным показателем.

Рис. 1 Динамика показателей липидного обмена при приеме Вазилипа у больных СД-2 пожилого возраста.

Анализ исследований свидетельствует о применении высоких доз статинов [16,17]. Наряду с этим был продемонстрирован гиполипидемический эффект симвастатина в дозе 10 мг/сут. через 30 дней лечения у пожилых больных ИБС [10].

По условиям проводимого исследования, лечение начинали с приема Вазилипа в дозе 10 мг/сут., что было обусловлено пожилым возрастом пациентов и рекомендациями по лечению больных данной возрастной группы минимальными дозами гиполипидемических препаратов [9]. Терапия хорошо переносилась больными, однако снижение ОХС и ХС ЛНП $\geq 10\%$ от исходного уровня через 6 недель лечения произошло в 41,7% случаев, в связи с чем у остальных пациентов доза симвастатина была увеличена до 20 мг/сут. Обращает на себя внимание приверженность больных лечению. До начала исследования с пациентами была проведена беседа о значении нарушений липидного обмена в развитии атеросклероза и ССЗ. В ходе исследования ни один из пациентов не отказался от предложенной терапии; напротив, отмечена заинтересованность больных в достижении целевых уровней ОХС и ХС ЛНП. Во время исследования случаи обострения стенокардии или развития декомпенсации СД отсутствовали.

Больные хорошо переносили Вазилип, нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта не потребовали прекращения лечения. Необходимо отметить, что исследование проводилось среди пациентов с СД-2 пожилого возраста, у которых нарушения

стула встречаются чаще, чем у лиц более молодого возраста без СД. Вероятно, снижение экскреции желчи из печени в просвет кишечника в результате приема липид-снижающего препарата, явилось дополнительным фактором, приведшим к развитию нежелательных эффектов. Результаты ранее выполненных работ, свидетельствуют о том, что побочные действия развиваются в первые 4-12 месяцев лечения. Большинство негативных явлений не требует отмены препарата, больные нуждаются во врачебном контроле не менее 1 раза в месяц [18]. Можно предположить, что побочные влияния в проводимом исследовании были умеренно выражены из-за невысоких доз симвастатина.

Полученные результаты дают основание считать, что Вазилип обладает высокой эффективностью в дозе 10-20 мг/сут. у больных СД-2 пожилого возраста для коррекции атерогенных ДЛП.

Выводы

- Вазилип в дозе 10-20 мг/сут. при 12-недельном применении у больных СД-2 пожилого возраста показал выраженную гиполипидемическую активность, в результате чего у 60% пациентов достигнуты оптимальные уровни ОХС и ХС ЛНП.
- В процессе лечения не было отмечено тяжелых побочных реакций, опасных для здоровья пожилых пациентов.
- Симвастатин можно назначать для коррекции нарушений липидного обмена у больных пожилого возраста с высоким риском развития атеросклероза и ССЗ.

Литература

1. Глезер М.Г. Пожилой возраст: сердечно-сосудистые заболевания и диабет. Липидснижающая терапия у лиц пожилого возраста, страдающих сахарным диабетом. Клин геронт 2000; 11-12: 43-64.
2. Танбаева Г.З. Сахарный диабет II типа: от концепции к профилактике. Клин геронт 2004; 1: 41-3.
3. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. Сердечно-сосудистые факторы риска у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа и методы их коррекции. РМЖ 2002; 10(11): 480-5.
4. King H, Rewers M. (WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group). Global estimates for prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in adults. Diabetes care 1993; 157-77.
5. Barrett-Connor E, Khaw K-T. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? Am J Epidemiology 1988; 128: 112-23.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high Blood Cholesterol in Adults (ATP III): Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). JAMA 2001; 285: 2486-97.
7. UK Prospective Diabetes Study Group/ Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet 1998; 352: 837-53.
8. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-9.
9. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации 2004; 36 с.
10. Ефремушкин Г.Г., Михайлова О.Ю., Антропова О.Н., Шахова Т.В. Применение симвастатина (Вазилип, KRKA) у пожилых больных с ишемической болезнью сердца. РМЖ 2005; 7: 428-9.

11. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER). Lancet 2002; 360(9346): 1623-30.
12. World Health Organization. Diabetes mellitus: report of a WHO Study Group. Tehnical Report Series No 727. Geneva (Switzerland): World Health Organization 1985.
13. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint task force of European and other Societies of coronary prevention. Eur Heart J 1998; 19: 114-34.
14. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-density Lipoprotein Cholesterol without Use the Preparative Ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499-502.
15. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies in Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003; 24: 1601-10.
16. Кухарчук В.В., Бубнова М.Г., Кательницкая Л.И. и др. Эффективность и безопасность симвастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). Кардиология 2003; 5: 42-7.
17. Козлов С.Г., Лякишев А.А., Творогова М.Г. Оценка эффективности флувастатина и фенофибрат у больных инсулин-независимым сахарным диабетом с гиперхолестеринемией и смешанной гиперлипидемией. Кардиология 2000; 5: 4-9.
18. Farmer GA, Torre-Amione G. Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors. Drug saf 2000; 23: 197-213.

Поступила 17/04-2004

Улучшение контроля артериальной гипертензии у лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений: основные этапы Российской научно-практической программы АРГУС-2

А.И. Мартынов¹, В.С. Моисеев², Р.Г. Оганов³, Ж.Д. Кобалава², Ю.В. Котовская², Е.Г. Старостина³
от имени Координационного совета Российской научно-практической программы АРГУС-2*

¹Московский государственный медико-стоматологический университет, ²Российский университет дружбы народов, ³Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Москва, Россия

Improving arterial hypertension control in patients with high cardiovascular event risk: main stages of Russian Research and Clinical Program ARGUS-2

A.I. Martynov¹, V.S. Moiseev², R.G. Oganov³, Zh.D. Kobalava², Yu.V. Kotovskaya², E.G. Starostina³,
on behalf of the Coordinating Committee, Russian Research and Clinical Program ARGUS-2*.

¹Moscow State Medico-Stomatological University, ²Russian People's Friendship University, ³State Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Основные результаты Российской научно-практической программы АРГУС, свидетельствуют о крайне неудовлетворительных показателях контролируемой артериальной гипертензии (АГ) у больных > 55 лет и о низкой частоте назначения диуретиков. Частые госпитализации по поводу АГ ставят вопрос о необходимости изучения проблем стационарного ведения АГ, анализа клинического и психологического «портрета» госпитализируемых больных. Разрыв между теорией и практикой лечения АГ не может быть устранен традиционными образовательными программами, повышающими только информированность врачей и пациентов. Проблема контроля артериального давления (АД) может быть следствием психологических барьеров со стороны врачей в отношении достижения целевого АД, низкой мотивации и приверженности больных лечению. Назрела необходимость в программе, которая бы позволила изучить психологические проблемы взаимодействия врача и пациента, вскрыть препятствия для адекватного лечения АГ, а также показать возможности рационального использования диуретиков у больных трудно контролируемой АГ. Для решения этих задачи был задуман проект «Улучшение контроля Артериальной Гипертензии У лиц с высоким риском развития Сердечно-сосудистых осложнений» (АРГУС-2).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, приверженность лечению, диуретики.

Principal results of the Russian Research and Clinical Program ARGUS. In this patient group, arterial hypertension (AH) control is very low, as well as diuretic prescription rate. High AH-related hospitalization rate is an evidence of a need for studying AH in-patient management problem, clinical and psychological profiles of hospitalized patients. Blood pressure (BP) control improvement is possible only with complex efforts of health professionals and patients. Theory-practice gap in AH management could not be eliminated by traditional educating programs, focused on doctor and patient awareness increase only. BP control problem might be a result of doctors' psychological barriers, in respect to BP target level achievement, as well as of patients' low motivation and unsatisfactory therapy compliance. There is a need for a program studying psychological problems of health professionals and patients, obstacles for adequate AH management and demonstrating perspectives of rational diuretic use in patients with uncontrolled AH. To solve these tasks, the project «Improving arterial hypertension control in patients with high cardiovascular event risk» (ARGUS-2) was developed.

Key words: Arterial hypertension, therapy compliance, diuretics.

© Коллектив авторов, 2005
Тел.: (495) 134-65-91
Факс: 134-83-06

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются лидерами в структуре заболеваемости и смертности в России. В значительной мере этот факт является следствием низких показателей контролируемой артериальной гипертензии (АГ) в стране.

Основные результаты Российской научно-практической программы АРГУС (Улучшение выявления, оценки и лечения Артериальной Гипертензии У пациентов Старше 55 лет), которая проходила в 14 регионах Российской Федерации в 1999–2001 гг, продемонстрировали крайней низкие показатели контролируемой АГ у этой категории больных, низкую частоту назначения диуретиков [1].

К последствиям неоптимальной терапии, наряду с низкими показателями контролируемой АГ, могут быть отнесены высокая частота госпитализаций по поводу обострения АГ и гипертонических кризов, консультаций другими специалистами – параметров, определяющих экономические затраты на лечение АГ. Высокая частота госпитализаций по поводу АГ ставит вопрос о желательности изучения проблемы госпитальной практики ведения АГ, необходимости анализа клинического и психологического «портрета» стационарных больных.

Несмотря на то, что в ходе программы была продемонстрирована высокая эффективность индапамида (Арифона® ретард, Лаборатории Сервье, Франция) при назначении пациентам пожилого возраста в монотерапии, целевого артериального давления (АД) удавалось достичь у 54% больных в общей группе наблюдения, 72% – при изолированной систолической АГ (ИСАГ), у 31% – при сахарном диабете 2 типа (СД-2), даже эти результаты подчеркивают высокую потребность в комбинированной антигипертензивной терапии.

Программа АРГУС с анализом информированности и образовательных программ, для врачей и пациентов, раскрыла парадокс: с одной стороны, имеет место высокая информированность врачей и пациентов, с другой – низкие показатели контролируемой АГ и частота регулярного лечения АГ, высокая частота госпитализаций и назначение субоптимальной антигипертензивной терапии [1–5].

Среди причин низких показателей контролируемой АГ можно выделить три группы. К первой относятся те, которые связаны с характером самого заболевания, многообразием патофизиологических механизмов, играющих роль в развитии и прогрессировании АГ. Гетерогенность патогенеза АГ и сложность определения ведущего механизма (или механизмов) повышения АД у конкретного больного, значительно затрудняют выбор наиболее эффективного антигипертензивного препарата и обосновывают необходимость комбинированной терапии. Вторая группа причин исходит со стороны врача. Уроки первой программы АРГУС показали разрыв между теоретической подготовкой врача и реальной клинической практикой ведения пациентов с АГ. В этом

аспекте особого внимания заслуживает изучение причин клинической инертности, когда врач осведомлен о современных подходах к лечению и его целях, однако реальная тактика ведения не соответствует экспертным рекомендациям. Третья группа причин связана с пациентами. Как показали результаты программы АРГУС, низкие показатели приверженности пациентов лечению нельзя объяснить только недостаточной информированностью о риске, связанном с АГ, или финансовыми проблемами. По-видимому, имеют место и серьезные психологические моменты для отказа пациентов от антигипертензивной терапии. Они могут быть связаны и с непониманием риска, таящегося в бессимптомном повышении АД.

Очевидно, что улучшение контроля АД может быть достигнуто только совместными усилиями врача и пациента. Разрыв между теорией и практикой лечения АГ не может быть устранен традиционными образовательными программами, направленными только на повышение информированности врачей и пациентов. Проблема контроля АД может быть следствием психологических барьеров в отношении достижения целевого АД со стороны врачей, низкой мотивации и приверженности больных лечению [6–9].

В 2000 г появились и стали активно внедряться в клиническую практику первые российские рекомендации по АГ, в которых сформулированы принципиальные аспекты диагностики и лечения. Новые современные международные и российские руководства по АГ, вышедшие в 2003 и 2004 гг, подчеркивают первостепенную важность достижения целевого АД, особенно в группах высокого риска. Несмотря на определенные различия в тактике лечения АГ в рекомендациях, единую позицию современных руководств можно сформулировать следующим образом: тиазидные диуретики являются неотъемлемым компонентом рациональной антигипертензивной терапии, и если лечение не начато с этих препаратов, то они должны быть обязательно включены в терапевтический режим как можно раньше [10–14].

Назрела необходимость программы, которая бы позволила изучить психологические проблемы взаимодействия врача и пациента, вскрыть барьеры обеих сторон для адекватного лечения АГ, а также показать возможности рационального использования диуретиков в группах больных с трудно контролируемой АГ.

Для решения этой задачи был задуман проект «Улучшение контроля Артериальной Гипертензии У лиц с высоким риском развития Сердечно-сосудистых осложнений» (АРГУС-2).

Программа организована под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов, Всероссийского терапевтического общества при поддержке фармацевтической компании «Сервье». Программа будет выполняться в 15 центрах в 13 городах

России: Волгограде, Воронеже, Екатеринбурге, Кирове, Москве, Нижнем Новгороде, Омске, Перми, Ростове-на-Дону, Санкт-Петербурге, Иркутске, Смоленске, Томске. В руководящий комитет программы вошли академики РАМН А.И.Мартынов, В.С.Моисеев, Р.Г.Оганов; в Рабочую группу программы – профессор Ж.Д.Кобалава (председатель), профессор Е.Г. Старостина, д.м.н. Ю.В. Котовская, к.м.н. С.В. Виллевальде, О.Н. Серебренникова, И.М. Маслова.

Целями программы АРГУС были внедрение рекомендаций по АГ и стратификация пациентов по риску развития сердечно-сосудистых осложнений; основное внимание сосредоточено на тактике ведения амбулаторных больных АГ > 55 лет. В сферу внимания проекта АРГУС-2 включены не только амбулаторные, но и госпитализированные пациенты > 18 лет с АГ.

Программа АРГУС-2 будет состоять из трех этапов: аналитического, практического и образовательного.

Задачи аналитического этапа:

- анализ тактики врача в отношении достижения целевого АД;
- выявление барьеров со стороны врача для назначения тиазидных диуретиков больным с трудностями контроля АД и достижения целевого АД;
- определение барьеров со стороны пациентов в отношении приверженности антигипертензивной терапии.

Таким образом, аналитическая часть программы предусматривает анализ первичной документации ведения больных АГ в амбулаторных и стационарных условиях, а также анкетирование врачей и пациентов.

Тактика врача для достижения целевого АД будет оцениваться на основании анализа медицинской документации амбулаторных и госпитализированных больных АГ. В анализ амбулаторной медицинской документации будут включены случайным образом отобранные карты пациентов в возрасте > 18 лет с первым диагнозом «Гипертоническая болезнь», посетившие врача по поводу АГ не меньше 3 раз за год. Для анализа будут использованы единые карты, разработанные Рабочей группой программы. Амбулаторные карты будут проанализированы по 19 позициям, которые позволят оценить: частоту и виды коррекции режимов антигипертензивной терапии, количество и спектр назначаемых антигипертензивных препаратов, частоту назначения комбинированной терапии и использования тиазидных диуретиков у больных АГ, в т.ч. в составе фиксированных комбинированных препаратов, частоту достижения целевого АД, частоту и причины госпитализаций.

В анализ медицинской документации госпитализированного больного будут включены истории

болезни пациентов в возрасте > 18 лет, у которых основным поводом для госпитализации в терапевтическое или кардиологическое отделения послужила неконтролируемая первичная АГ. Анализ будет выполнен по единым картам, содержащим 21 позицию. Будут оценены частота и сроки достижения целевого АД в стационарных условиях, спектр назначаемой антигипертензивной терапии, частота коррекции режимов антигипертензивной терапии, а также рекомендации по терапевтическому режиму при выписке пациента, в т.ч. с учетом назначения аспирина и статинов.

Для выявления трудностей со стороны врача и пациентов в отношении достижения целевого АД будет проведено анонимное анкетирование.

Анкетирование врачей предусматривает заполнение 5 опросников.

Первый опросник предназначен для выяснения субъективного мнения врачей о препятствиях к повышению качества медицинской помощи больным АГ и представляет собой модификацию аналогичного опросника «Препятствия к повышению качества диабетологической помощи». Опросник прошел валидацию на группе из 174 врачей (эндокринологов и терапевтов) в сопоставлении с тестами уровня знаний и шкалой аттитудов и профессионального локуса контроля (АПЛК) врача [15].

Второй опросник представляет собой шкалу АПЛК. Шкала может применяться для врачей, работающих с больными любыми хроническими заболеваниями (СД, АГ и т.д.), с соответствующей модификацией формулировок. Валидация шкалы АПЛК проводилась в сопоставлении с опросником уровня субъективного контроля (локуса контроля) Бажина Е.Ф.-Роттера [16] в группе из 220 терапевтов и эндокринологов [15-17].

Третий опросник оценивает восприятие врачом проблем больного. Он представляет собой аналог соответствующего опросника для пациента и будет анализироваться в сопоставлении с ним. Опросник предназначен для оценки степени совпадения видения проблемных зон заболевания глазами врача и глазами пациента, что является условием комплаентности больного. Опросник представляет собой перечень из 13 пунктов без вариантов ответов и не нуждается в валидации.

Четвертый опросник представляет собой шкалу оценки удовлетворенности работой врача и является переводом оригинальной шкалы Дэвидсона [18]. Шкала будет использоваться на русском языке впервые и в процессе данного исследования пройдет валидацию в сопоставлении с результатами других шкал.

Целью **пятого опросника** является тестирование знания врачом современных рекомендаций по АГ, а также выяснение субъективного мнения врача о препятствиях к назначению тиазидных/тиазидоподобных диуретиков.

Анкета для пациентов состоит из 4 опросников. Первый направлен на выявление наиболее актуальных проблем жизни с АГ с точки зрения пациентов. Второй опросник представляет собой шкалу для оценки комплаентности к приему антигипертензивных препаратов. В основу шкалы положена анкета Morisky DE, Green LW, 1986, валидированная, в т.ч. для больных АГ, и широко используемая для оценки приверженности пациентов приему лекарств [19]. Вопросы конкретизированы с целью оценки приверженности именно антигипертензивной терапии. Вместо однозначных ответов «да – нет», введена 4-балльная шкала градации ответов для расширения возможности выбора ответа пациентом. При обработке ответы будут сгруппированы для дихотомического анализа в соответствии с принципами оригинального опросника. Цель третьего опросника – оценить субъективное мнение пациента о причинах некомплаентности. Аналогичный перечень причин использовался в работе [20] и совпадает с причинами, которые наиболее часто указывали больные АГ при пилотном опросе. Четвертый опросник выявляет факторы, препятствующие комплаентности пациента. Он основан на модифицированной анкете, использованной для оценки барьеров к приему лекарств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [21]. Шкала будет валидирована в процессе исследования в сравнении с результатами других шкал и качеством контроля АД.

Протокол проведения аналитического этапа гарантирует анонимность анкетирования врачей и пациентов и регламентирует порядок осуществления и контроль качества анкетирования.

На основании результатов аналитического этапа Рабочей группой с участием региональных координаторов будут подготовлены и предоставлены в каждый центр материалы по основам коммуникативной психологии, материалы и методические рекомендации для проведения Школы пациента с АГ (образовательный этап программы).

Задача практического этапа – изучить эффективность и переносимость Арифона® ретард в комбинированной и монотерапии для достижения целевого АД в группах больных высокого риска с анамнезом трудно контролируемой АГ. Длительность открытого, несравнительного исследования составит 12 недель.

В программу будут включены пациенты в возрасте > 18 лет, подписавшие информированное согласие, с анамнезом трудно контролируемой АГ, ранее не лечившиеся или лечившиеся нерегулярно тиазидными диуретиками. Анамнез трудно контролируемой АГ предполагает наличие, по крайней мере, одного из следующих состояний: ИСАГ, СД-2, метаболического синдрома (МС) [22], хронической нефропатии (креатинин сыворотки у мужчин – 133–220 мкмоль/л, у женщин – 124–220 мкмоль/л и/или расчетная скорость клубочковой фильтрации 40–60 мл/мин и/или альбуминурия/протеинурия

> 300 мг/сут), неэффективной моно- или комбинированной терапии без диуретика.

Основные критерии исключения: АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.; вторичная или злокачественная АГ; гипокалиемия < 3,4 ммоль/л; подагра; инфаркт миокарда или инсульт в течение 6 месяцев до включения в исследование; сердечная недостаточность III–IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA); креатинин сыворотки > 220 мкмоль/л; ортостатическая гипотония – снижение систолического АД (САД) > 20 мм рт.ст. или диастолического (ДАД) > 10 мм рт.ст. при переходе в вертикальное положение; неконтролируемый СД-2; тяжелые нарушения функции печени – аланинаминотрансфераза и/или аспартатаминотрансфераза > 3 верхних границ нормы; печеночная энцефалопатия; тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические; анамнез непереносимости индапамида и других производных сульфонамидов; анамнез злоупотребления алкоголем или наркотиками; беременность, лактация.

Арифон® ретард может быть назначен в качестве монотерапии, как замена монотерапии, в дополнение к недостаточно эффективной монотерапии или комбинированной терапии без тиазидного диуретика независимо от количества антигипертензивных препаратов. Отмена предшествующей терапии (отмывочный период) не требуется, кроме тех случаев, когда врач решает отменить предшествующую терапию антигипертензивными препаратами, для которых необходим особый режим отмены, например, β -адреноблокаторами.

Для анализа будут использованы данные больных, в отношении которых имеются результаты хотя бы одного последующего визита после хотя бы однократного приема Арифона® ретард. В качестве первичных критериев оценки эффективности будут проанализированы изменения САД и ДАД в положении сидя через 12 недель приема Арифона® ретард по сравнению с визитом включения и частота достижения целевого АД через 12 недель приема препарата. Вторичные критерии оценки эффективности: изменение пульсового АД (ПАД) в положении сидя через 12 недель приема Арифона® ретард по сравнению с визитом включения, изменение САД, ДАД и ПАД в положении сидя через 12 недель приема препарата по сравнению с визитом 1 в подгруппах больных ИСАГ, СД, МС, хронической нефропатией и частота достижения целевого АД в этих подгруппах больных.

Заключение

Крупномасштабные, контролируемые, клинические исследования, завершившиеся в последние годы, прежде всего ALLHAT (Anti-hypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) и VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation),

убедительно подтвердили значение достижения целевого АД в группах больных АГ высокого риска. Основные уроки Российской научно-практической программы АРГУС показали, что разрыв между теорией и практикой лечения АГ не может быть устранен традиционными образовательными программами, направленными только на повышение информированности врачей и пациентов. Назрела необходимость про-

граммы, которая бы позволила изучить психологические проблемы взаимодействия врача и пациента, вскрыть препятствия, существующие с обеих сторон, для адекватного лечения АГ, а также показать возможности рационального использования диуретиков в группах больных трудно контролируемой АГ. Решению этой задачи будет способствовать реализация проекта АРГУС-2.

Литература

1. Кобалава Ж.Д., Склизкова Л.А., Котовская Ю.В. и др. Представления об артериальной гипертензии у пожилых и реальная клиническая практика в России (результаты I этапа российской научно-практической программы АРГУС). Кардиология 2001; 41(11): 31-5.
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Верещагина Г.Н. и др. Эффективность и переносимость индапамида при лечении артериальной гипертензии у больных пожилого возраста (результаты многоцентрового открытого несравнительного исследования в рамках Российской научно-практической программы АРГУС). Кардиология 2002; 7: 41-5.
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Дроздецкий С.И. и др. Эффективность и переносимость Арифона-ретард при лечении изолированной систолической гипертензии у больных старше 55 лет. Клин фарм и тер 2002; 4: 20-5.
4. Дроздецкий С.И., Закирова А.Н., Карпов Ю.А. и др. Представления пожилых пациентов об артериальной гипертензии. IX конгресс «Человек и лекарство». Тез докл. Москва 2002; 139.
5. Верещагина Г.Н., Галявич А.С., Кобалава Ж.Д. и др. Реальная практика лечения артериальной гипертензии у пожилых: что изменили образовательные программы. IX конгресс «Человек и лекарство». Тез докл. Москва 2002; 738.
6. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, et al. Clinical Inertia Ann Intern Med 2001; 135: 825-34.
7. Oliveria SA, Lapuerta P, McCarthy BD, et al. Physician-related barriers to the effective management of uncontrolled hypertension. Arch Intern Med 2002; 162: 413-20.
8. Hyman D, Pavlik VN. Self-reported hypertension treatment practices among primary care physicians: blood pressure thresholds, drug choices, and the role of guidelines and evidence-based medicine. Arch Intern Med 2000; 160: 2281-6.
9. Feldman R, Bacher H, Campbell N, et al. Adherence to pharmacologic management of hypertension. Can J Public Health 1998; 89: 116-8.
10. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Основные положения проекта второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии Кардиоваск тер профил 2004; 4: 90-8.
11. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации, 2-й пересмотр. Кардиоваск тер профил 2004.
12. Guidelines Committee. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
13. Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-72.
14. Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertens 2003; 21(11): 1983-92.
15. Старостина Е.Г. Биомедицинские и психосоциальные аспекты сахарного диабета и ожирения: взаимодействие врача и пациента и пути его оптимизации. Автореф дисс доктора мед наук. Москва 2003.
16. Бажин Е.Ф., Голынкина Е.А., Эткинд А.М. Метод исследования уровня субъективного контроля. Психолог ж 1984; 5(3): 152-62.
17. Старостина Е.Г. Разработка шкалы аттитудов и профессионального локуса контроля врача-эндокринолога. В сб.: Материалы Всероссийской научно-практической конференции памяти профессора А.И. Белкина. Москва, 24-26 мая 2004 г; 161-3.
18. Davidson JM, Lambert TW, Goldacre MJ, Patkhouse J. UK senior doctors career destinations, job satisfaction, and future intentions: questionnaire survey. BMJ 2002; 325 (7366): 685-6.
19. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care 1986; 24: 67-74.
20. Cheng JWM, Kalis MM, Feifer S. Patient-reported adherence to guidelines of the sixth joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Pharmacotherapy 2001; 21(7): 828-41.
21. Simpson SH, Johnson JA, Farris KB, Tsuyuki RT. Development and validation of a survey to assess barriers to drug use in patients with chronic heart failure. Pharmacotherapy 2002; 22(9): 1163-72.
22. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.

*Координационный совет Российской научно-практической программы АРГУС-2: А.И.Мартынов (Москва), В.С.Моисеев (Москва), Р.Г.Оганов (Москва) Е.И.Баранова (Санкт-Петербург), Р.С.Богачев (Смоленск), Н.И.Волкова (Ростов-на-Дону), С.И.Дроздецкий (Нижний Новгород), О.А.Кисляк (Москва), Ж.Д.Кобалава (Москва), Н.П.Козилова (Пермь), И.Г.Колина (Омск), Ю.Н.Краснова (Иркутск), Ю.М.Лопатин (Волгоград), С.В.Недогода (Волгоград), Е.И. Тарловская (Киров), Л.И.Тюкалова (Томск), Р.А.Хохлов (Воронеж), М.А.Фрейдлина (Екатеринбург),

Поступила 10/03-2006

Ассоциированный с беременностью протеин плазмы — новый биохимический маркер острого коронарного синдрома и предиктор неблагоприятного прогноза у больных ишемической болезнью сердца

О.П. Шевченко^{1,2}, А.О. Шевченко^{1,2}, Е.В. Кочетова^{1,2}, О.В. Орлова³

¹Российский государственный медицинский университет; ¹Клиническая больница Управления делами Президента Российской Федерации; ³НИИ трансплантологии и искусственных органов. Москва, Россия

Pregnancy-associated plasma protein — a new biochemical marker of acute coronary syndrome and poor prognosis predictor in coronary heart disease patients

O.P. Shevchenko^{1,2}, A.O. Shevchenko^{1,2}, E.V. Kochetova^{1,2}, O.V. Orlova³

¹Russian State Medical University; ²Clinical Hospital, Russian Federation President Affairs Administration; ³Research Institute of Transplantology and Artificial Organs. Moscow, Russia

Введение. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы (РАРР-А) является цинксодержащей металлопротеиназой, активирующей инсулиноподобный фактор роста. Повышение уровней РАРР-А отмечается при остром коронарном синдроме (ОКС) и при различных патологических состояниях, сопровождающихся воспалительно-деструктивными изменениями.

Цель. Изучить содержание РАРР-А в крови больных с разными формами ишемической болезни сердца (ИБС) и его связь с двухлетним прогнозом.

Материал и методы. В исследование включены 75 лиц в возрасте $62,3 \pm 10,1$ лет: 17 больных инфарктом миокарда (ИМ), 23 больных нестабильной стенокардией (НС), 24 пациента со стенокардией напряжения, 11 здоровых лиц. Период наблюдения составил 2 года; оценивались конечные точки (КТ): смерть, ИМ, НС и прогрессирование сердечной недостаточности (СН). Помимо рутинных клинических исследований, у всех определялись уровни РАРР-А, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ) при помощи высокочувствительных иммуноферментных методов.

Результаты. Уровни РАРР-А достоверно коррелировали с концентрацией СРБ ($r=0,361$; $p=0,043$) и ИЛ-6 ($r=0,387$; $p=0,035$). Содержание РАРР-А, ИЛ-6 и СРБ в крови здоровых лиц и у больных стенокардией напряжения достоверно не отличалось. По сравнению с больными стенокардией напряжения, у больных НС повышены уровни РАРР-А — $8,6 \pm 6,7$ vs $14,4 \pm 9,5$ мМЕ/л ($p<0,05$) и СРБ — $4,5 \pm 4,0$ vs $7,3 \pm 5,5$ мг/л ($p<0,05$). У больных ИБС с РАРР-А <10 мМЕ/л ($n=32$) КТ отмечены у 4, в то время как у больных с РАРР-А >10 мМЕ/л ($n=32$) КТ имели место у 11 больных; средняя продолжительность периода до наступления КТ составила 1030 ± 52 и 656 ± 51 дней, соответственно ($p<0,05$). Сравнение выживаемости без КТ при помощи логрангового метода показало, что прогноз у больных с РАРР-А <10 мМЕ/л достоверно лучше, чем у больных с РАРР-А >10 мМЕ/л ($p=0,047$).

Заключение. РАРР-А является маркером, участвующим в патогенезе ИБС; уровни его в крови коррелируют с выраженностью системного воспаления, повышены у больных с ОКС; у больных с более высокими уровнями РАРР-А отмечается менее благоприятный прогноз.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, биохимический маркер, протеин плазмы.

Background. Pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A) is Zn-containing proteinase, activating insulin-like growth factor. PAPP-A level increase is observed in acute coronary syndrome (ACS) and other inflammatory and destructive pathology.

Aim. To investigate PAPP-A blood levels in patients with various forms of coronary heart disease (CHD), and their link to two-year prognosis.

© Коллектив авторов, 2006
Тел.: (495) 773-19-95
e-mail: Elena@kochetoff.com

Material and methods. The study included 75 patients aged 62.3 ± 10.1 years: 17 individuals with myocardial infarction (MI), 23 participants with unstable angina (UA), 24 patients with effort angina, and 11 healthy volunteers. The follow-up lasted for two years. End-points (EP) included death, MI, UA, and heart failure (HF) progression. Besides routine clinical tests, the levels of PAPP-A, interleukin-6 (IL-6), and C-reactive protein (CRP) were measured by highly sensitive immuno-enzyme methods.

Results. PAPP-A levels significantly correlated with CRP ($r=0.361$; $p=0.043$) and IL-6 concentration ($r=0.387$; $p=0.035$). PAPP-A, IL-6, and CRP blood levels were similar in healthy volunteers and SA patients. Comparing to SA patients, UA participants had increased levels of PAPP-A (8.6 ± 6.7 vs 14.4 ± 9.5 mIU/l; $p<0.05$) and CRP (4.5 ± 4.0 vs 7.3 ± 5.5 mg/l; $p<0.05$). In CHD patients with PAPP-A level <10 mIU/l ($n=32$), EP were registered in 4 cases. Among patients with PAPP-A levels >10 mIU/l ($n=32$), EP were registered in 11 participants. Mean time till EP registration was 1030 ± 52 and 656 ± 51 days, respectively ($p<0.05$). Comparing EP-free survival (log-range method), it was demonstrated that prognosis was better in subjects with PAPP-A levels <10 mIU/l, than in participants with PAPP-A levels >10 mIU/l ($p=0.047$).

Conclusion. PAPP-A is a marker participating in CHD pathogenesis. Its blood levels correlated with systemic inflammation severity, being elevated in ACS patients. Patients with higher PAPP-A levels had poorer prognosis.

Key words: Acute coronary syndrome, biochemical marker, plasma protein.

Неотъемлемой чертой ишемической болезни сердца (ИБС) является непредсказуемость развития острых коронарных событий. Клинические признаки острого коронарного синдрома (ОКС) – нестабильная стенокардия (НС) или инфаркт миокарда (ИМ), как правило, развиваются при уже возникшем повреждении атеросклеротической бляшки и образовавшемся в результате этого тромба в просвете коронарной артерии (КА) [11]. Поэтому очень важной, но в настоящее время нерешенной, проблемой служит выявление признаков – предвестников возможного повреждения атеросклеротической бляшки. В последние годы большой интерес вызывает обнаружение у больных ИБС в крови биохимических маркеров, отражающих высокую протеолитическую активность макрофагов в атеросклеротических бляшках КА [8,15]. Выделяемые макрофагами металлопротеиназы расщепляют коллаген, составляющий основу фиброзного покрытия бляшки, в результате чего покрытие истончается и теряет прочность. Повреждение истонченного фиброзного покрытия является наиболее частой причиной быстрого формирования тромба в КА, наблюдающегося у больных ИМ [3].

Ассоциированный с беременностью протеин плазмы-А (РАРР-А) представляет собой циркулирующий в крови белок с молекулярной массой 200 кДа, относящийся к группе цинксодержащих металлопротеиназ. Впервые увеличение уровня РАРР-А в крови отмечено у беременных женщин, и определение содержания этого белка в крови было предложено для диагностики синдрома Дауна у плода в первый триместр беременности [10,12]. Впоследствии было обнаружено, что повышение его уровней

в крови наблюдается также при различных патологических процессах, сопровождающихся воспалительно-деструктивными изменениями в тканях, в т.ч. и при усилении воспаления в атеросклеротических бляшках [1]. Было установлено, что содержание РАРР-А в поврежденных атеросклеротических бляшках в несколько раз выше, чем в стабильных. У больных с ОКС уровень РАРР-А выше, чем у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (ССН), и его определение в крови можно использовать в качестве предиктора неблагоприятного прогноза у больных ИБС.

Целью настоящего исследования было изучение связи увеличения уровня РАРР-А в крови больных с изменениями уровня других маркеров сосудистого воспаления и определение возможности его использования для оценки прогноза больных ИБС.

Материал и методы

Под наблюдением находились 75 пациентов, 39 мужчин и 36 женщин, в возрасте 24-78 лет (средний возраст $62,3 \pm 10,1$), которые были госпитализированы в кардиологическое отделение Клинической больницы УД Президента РФ. У 17 больных был ИМ, у 23 – НС, у 24 – ССН II-III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, и у 11 пациентов отсутствовали клинические признаки ИБС.

Диагноз ИМ основывался на характерных клинических признаках – ангинозные боли в грудной клетке продолжительностью > 30 мин, повышение в крови уровней креатинфосфокиназы МВ (КФК МВ) и тропонина Т, а также характерные для ИМ изменения электрокардиограммы (ЭКГ). У всех больных НС наблюдалось снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН) и появление приступов стенокардии в покое, но отсутствовали стойкие изменения сегмента ST или зубца Т, повышения содержания КФК и тропонина Т. Диагноз ССН основывался на выявлении типичных приступов стенокардии, возникающих при ФН, купирующихся приемом нитроглицерина.

В исследование не были включены пациенты, перенесшие острые, инфекционные или аллергические заболевания менее чем за 4 недели до госпитализации, а также больные с печеночной и почечной недостаточностью, лица < 20 лет и беременные.

Все больные оставались под наблюдением на протяжении, по крайней мере, двух лет. Оценивались конечные точки (КТ): смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); развитие ИМ, НС, прогрессирование стенокардии и реваскуляризация миокарда.

Уровни ассоциированного с беременностью протеина плазмы RAPP-A, С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) определялись у обследуемых лиц в течение первых суток после госпитализации.

Для определения лабораторных показателей заборы образцов венозной крови у больных осуществлялись утром между 8 и 10 часами натощак. Исследуемые образцы центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 мин при температуре 20°C; плазму отбирали и хранили при температуре -20°C.

Концентрацию RAPP-A определяли методом иммунофлуоресценции с использованием поли- и моноклональных антител RAPP-A (ИФА, «Diagnostic Systems Laboratories», США) с нижней границей концентрации 0,03 мМЕ/л при стандартной, теоретической, функциональной чувствительности до 0,0143 мМЕ/л. Калибровку полученных результатов проводили в соответствии с международным стандартом ВОЗ 78/610.

Количественное определение ИЛ-6 проводили иммуноферментным методом с применением набора реагентов производства «Bender Medsystems» (Австрия). Чувствительность определения с использованием этого набора реагентов составила 0,9 нг/мл.

Для измерения концентрации СРБ использовали метод иммунотурбидиметрии с латексным усилением в микропланшетном формате («Orion Diagnostics», Финляндия). Оптическую плотность оценивали при температуре 37°C с помощью фотометра для микропланшетов FL 600. Определение всех лабораторных показателей выполнялось слепым методом — сотрудники лаборатории, не имея информации о диагнозе и клиническом статусе больных.

Результаты исследований обрабатывали с использованием пакета прикладных программ для научно-технических расчетов SPSS 11.5 (LEAD Technologies Inc., США). Достоверность различий параметров количественных переменных определяли по t-критерию Стьюдента. Для оценки корреляционной связи количественных признаков использовали методы линейной регрессии и

корреляции (коэффициент корреляции Пирсона). Неосложненную выживаемость анализировали по методу Каплана-Мейера; расчет выживаемости произведен с момента госпитализации до наступления событий, принятых в качестве КТ, для сравнительного анализа выживаемости использовался логранговый метод.

Результаты

Среди включенных в исследование 75 пациентов в группе больных ИМ у 13 отмечен стойкий подъем сегмента ST > 2 мм в двух и более отведениях. У 8 пациентов ИМ был передний и у 5 — нижний. У 4 больных ИМ отсутствовал подъем сегмента ST. Ни у кого из этих больных экстренная реваскуляризация не проводилась. У всех больных НС отмечались приступы стенокардии в покое, отсутствовали изменения конечной части желудочковых комплексов на ЭКГ, в крови не зафиксированы повышения уровней КФК и тропонина Т. Среди больных ССН у 16 был II ФК, у 8 — III ФК.

Пациенты, у которых отсутствовали признаки ИБС, по сравнению с остальными, были достоверно моложе, имели меньший индекс массы тела (ИМТ), более низкие уровни липидов в крови, среди них не было больных сахарным диабетом (СД) (таблица 1).

Больные находились в стационаре в течение 7-32 суток, получали адекватную медикаментозную терапию, и все они были выписаны. В дальнейшем пациенты находились под наблюдением в течение не менее 2 лет (730 дней). На протяжении периода наблюдения умерли 3 пациента — 2 от ИМ спустя 19 и 513 дней после начала наблюдения. У одного из больных развился нефатальный ИМ, четверо госпитализированы с НС, семеро были госпитализированы повторно в связи с учащением приступов стенокардии

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Нет признаков ИБС	ССН	НС	ИМ
Количество (n)	11	24	23	19
Пол (м/ж)	4/7	9/13	12/11	11/8
Возраст (годы)	38,3±11,1 (24-58)	60,1±7,6 (43-71)	62,6±10,4 (41-78)	63,7±9,3 (42-75)
ИМТ (кг/м²)	24,1±3,3	27,6±4,7	28,8±2,3	28,2±5,4
ИМ в анамнезе	0	8	6	4
ФВ ЛЖ (%)	67,1±18,2	64,4±18,5	66,5±10,2	52,8±16
АГ	3	7	6	8
СД-2	0	6	3	3
ОХС (ммоль/л)	4,6±2,6	7,4±1,6	6,9±1,3	6,6±1,4

Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, АГ — артериальная гипертензия, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ОХС — общий холестерин.

Таблица 2

Уровни маркеров воспаления и RAPP-A у исследуемых лиц					
Показатель	Нет признаков ИБС _I	ССН _{II}	НС _{III}	ИМ _{IV}	Достоверность различий p
RAPP-A, мМЕ/л	6,1±4,2 (0,5-17)	8,3±5,7 (0,5-20)	13,4±6,5 (1-33)	21,3±7,7 (1-38)	p _{I-II} >0,05 p _{II-III} =0,006 p _{III-IV} =0,002
ИЛ-6, пг/мл	11,5±8,3 (6-18)	12,8±5,2 (2-30)	17,6±16,3 (8-62)	21,1±26,3 (6-81)	p _{I-II} >0,05 p _{II-III} =0,05 p _{III-IV} >0,05
СРБ, мг/л	4,2±3,9 (1,6-4,8)	4,5±4,0 (1,1-20,0)	7,3±5,5 (1,6-58,8)	17,4±34,1 (3,4-108)	p _{I-II} >0,05 p _{II-III} =0,047 p _{III-IV} >0,05

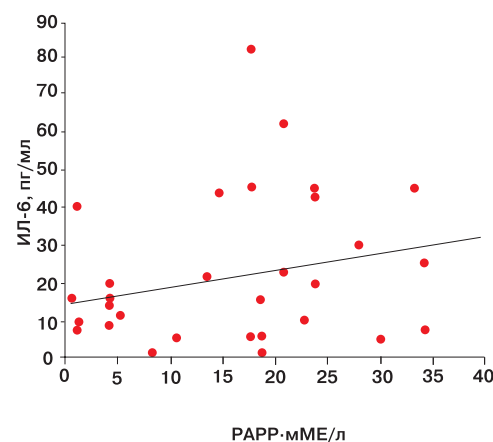
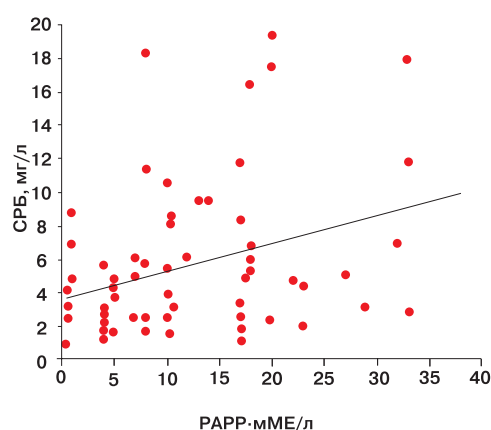
и снижением ТФН на фоне подобранной ранее эффективной медикаментозной терапии, у одного больного наблюдались клинические признаки прогрессирования стенокардии, но больной при этом не был госпитализирован; 6 больных были повторно госпитализированы в связи с причинами, не связанными с ССЗ.

Уровни RAPP-A, ИЛ-6 и СРБ в крови пациентов без признаков ИБС и у больных ССН достоверно не отличались. Концентрации RAPP-A у больных ССН и пациентов без ИБС были достоверно ниже, чем у пациентов с НС, однако у больных НС — достоверно ниже, чем у больных ИМ. Уровни ИЛ-6 и СРБ у пациентов с НС и ИМ достоверно не различались, но были достоверно выше, чем у больных ССН и лиц без ИБС (таблица 2).

Анализ показал отсутствие связи содержания маркеров воспаления СРБ, ИЛ-6 и RAPP-A с возрастом, полом, ИМТ, наличием СД или АГ, а также уровнями липидов в крови. Концентрации RAPP-A достоверно коррелировали с уровнями СРБ ($r=0,361$; $p=0,043$) и ИЛ-6 ($r=0,387$; $p=0,035$) (рисунок 1).

Для оценки связи концентрации RAPP-A с прогнозом, пациенты были разделены на две подгруппы с уровнями этого маркера в крови > 10 мМЕ/л и < 10 мМЕ/л. Значение концентрации RAPP-A = 10 мМЕ/л соответствовало медиане распределения значений, определенных у исследуемых лиц.

В группе пациентов без ИБС нежелательных эпизодов в течение периода наблюдения не отмечалось. Среди больных ССН негативные события имели место у 1 из 17 больных с низким уровнем RAPP-A и у 3 из 7 больных с его высоким содержанием; средняя продолжительность периода до наступления нежелательных эпизодов составила 1027 ± 50 и 523 ± 83 дня, соответственно ($p < 0,05$). В группе больных НС нежелательные события наступили у 3 из 11 больных с низким уровнем RAPP-A и у 5 из 9 больных с высокой его концентрацией; средняя продолжительность периода до наступления таких событий составила 712 ± 73 и 554 ± 117 дней, соответственно ($p < 0,05$). У больных, госпитализированных с ИМ, негативные эпизоды в



Примечание: показатели со значениями, превышающими 95% перцентиль распределения уровней СРБ ($\text{СРБ} > 19,4$ мг/дл) из анализа исключены.

Рис. 1 Связь содержания RAPP-A с уровнями СРБ ($n=66$) и ИЛ-6 ($n=35$).

подгруппе с низкими уровнями PAPP-A ($n=4$) отсутствовали, в то время как у больных с высоким содержанием этого маркера они имели место у 3 из 12; средняя продолжительность периода до наступления нежелательных событий у последних составила 746 ± 59 дней.

Во всех группах больных у лиц с более высоким содержанием PAPP-A негативные эпизоды возникали чаще, чем у лиц с низкими концентрациями PAPP-A. Однако, в связи с небольшим количеством пациентов, различия не достигали статистической значимости. Сравнительный анализ с использованием логрангового метода позволил выявить достоверные различия в выживаемости без нежелательных событий в группе больных ССН ($p=0,028$) (рисунок 2).

Среди всех обследованных больных ИБС, у лиц с содержанием PAPP-A <10 мМЕ/л нежелательные эпизоды наблюдались у 4 из 34 больных; у лиц с уровнями PAPP-A >10 мМЕ/л — у 11 из 32 больных; средняя продолжительность периода до наступления нежелательных событий составила 1030 ± 52 и 656 ± 51 день, соответственно ($p<0,05$). Прогноз, характеризующийся выживаемостью без развития негативных эпизодов у больных ИБС с низкими уровнями PAPP-A в крови, оказался достоверно лучше, чем у больных с высоким содержанием в крови этого маркера ($p=0,047$) (рисунок 3).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что у больных с ОКС статистически достоверно увеличены концентрации PAPP-A и других маркеров воспаления в крови. Уровни PAPP-A в крови

достоверно коррелируют с содержанием СРБ и ИЛ-6; повышенный уровень PAPP-A в крови является предиктором неблагоприятного прогноза у больных ИБС. В качестве КТ в исследовании использованы смерть от ССЗ, ИМ, НС и снижение ТФН, — события, появление которых связано с разрывом, эрозией или увеличением размеров атеросклеротических бляшек [11]. Повреждение атеросклеротической бляшки, как правило, сопровождается образованием пристеночного тромба и, как следствие этого, развиваются НС или ИМ. Показано, что прогрессирование атеросклеротических бляшек может быть следствием как внутреннего кровоизлияния, так и пристеночного тромба, в обоих случаях происходит инкорпорация тромба в атеросклеротическую бляшку [17].

В последние годы проведен ряд экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению роли PAPP-A и функционально связанного с ним инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) при атеросклерозе. ИФР-1 играет важную роль в механизмах восстановления целостности (репарации) артериальной стенки после повреждения [3,4]. Он служит важным фактором, способствующим пролиферации, миграции и усилению функций многих клеток — эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток (ГМК) и клеток воспаления (нейтрофилов и макрофагов). Показано участие ИФР-1 в образовании межклеточного матрикса при повреждении кровеносных сосудов [7,14]. Различные клетки сосудистой стенки способны выделять так называемые ИФР-связывающие белки, которые, соединяясь с активными

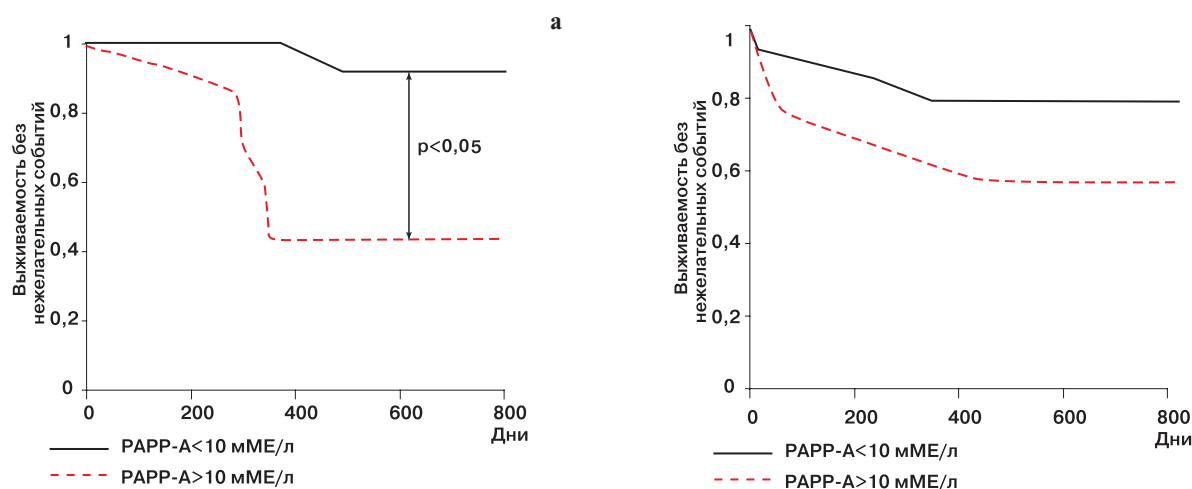


Рис. 2 Выживаемость без нежелательных событий в подгруппах ССН (а) и НС (б) у больных с уровнями PAPP-A <10 мМЕ/л и >10 мМЕ/л.

центрами ИФР-1, обратимо снижают его биодоступность. Одновременно RAPP-A, являясь высокоспецифичной протеазой, ингибирует действие ИФР-связывающего белка 4-го типа (IGFBP-4), что повышает уровень и активность ИФР-1 в зонах сосудистого повреждения. Экспериментальные исследования показали, что в результате усиления продукции IGFBP-4, блокирующего ИФР-1, уменьшается пролиферации ГМК в интима сосудов [18]. RAPP-A повышает содержание активного ИФР-1, способствуя активации пролиферативных процессов, в т.ч. в атеросклеротической бляшке, стимулируя ее рост. С другой стороны, в ответ на повреждение сосудистой стенки или при разрушении покрытия атеросклеротической бляшки возникает активация компенсаторных репаративных механизмов, в т.ч. с участием системы RAPP-A/ИФР-1 [19].

В различных экспериментальных работах показано, что стимулом, повышающим экспрессию RAPP-A, может служить повреждение стенки КА. Предполагают, что система RAPP-A/ИФР-1 играет важную роль в процессе репарации стенки КА и периферических артерий. Ряд авторов придерживается точки зрения, что ИФР-1 является сильным фактором, способствующим атерогенезу. Не исключено, что, будучи металлопротеиназой, RAPP-A может оказывать непосредственное воздействие на внеклеточный матрикс, способствуя снижению прочности покрытия атеросклеротической бляшки, следствием чего являются ее эрозия, разрыв и тромбоз, однако ряд авторов не разделяет этой точки зрения [6].

Известно, что подобно матриксным металлопротеиназам в поврежденных атеросклеротических бляшках экспрессия RAPP-A существенно повышена и практически не определяется в стабильных атеросклеротических бляшках. Установлено [1], что экспрессия RAPP-A повышена в легкоранимых и минимально выражена в стабильных атеросклеротических бляшках. Морфологические исследования позволили обнаружить повышенные уровни RAPP-A в поврежденных атеросклеротических бляшках у больных ИБС, умерших внезапно. Впервые обнаружено повышение уровней RAPP-A в плазме крови у больных НС.

Результаты проведенных исследований показали, что имеются достоверные различия в содержании RAPP-A в крови у больных ССН и НС. Уровни СРБ у больных НС были достоверно выше, чем у больных ССН.

Помимо того, что активация системы RAPP-A/ИФР-1 является маркером нестабильной атеросклеротической бляшки, повышение уровней RAPP-A может иметь место еще до развития ОКС, т.е. у больных с так называемыми легкоранимыми атеросклеротическими бляшками. В других исследованиях было показано, что у больных с гиперэхогенными атеросклеротическими бляшками в сонных артериях концентрации RAPP-A в крови увеличены по сравнению с теми, у кого имеют место только начальные признаки атеросклероза сонных артерий [2].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что однократное измерение уровней RAPP-A позволяет выявить больных с повышенным риском развития нежелательных

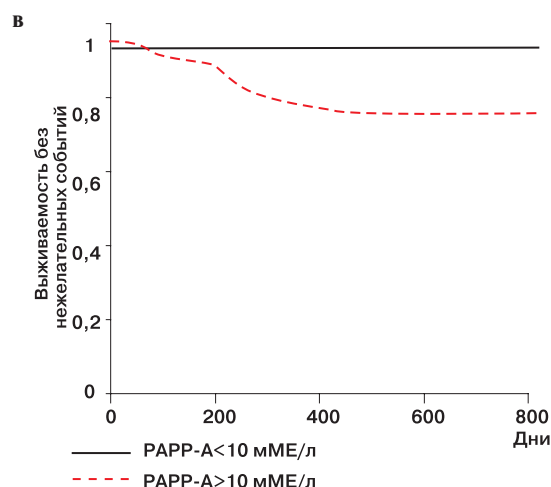


Рис. 2 (продолжение) Выживаемость без нежелательных событий в подгруппе ИМ (в) у больных с уровнями RAPP-A <10 мМЕ/л и >10 мМЕ/л.

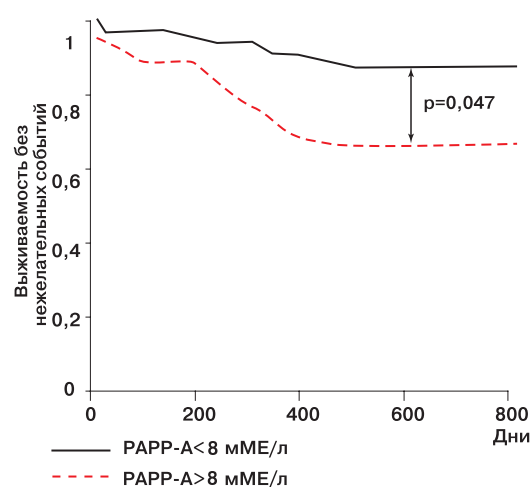


Рис. 3 Связь содержания RAPP-A и выживаемости без нежелательных событий ($p=0,047$).

сердечно-сосудистых событий. Ангиографические работы показывают, что среди больных ССН уровни РАРР-А выше у пациентов с протяженными, эксцентрическими, кальцинированными, т.е. так называемыми «сложными» атеросклеротическими бляшками в КА по сравнению с больными, имеющими «простые» концентрические стенозы небольшой протяженности [5]. В связи с тем, что у больных ИБС разрывы атеросклеротических бляшек и увеличение степени сужения внутреннего просвета КА чаще развиваются в местах «сложных» стенозов, это позволяет объяснить более неблагоприятный отдаленный прогноз у больных стабильной ИБС с повышенными уровнями РАРР-А.

Были опубликованы результаты исследования [13], в котором под наблюдением находились 136 больных НС без повышения содержания тропонина Т. Отмечено, что увеличение концентрации РАРР-А > 29 мМЕ/л в течение первых 24 часов после госпитализации сопровождалось повышением риска смерти, острого ИМ в течение ближайших 6 месяцев, незави-

симо от других ФР. Уровень РАРР-А был более чувствительным предиктором ближайшего прогноза, чем содержание тропонина или СРБ.

Обнаруженная в этом исследовании статистически достоверная положительная корреляционная зависимость между уровнями РАРР-А, СРБ и ИЛ-6 свидетельствует о связи повышенной экспрессии РАРР-А, отражающей активность процессов повреждения и репарации сосудистой стенки, с воспалением. Эти данные находятся в соответствии с недавно опубликованными результатами [9] и подтверждают информацию о связи повышенной активности системного хронического воспаления и прогноза у больных ИБС [16].

Таким образом, РАРР-А является биохимическим маркером, участвующим в патогенезе ИБС, уровни его в крови коррелируют с выраженностью системного воспаления, повышены у больных с ОКС; у пациентов с более высоким содержанием РАРР-А отмечается менее благоприятный прогноз в течение 2 лет наблюдения.

Литература

1. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1022-9.
2. Beaudoux JL, Burc L, Imbert-Bismut F, et al. Serum plasma pregnancy-associated protein A: a potential marker of echogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 7-10.
3. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation* 1998; 98: 2219-22.
4. Conti E, Carrozza C, Capoluongo E, et al. Insulin-like growth factor-I as a vascular protective factor. *Circulation* 2004; 110: 2260-5.
5. Cosin-Sales J, Christiansen M, Kaminski P, et al. Pregnancy associated plasma protein A and its endogenous inhibitor, the proform of eosinophil major basic protein (proMBP), are related to complex stenosis morphology in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 2004; 109: 1724-8.
6. Crea F, Andreotti F, Conti E, et al. Pregnancy-Associated Plasma Protein-A and Acute Coronary Syndromes: Cause or Consequence? *JACC* 2005; 46: 1583-4.
7. Du J, Delafontaine P. Inhibition of vascular smooth muscle cell growth through antisense transcription of a rat insulin-like growth factor I receptor cDNA. *Circ Res* 1995; 76: 963-72.
8. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, et al. Atherothrombosis and High-Risk Plaque: Part I: Evolving Concepts. *JACC* 2005; 46: 937-54.
9. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. *JACC* 2005; 45: 229-37.
10. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein-A, and nuchal translucency with intrauterine growth retardation and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1452-8.
11. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
12. Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, et al. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 223-36.
13. Lund J, Qin QP, Ilva T, et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation* 2003; 108: 1924-6.
14. Nichols TC, du Laney T, Zheng B, et al. Reduction in atherosclerotic lesion size in pigs by alphaVbeta3 inhibitors is associated with inhibition of insulin-like growth factor-I-mediated signaling. *Circ Res* 1999; 85: 1040-5.
15. Panteghini M. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1187-96.
16. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
17. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Atherosclerotic Plaque Progression and Vulnerability to Rupture: Angiogenesis as a Source of Intraplaque Hemorrhage. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2054-61.
18. Wang J, Niu W, Witte DP, et al. Overexpression of insulin-like growth factor binding protein-4 (IGFBP-4) in smooth muscle cells of transgenic mice through a smooth muscle -actin-IGFBP-4 fusion genes induces smooth muscle hypoplasia. *Endocrinology* 1998; 139: 2605-14.
19. Zhabin SG, Gorin VS, Judin NS. Review: immunomodulatory activity of pregnancy-associated plasma protein-A. *J Clin Lab Immunol* 2003; 52: 41-50.

Поступила 27/12-2005

Эффективный контроль артериального давления у больных артериальной гипертонией: роль фиксированных комбинаций лекарственных препаратов

С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, Н.С. Оганисян

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

Effective blood pressure control in arterial hypertension patients: the role of combined fixed-dose pharmaceutical therapy

S.Yu. Martsevich, Yu.V. Lukina, N.S. Oganisyan

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

Рассматривается значимость артериальной гипертонии (АГ) как основной причины смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Подчеркивается, что главным условием эффективного предупреждения осложнений АГ является достижение целевых цифр артериального давления. Это возможно, как правило, лишь при применении комбинаций лекарственных препаратов. Отмечается значимость информации о качестве препаратов-дженериков для практического врача.

Ключевые слова: артериальная гипертония, антигипертензивные препараты, комбинированная терапия, препараты-дженерики.

Arterial hypertension (AH) is reviewed as the leading cause of cardiovascular disease mortality. The authors stress target blood pressure level achievement as the crucial factor in effective prevention of AH complications. Typically, the latter is possible only with combined pharmaceutical therapy. Information on generic quality is very important for practitioners.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive medications, combined therapy, generics.

Артериальная гипертония (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием. По данным эпидемиологического исследования [1] в РФ среди взрослого населения повышенные цифры артериального давления (АД) наблюдаются у 39,2% мужчин и 41,1% женщин. Главная опасность АГ в том, что она в несколько раз увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф. Еще в 60-е годы XX века во Фремингемском исследовании было показано, что вероятность умереть от ишемической болезни сердца (ИБС) в популяции среди лиц с АГ в 3-4 раза выше, чем у лиц без АГ [2]. АГ является одной из основных причин мозгового инсульта (МИ), последний как непосредственная причина смерти занимает 3 место после ИБС и онкологических заболеваний. Все это свидетельствует о том, что АГ вносит значительный вклад в смертность населения, а борьба с АГ является задачей огромной важности.

Многokратно доказано, что борьба с АГ способна весомо снизить сердечно-сосудистую и общую

смертность. Постоянно снижающаяся смертность в странах Запада в значительной степени объясняется удачной борьбой с АГ. В США доля больных, получающих адекватную медикаментозную терапию с 70-х годов прошлого века к 2000г увеличилась с 10% до 34% [3]. В России в настоящее время только ~ 37% мужчин, страдающих АГ, знают о наличии у них этого заболевания, адекватное лечение получают не более 6% из них [1].

Достижение целевых цифр АД — необходимое условие эффективного лечения АГ

Все современные рекомендации по лечению АГ главную цель терапии определяют как «максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистой смертности...» [4]. Для этого необходимы воздействия на все обратимые факторы риска (ФР), включая курение, дислипидемию, диабет (СД), а также адекватное лечение всех ассоциированных клинических состояний, и повышенного АД как такового [4]. Отмечается, что необходимым условием антигипертен-

живной терапии является снижение систолического и диастолического АД (САД и ДАД), по крайней мере, до 140/90 мм рт.ст. и до определенно более низких значений у всех больных, если это хорошо переносится, а у больных СД < 130/80 мм рт.ст. При этом, однако, следует иметь в виду, что снижение САД < 140 мм рт.ст. не всегда легко достижимо, особенно у пожилых [4].

Эти рекомендации основаны на анализе многочисленных, рандомизированных, контролируемых, клинических исследований, показавших, что именно снижение АД (в первую очередь САД) при применении современных антигипертензивных препаратов определяет уменьшение вероятности осложнений АГ, и главное, МИ.

Реальная клиническая практика

О низком в целом качестве лечения АГ в России свидетельствуют не только данные эпидемиологических исследований (см. выше), но результаты отдельных наблюдений. Например, в небольшом исследовании, проводившемся в 2005г в Центре профилактической медицины, было показано, что даже среди больных АГ, регулярно наблюдающихся у врачей-кардиологов этого центра и получающих постоянную терапию антигипертензивными препаратами, целевые цифры АД достигаются не более чем в 42% случаев [5]. Недавно проведенный опрос выборки врачей поликлиник г. Москвы с участием 35% кардиологов и 65% терапевтов показал, что 27,5% из них не считают достижение целевых цифр АД главной задачей лечения. При этом 32,5% врачей рассматривают улучшение самочувствия больного АГ как одну из главных целей лечения, хотя хорошо известно, что при неосложненной АГ самочувствие больных, как правило, не страдает.

Какие препараты использовать?

На сегодняшний день все имеющиеся основные группы антигипертензивных препаратов считаются примерно одинаковыми в отношении их способности предупреждать осложнения АГ; при выборе препарата большинство рекомендаций советуют учитывать так называемые дополнительные показания — особенности течения болезни или сопутствующие заболевания, к назначению тех или иных лекарств [3,4].

Когда использовать комбинированную терапию

Как отмечалось выше, достижение «целевых» цифр АД часто не является легкой задачей. Это стало очевидным еще в то время, когда появились первые реально действующие антигипертензивные препараты, т.е. в начале 60-х годов XX века [6]. Поэтому практически во всех крупных, контролируемых, длительных исследованиях по лечению АГ

изначально предусматривалась возможность комбинированной терапии.

Следует заметить, что далеко не во всех масштабных исследованиях ставилась задача нормализации АД. Однако если проанализировать те исследования, в которых ставилась цель снизить АД до конкретных цифр, то для этого, как правило, необходимо использовать, по крайней мере, 2 лекарственных препарата. В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) для достижения ДАД < 80 мм рт.ст. требовалось в среднем назначение ~ 3 антигипертензивных препаратов [7]. В исследовании ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) был сделан вывод о том, что большинству больных АГ для достижения целевого уровня АД (< 140/90 мм рт.ст.) требуется, по крайней мере, 2 антигипертензивных препарата [8].

Результаты этих и ряда других контролируемых исследований легли в основу современных рекомендаций по лечению АГ. В частности, в рекомендациях по лечению АГ Европейского общества кардиологов отмечается, что для «достижения целевых цифр АД, очевидно, у значительной части больных потребуются комбинированная терапия более чем одним препаратом» [4]. При этом отмечается, что доля больных, требующих комбинированной терапии, прямо пропорциональна степени выраженности АГ. В докладе Американского комитета экспертов (JNC VII) отмечается, что в тех случаях, когда САД > чем на 20 мм рт.ст. или ДАД > чем на 10 мм рт.ст. превышают целевые значения, следует рассмотреть вопрос о начале терапии сразу с 2 препаратов, их можно назначать как в виде отдельных лекарств, так и в виде фиксированных комбинаций [3].

Оптимальные комбинации лекарственных препаратов

Комбинируя различные лекарственные препараты, следует помнить о возможности различных типов фармакологического взаимодействия между ними. Такое взаимодействие должно быть синергическим (однаправленность действия); в идеале один препарат должен потенцировать терапевтическое действие другого, а побочные эффекты при этом должны нивелироваться. Примерами такого рода взаимодействий являются комбинации: β-адреноблокатора (БАБ) с дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК); ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) с тиазидным диуретиком. Учитывая большую популярность в России ИАПФ, последняя комбинация представляется особенно перспективной.

Существуют примеры антагонистического взаимодействия, когда могут взаимно усиливаться нежелательные эффекты препаратов. Например, риск антагонистического взаимодействия велик при совместном назначении любого БАБ и недигидропиридинового АК верапамила.

Фиксированные комбинации лекарственных препаратов

В последнее время многие фармацевтические компании стали выпускать комбинированные препараты, содержащие активные компоненты в одной таблетке. По поводу того, что лучше — принимать избранные компоненты комбинированного лечения в виде разных препаратов или в одной таблетке — давно ведутся споры. Первый способ лучше позволяет титровать дозу каждого составляющего, второй имеет явное преимущество, позволяя улучшить приверженность больного терапии (принимать одну таблетку всегда проще, чем две). Учитывая, что приверженность терапии больных АГ в целом крайне невысока, во всех случаях, когда показана комбинированная терапия, и нет особой необходимости в подборе дозы каждой составляющей комбинации, имеет смысл отдавать предпочтение препаратам в виде фиксированных комбинаций в одной таблетке.

Оригинальный препарат или дженерик?

Говоря о необходимости достижения целевых цифр АД при лечении АГ и использовании для этого комбинаций лекарственных препаратов нельзя не затронуть проблему выбора между оригинальными препаратами и дженериками. Напомним, что под первыми понимают лекарство, произведенное фирмой-разработчиком по собственной технологии, защищенное патентом. По истечении срока патента другие фирмы имеют право воспроизводить это лекарство, именно такие копии препаратов называются дженериками. Главное и единственное преимущество дженериков по сравнению с оригинальными препаратами — более низкая их стоимость (иногда различия в стоимости между оригинальными препаратом и дженериком достигают ≥ 10 раз).

Следует упомянуть о том, что все крупные исследования, оценивающие влияние препарата на прогноз жизни и заболевания, в огромном большинстве используют только оригинальные лекарственные препараты. Можно было бы пожелать, чтобы все больные принимали только оригинальные препараты [9], однако это нереально, особенно в условиях Российской Федерации (РФ). Набор оригинальных лекарств, необходимых для нормализации АД (2-3 антигипертензивных препарата), улучшения липидного обмена (в первую очередь статины), а также коррекции других ФР будет стоить $\sim 100\$$ (на месяц).

Поэтому назначение дженериков для большинства больных является единственным реальным выбором. Однако не может не беспокоить вопрос, насколько полно дженерики копируют оригинальные лекарства и соответственно насколько данные об эффективности и безопасности медикаментов, полученные в отношении оригинальных препаратов, могут быть перенесены на дженерики.

Количество препаратов-дженериков на отечественном фармацевтическом рынке стремительно растет. Например, сегодня в РФ зарегистрировано ~ 60 дженериков эналаприла, > 25 дженериков амлодипина, > 15 дженериков индапамида. Есть ли уверенность в том, что все эти дженерики полностью копируют свойства оригинальных препаратов, и что их применение будет столь же эффективным и безопасным, как это продемонстрировано в крупных, рандомизированных исследованиях с оригинальными препаратами?

В идеале дженерик должен иметь «доказанную терапевтическую взаимозаменяемость» с оригинальным препаратом [11], однако далеко не всегда информация об этом существует. Обязательными при регистрации дженерика являются лишь проведение сравнительного изучения фармацевтической эквивалентности (тесты на растворимость «in vitro») оригинального препарата и дженерика, а также исследование их биоэквивалентности (фармакокинетическая эквивалентность).

К сожалению, данные биоэквивалентности дженериков обычно не публикуются и недоступны практически врачам. Кроме того, биоэквивалентность далеко не всегда гарантирует клиническую эквивалентность, причины этого рассматривались ранее [12].

Можно привести данные относительно немногочисленных, клинических исследований, когда между эффективностью и безопасностью оригинального препарата и дженерика были выявлены определенные различия. Например, сравнение двух препаратов верапамила, проведенное у пожилых больных, показало, что максимальная концентрация этого препарата в крови при назначении дженерика была на 77% выше, чем при использовании оригинального препарата; интересно, что у здоровых добровольцев различия в максимальной концентрации этих же препаратов отсутствовали. Частота побочных действий дженерика была существенно больше, чем частота побочных эффектов оригинального препарата [13]. Опубликованы исследования о неполной клинической эквивалентности оригинальному препарату ряда дженериков симвастатина [14], а также дженериков эналаприла [15].

С другой стороны, в некоторых клинических исследованиях было обнаружено практически полное соответствие по клиническому эффекту и безопасности оригинального препарата и дженерика, правда, при относительно кратковременном применении [9,10,12,16].

Такие неоднозначные результаты клинических, сравнительных исследований оригинальных препаратов и дженериков привели многих клиницистов и клинических фармакологов к мысли о необходимости проведения ограниченных, сравнительных, клинических испытаний оригинального препарата

и дженерика по унифицированному протоколу [9,17,18].

Примером подобного исследования может служить недавно проведенное сравнительное исследование двух комбинированных препаратов, содержащих эналаприл и гидрохлоротиазид: оригинального Ко-ренитека® (Мерк Шарп и Доум, Инк., Швейцария), в 1 таблетке которого содержится 20 мг эналаприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида, и дженерика Рениприла-ГТ (Фармстандарт — Лексредства ОАО, РФ), в 1 таблетке которого содержится 10 мг эналаприла и 25 мг гидрохлоротиазида.

Исследование было выполнено с участием 30 больных мягкой и умеренной АГ. Использовали рандомизированный, открытый, перекрестный метод. Длительность лечения каждым препаратом составляла 6 недель. Целью терапии было достижение целевого АД (< 140/90 мм рт.ст.). Первоначально оба препарата назначались в дозах, содержащих одинаковые количества эналаприла (10 мг), затем при необходимости дозы увеличивались в 2 раза, если же и это не приводило к достижению целевых цифр АД, к терапии добавляли БАБ Атенолол (Фармстандарт — Лексредства ОАО, РФ).

В результате 6-недельного лечения Рениприлом-ГТ средний уровень САД снизился на 21,8 мм рт.ст. по сравнению с исходным, после 6-недельной терапии Ко-ренитеком® — на 23,8 мм рт.ст. Средний уровень ДАД снизился на 10,8 и 13,5 мм рт.ст. соответственно; различия между препаратами по влиянию на АД статистически незначимы. При комбинированном лечении с использованием Рениприла-ГТ у 74% пациентов с АГ удалось достичь целевого уровня АД, при применении комбинированной терапии с Ко-ренитеком® АД < 140/90 мм рт.ст. наблюдалось у 64% больных. Несколько большее число побочных

эффектов было зарегистрировано при лечении Рениприлом-ГТ ($p=0,03$), однако большинство из них были слабой или умеренной степени выраженности. Лишь в 2 случаях: 1 на фоне приема Ко-ренитека®, 1 на фоне приема Рениприла-ГТ, потребовалась отмена лечения.

Таким образом, в этом исследовании было продемонстрировано, что новый комбинированный препарат эналаприла малеата и гидрохлоротиазида — Рениприл-ГТ является эффективным и достаточно безопасным антигипертензивным препаратом, обладающим всеми преимуществами комбинированных лекарств и не уступающим по эффективности оригинальному препарату с аналогичными компонентами — Ко-ренитека® при назначении больным мягкой и умеренной АГ. Удобство приема Рениприла-ГТ — 1 раз в сутки — обеспечивает высокую приверженность лечению этим препаратом. Данное исследование продемонстрировало также, что с использованием препаратов-дженериков вполне реально добиться целевых цифр АД у большей части больных мягкой и умеренной АГ, при этом такая терапия вполне безопасна.

Заключение

Достижение целевых цифр АД является необходимым условием адекватного лечения АГ. Для этого, как правило, необходима комбинированная терапия антигипертензивными препаратами. Фиксированные комбинации лекарственных препаратов удобны и позволяют обеспечить лучшую приверженность лечению, чем назначение этих же препаратов по отдельности. Использование препаратов-дженериков для этой цели вполне возможно при условии, что имеются данные по эффективности и безопасности конкретных препаратов.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профил забол укреп здор 2001; 2: 3-7.
2. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication: the Framingham Study. Stroke 1994; 25: 40-3.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289: 2560-72.
4. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
5. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Марцевич С.Ю. Оценка уровня информированности о своем заболевании больных со стабильной артериальной гипертензией. РФК 2005; 1: 9-12.
6. Veterans Administration Co-operative Study Group. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. JAMA 1967; 202: 1028-34.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
8. Cushman W, Ford C, Cutler J, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). J Clin Hypertens 2002; 4: 393-404.
9. Якусевич В.В. Оценка качества препаратов-дженериков в кардиологии: реалии и возможности. РФК 2005; 1: 13-8.
10. Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолипецкая В.Г. и др. Проблема выбора лекарственного препарата в кардиологии: значение биоэквивалентности для доказательства идентичности оригинального препарата и препарата-дженерика. Артер гипертензия 2005; 11(3): 164-6.
11. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. Фарматека 2003; 3: 103-4.
12. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Как практическому врачу разбираться в многообразии дженериков? РКЖ 2005; 1: 67-9.

13. Carter BL, Noyes MA, Demmler RW. Differences in serum concentrations of and response to generic verapamil in the elderly. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 359-68.
14. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Никитин Ю.П. и др. Эффективность и безопасность применения симло (симвастатина) у больных коронарной болезнью сердца с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). *РМЖ* 2003; 11: 1088-92.
15. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ангиотензин-превращающего фермента эналаприла (ренитека, энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. *Артер гиперт* 2000; 1: 52-5.
16. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? *Кардиоваск тер профил* 2004; 4: 77-82.
17. Белоусов Ю.Б. Дженерики — мифы и реалии. *Ремедиум* 2003; июль-август: 4-9.
18. Дроздецкий С.И. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии с позиций клинической практики. *Клин фарм-мак тер* 2005; 14(3): 48-53.

Поступила 19/04-2006

Опечатка

В статье Е.В. Платоновой, В.М. Горбунова «Использование амбулаторных методов измерения артериального давления для оценки эффективности антигипертензивной терапии», опубликованной в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2006; 3: 101-110, по вине авторов допущена ошибка в нумерации рисунков. В подписи к рисунку на стр. 102 следует читать «Рис. 2», к рисунку на стр. 103 — «Рис. 1».