

CardioCоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

ТЕМА НОМЕРА: СОЧЕТАННАЯ ПАТОЛОГИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СОСУДОВ

СОЧЕТАННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Улучшение выживаемости больных после инфаркта миокарда с дисфункцией левого желудочка и признаками сердечной недостаточности: фокус на антагонисты альдостерона

Поражение коронарного русла у пациентов с ишемической болезнью сердца с метаболическими факторами риска при различной массе тела

Дифференцированное применение разгрузочно-диетической терапии у больных артериальной гипертонией и ожирением

Психические расстройства у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: возможности профилактической и купирующей терапии ноотропными препаратами

ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЙ АРТЕРИЙ

Новые неинвазивные методы оценки атеросклеротического ремоделирования коронарных артерий

Артериальная жесткость – новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Особенности кардиологической реабилитации в старших возрастных группах

Влияния адаптации к периодической барокамерной гипоксии на показатели электрической

нестабильности миокарда у больных с начальными стадиями хронической сердечной недостаточности

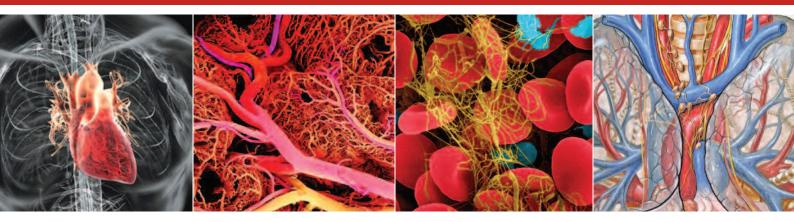
ЛЕЧЕНИЕ

Динамика эффективности лечения артериальной гипертензии в Якутии

Лерканидипин – блокатор кальциевых каналов III поколения

Опыт коррекции уровня липидов и сосудистой жесткости в поликлинических условиях

Рандомизированное проспективное исследование лекарственного препарата Кудевита (коэнзима Q₁₀) в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью II–III функционального класса (реферат)





CardioCоматика (КардиоСоматика)

№ 1, том 3, 2012

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете Российской Федерации по печати. Рег. номер: ПИ № ФС77-41500 от 4 августа 2010 г.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте www.hpmp.ru.

В статьях могут быть указаны коммерческие названия лекарственных препаратов компаний-рекламодателей.

> Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов. которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2011 г.



Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83 E-mail: or@hpmp.ru

> Медицинский директор: Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (старший научный редактор), М.Б. Капелович, Е.В. Наумова

> Арт-директор: Э.А. Шадзевский



Адрес: 115054, Москва, Жуков проезд, стр. 19 **Почтовый адрес:** 127055, Москва, а/я 37 Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор: Т.Л. Скоробогат

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

В.С. Егорова, Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина

Работа с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125) E-mail: subscribe@con-med.ru

Общественная общероссийская организация

All-Russian Public Organization

- «Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики»
- «Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention»

CardioCoматика (КардиоСоматика)

Kardiosomatika (Cardiosomatics)

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал Scientific-and-practical peer-reviewed medical journal

Главный редактор

Аронов Д.М. (Москва) - д-р мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ

Заместитель главного редактора Бубнова М.Г. (Москва) - д-р мед. наук, проф.

Редакционная коллегия

Арутюнов Г.П. (Москва) - д-р мед. наук, проф. Бузиашвили Ю.И. (Москва) - проф., д-р мед. наук, акал. РАМН

Волкова Э.Г. (Челябинск) - д-р мед. наук, проф. Дегтярева Е.А. (Москва) - д-р мед. наук, проф. Довгалевский П.Я. (Саратов) – д-р мед. наук, проф. Иоселиани Д.Г. (Москва) - д-р мед. наук, проф. Задионченко В.С. (Москва) - д-р мед. наук, проф. Карпов Р.С. (Томск) - д-р мед. наук, проф., акад. РАМН

Лазебник Л.Б. (Москва) - д-р мед. наук, проф. Мартынов А.И. (Москва) - д-р мед. наук, проф., акад. РАМН

Никитин Ю.П. (Новосибирск) - д-р мед. наук, проф., акад. РАМН

Руда М.Я. (Москва) - д-р мед. наук, проф. Перепеч Н.Б. (Санкт-Петербург) - д-р мед. наук, проф. Шальнова С.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф. Шестакова М.В. (Москва) - д-р мед. наук, проф.

Редакционный Совет

Болдуева С.А. (Москва) - д-р мед. наук, проф. Бритов А.Н. (Москва) - д-р мед. наук, проф. Волков В.С. (Тверь) - д-р мед. наук, проф. Галявич А.С. (Казань) - д-р мед. наук, проф. Гарганеева А.А. (Томск) - д-р мед. наук, проф. Иванова Г.Е. (Москва) - д-р мед. наук, проф. Закирова А.Н. (Уфа) – д-р мед. наук, проф. Ефремушкин Г.Г. (Барнаул) – д-р мед. наук, проф. Калинина А.М. (Москва) - д-р мед. наук, проф. Кассирский Г.И. (Москва) – д-р мед. наук, проф. Keenan J. (США) - проф. Кухарчук В.В. (Москва) - д-р мед. наук, проф., член-корр. РАМН Лямина Н.П. (Саратов) - д-р мед. наук, проф. Маколкин В.И. (Москва) - д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН Медведева И.В. (Тюмень) – д-р мед. наук, проф., член-корр. РАМН Перова Н.В. (Москва) - д-р мед. наук, проф. Репин А.Н. (Томск) - д-р мед. наук, проф. Симонова Г.И. (Новосибирск) - д-р мед. наук, проф. Соколов Е.И. (Москва) - д-р мед. наук, проф., акад. РАМН Сыркин А.Л. (Москва) – д-р мед. наук, проф. Tenenbaum A. (Израиль) - проф. Филиппенко Г.Н. (Курск) - д-р мед. наук, проф. Чумакова Г.А. (Барнаул) - д-р мед. наук, проф. Шлык С.В. (Ростов-на-Дону) - д-р мед. наук, проф. Шульман В.А. (Красноярск) - д-р мед. наук, проф.

Editor-in-Chief

Prof. Aronov D.M., MD (Moscow) Honored Scientist of the Russian Federation

Deputy Editor-in-Chief Prof. Bubnova M.G., MD (Moscow)

Editorial Board

Prof. Arutyunov G.P., MD (Moscow) Prof. Buziashvili Yu.I., MD, Academician of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow) Prof. Volkova E.G., MD (Chelyabinsk)

Prof. Degtyareva E.A., MD (Moscow) Prof. Dovgalevsky P.Ya., MD (Saratov) Prof. Ioseliani D.G., MD (Moscow)

Prof. Zadionchenko V.S., MD (Moscow) Prof. Karpov R.S., MD, Academician

of Russian Academy of Medical Sciences (Tomsk) Prof. Lazebnik L.B., MD (Moscow)

Prof. Martynov A.I., MD, Academician

of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Prof. Nikitin Yu.P., MD, Academician

of Russian Academy of Medical Sciences (Novosibirsk)

Prof. Ruda M.Ya., MD (Moscow)

Prof. Perepech N.B., MD (Saint Petersburg)

Prof. Shalnova S.A., MD (Moscow) Prof. Shestakova M.V., MD (Moscow)

Editorial Council

Prof. Bolduyeva S.A., MD (Moscow)

Prof. Britov A.N., MD (Moscow)

Prof. Volkov V.S., MD (Tver)

Prof. Galyavich A.S., MD (Kazan)

Prof. Garganeyeva A.A., MD (Tomsk)

Prof. Ivanova G.E., MD (Moscow)

Prof. Zakirova A.N., MD (Ufa)

Prof. Efremushkin G.G., MD (Barnaul)

Prof. Kalinina A.M., MD (Moscow)

Prof. Kassirsky G.I., MD (Moscow)

Prof. Keenan J. (USA)

Prof. Kukharchuk V.V., MD, Associate Member

of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Prof. Lyamina N.P., MD (Saratov)

Prof. Makolkin V.I., MD, Associate Member

of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Prof. Medvedeva I.V., MD, Associate Member

of Russian Academy of Medical Sciences (Tyumen)

Prof. Perova N.V., MD (Moscow)

Prof. Repin A.N., MD (Tomsk)

Prof. Simonova G.I., MD (Novosibirsk)

Prof. Sokolov E.I., MD, Academician

of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Prof. Syrkin A.L., MD (Moscow)

Prof. Tenenbaum A. (Israel)

Prof. Filippenko G.N., MD (Kursk)

Prof. Chumakova G.A., MD (Barnaul)

Prof. Shlyk S.V., MD (Rostov-on-Don)

Prof. Shulman V.A., MD (Krasnoyarsk)

Журнал включен в перечень научных журналов и изданий, рекомендуемых ВАК РФ

Содержание

ТЕМА НОМЕРА: СОЧЕТАННАЯ ПАТОЛОГИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СОСУДОВ СОЧЕТАННАЯ ПАТОЛОГИЯ Улучшение выживаемости больных после инфаркта миокарда с дисфункцией левого желудочка и признаками сердечной недостаточности: фокус на антагонисты альдостерона 5 М.Г.Бубнова Поражение коронарного русла у пациентов с ишемической болезнью сердца с метаболическими факторами риска при различной массе тела 13 Д.А.Яхонтов, Н.В.Бухтий Дифференцированное применение разгрузочно-диетической терапии у больных артериальной гипертонией и ожирением С.А.Муравьев, Н.С.Оконечникова, И.В.Медведева 17 Психические расстройства у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: возможности профилактической и купирующей терапии ноотропными препаратами В.Э.Медведев 22 ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЙ АРТЕРИЙ Новые неинвазивные методы оценки атеросклеротического ремоделирования коронарных артерий П.А.Лебедев, Е.П.Лебедева, Л.И.Калакутский, А.А.Федотов 28 Артериальная жесткость – новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний В.А.Корнева, В.В.Отмахов, М.А.Дружилов, Т.Ю.Кузнецова 34 **РЕАБИЛИТАЦИЯ** Особенности кардиологической реабилитации в старших возрастных группах 38 А.Н.Сумин, О.Л.Барбараш Влияния адаптации к периодической барокамерной гипоксии на показатели электрической нестабильности миокарда у больных с начальными стадиями хронической сердечной недостаточности М.К.Дмитриева, А.Б.Прокофьев 44 **ЛЕЧЕНИЕ** Динамика эффективности лечения артериальной гипертензии в Якутии К.И.Иванов, Т.М.Климова, И.В.Корнильева 48 Лерканидипин – блокатор кальциевых каналов III поколения А.А.Кириченко 52 Опыт коррекции уровня липидов и сосудистой жесткости в поликлинических условиях 57 Е.Н.Гуляева, С.А.Чорбинская Рандомизированное проспективное исследование лекарственного препарата Кудевита (коэнзима Q₁₀)

61

в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью

II-III функционального класса (реферат)

Д.М.Аронов, Д.Г.Иоселиани, В.Б.Красницкий, Е.В.Ярных, Т.В.Ковтун

Улучшение выживаемости больных после инфаркта миокарда с дисфункцией левого желудочка и признаками сердечной недостаточности: фокус на антагонисты альдостерона

М.Г.Бубнова

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ, Москва

Резюме. В обзоре литературы рассматриваются вопросы развития постинфарктного ремоделирования сердца и важности нейрогуморальной активации в этих процессах. Особое внимание уделяется роли альдостерона. Представлены доказательства отрицательного влияния повышенной концентрации альдостерона в крови на течение сердечно-сосудистых заболеваний и развитие сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда. Приведены данные об эффективности и безопасности применения препаратов из группы антагонистов альдостерона, полученные в ходе нескольких рандомизированных клинических исследований. Особое место уделяется аспектам клинического применения селективного блокатора рецепторов альдостерона эплеренона, а также данным, обосновывающим его использование в клинической практике у больных после острого инфаркта миокарда с левожелудочковой недостаточностью.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ремоделирование сердца, антагонисты альдостерона, эплеренон.

Improvement of survival in myocardial postinfarction patients with left ventricular dysfunction and signs of heart failure: focus on aldosterone antagonists

M.G.Bubnova

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

Summary. The literature review considers the issues of development of postinfarction cardiac remodeling and the significance of neurohumoral activation in these processes. Particular emphasis is placed on the role of aldosterone in these processes. There is evidence that elevated blood aldosterone concentrations have a negative impact on the course of cardiovascular diseases and the development of heart failure after prior myocardial infarction. The data, obtained in a few randomized clinical trials on the efficiency and safety of use of drugs from a group of aldosterone antagonists, are presented. Prominence is given to the aspects of clinical use of the aldosterone receptor blocker eplerenone and to the data substantiating its clinical application in myocardial postinfarction patients with left ventricular failure.

Key words: myocardial infarction, cardiac remodeling, aldosterone antagonists, eplerenone.

Сведения об авторе

Бубнова М.Г. – д-р мед. наук, проф., руководитель отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза. ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздравсоцразвития РФ. E-mail: mbubnova@gnicPM.ru

В 2010 г. в России острый коронарный синдром (ОКС) перенесли 594 583 человека [1]. Заболеваемость первичным острым инфарктом миокарда (ОИМ) в 2010 г. составила на 100 тыс. населения 134,0 случая (против 140,2 в 2008 г.), а частота повторного инфаркта миокарда (ИМ) — на 100 тыс. населения — 25,6 случая (против 21,2 в 2008 г.). Как ни парадоксально, но улучшение лечения ОКС ведет к повышению не только выживаемости пациентов, но и к их «доживанию» до серьезных сердечно-сосудистых осложнений. Эта ситуация описана как «парадокс в улучшении лечения сердечно-сосудистых заболеваний» (ССЗ), или «ironic failure of success».

К моменту выписки из клиники пациента, перенесшего ОИМ, патологические процессы в миокарде не заканчиваются. Остается высоким риск развития внезапной сердечной смерти (ВСС) — ее частота составляет более 30% случаев, риск мозгового инсульта возрастает в 3–4 раза, риск дилатации левого желудочка (ЛЖ) — в 50–65% случаев с последующим развитием клинической сердечной недостаточности (СН), увеличивающей риск смерти в 3 раза [2, 3].

ОИМ – стартовая точка для развития СН, повышающей риск смерти пациента в более ранние сроки. По данным исследований от 20,4 до 33% пациентов с ОИМ имели клиническую СН уже при поступлении в

стационар (класс II и выше по Killip), а у 38% пациентов она развилась в течение первых 5 дней [4–6]. Эпизоды СН в течение 30 дней после ИМ возникали у 59% пациентов [7].

В Глобальном реестре ОКС GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events, 11543 пациентов из 14 стран) СН при поступлении в стационар выявлялась у 15,6% пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпЅТ), у 15,7% пациентов с ИМ без подъема сегмента ST и у 8,2% пациентов с нестабильной стенокардией [8]. У пациентов с ИМ, осложненным СН, госпитальная летальность в 4 раза выше относительно пациентов с ИМ без признаков СН, а смертность в последующие 6 мес – выше в 3 раза. Примерно каждый восьмой пациент с низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ (<40%) умирал в пределах 16 мес после ОИМ [9]. Таким образом, пациент после ОИМ может умереть внезапно либо вследствие ремоделирования сердца, спровоцированного развитием «оглушенного» миокарда (недостаточно кровоснабжаемого и не сокращающего, хотя и живого), либо от острой СН. В связи с этим, важное значение приобретает грамотное ведение пациента после выписки из стационара на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Процессы постинфарктного ремоделирования сердца

В конце 1970-х гг. N.Sharp ввел термин «ремоделирование сердца», подразумевающий структурно-геометрические изменения ЛЖ после ОИМ и включающий в себя гипертрофию миокарда, дилатацию полостей и нарушение систолической/диастолической функции [10]. В структурно-геометрическую перестройку при ИМ активно вовлекаются, как инфарктная зона, так и неинфарцированные участки миокарда. Геометрический тип ремоделирования сердца в ответ на развитие ИМ сочетает патогенетические механизмы, обусловленные перегрузкой давлением и объемом, а также непосредственным поражением миокарда. Цель постинфарктного ремоделирования сердца (ПРС) – его адаптация к новым условиям функционирования в ранний и последующий периоды после ОИМ. Процесс ремоделирования сердца начинается с первых часов ИМ и продолжается в течение многих месяцев.

Ранняя фаза ПРС (первые 72 ч ОИМ) включает непропорциональное растяжение клеток и истончение стенки ЛЖ в зоне ИМ вследствие соскальзывания (slippage) мышечных волокон друг относительно друга за счет ослабления связей между кардиомиоцитами (КМЦ) (в результате деградации коллагенового матрикса) и снижения плотности их расположения в инфарктной зоне. Некротизированный участок миокарда не в силах противостоять внутрижелудочковому давлению, он выпячивается [11]. Данный процесс, описанный в 1978 г. G.Hutchins и B.Bulkley, был назван «экспансией инфаркта», т.е. острым увеличением и истончением инфарктной зоны, не связанными с дополнительным ишемическим некрозом миокарда. Чаще всего экспансия развивается после трансмурального ИМ (более вероятна для экспансии передневерхушечная область, поскольку она наиболее изогнута), и ее выраженность зависит от особенностей внутрисердечной гемодинамики. Пациенты с экспансией инфаркта угрожаемы по риску серьезных осложнений, таких как СН, аневризма и разрыв

Некроз клеток в результате ИМ инициирует воспа-

лительную реакцию с лейкоцитарной инфильтрацией и высвобождением протеолитических ферментов, в частности матриксных металлопротеиназ (ММП), расщепляющих молекулы коллагена [12]. Распад коллагена преобладает над его образованием вплоть до 14-го дня с момента ИМ и на протяжении этого периода концентрация ММП типа 1 остается повышенной. Далее превалирует активность ингибитора ММП типа 1, и процесс смещается в сторону отложения коллагена и формирования рубца в зоне ИМ.

После повреждения и гибели части КМЦ в интактном миокарде активизируются процессы, направленные на поддержание сердечного выброса (СВ) по закону Франка-Старлинга и системной гемодинамики. После ИМ размер ЛЖ увеличивается, и меняется радиус кривизны стенок, т.е. происходит сферификация ЛЖ с развитием адаптивной тоногенной дилатации. Для выброса увеличенного остаточного объема крови из дилатированного ЛЖ ему необходимо развивать значительно большее напряжение. Это достигается гипертрофией неповрежденной инфарктом сердечной мышцы, обусловленной перегруппировкой миофибрилл - увеличением числа последовательно расположенных саркомеров (феномен «соскальзывания» мышечных волокон) или удлинением (склеиванием по типу «конец в конец») КМЦ. Наблюдается нарастание мышечной массы ЛЖ без утолщения его стенок, т.е. формируется эксцентрическая гипертрофия миокарда. Между давлением в ЛЖ и его объемом устанавливаются новые соотношения, позволяющие определенное времени сохранять ударный объем сердца, несмотря на уменьшение ФВ ЛЖ.

Изначально ПРС представляет собой компенсаторный процесс, направленный на поддержание сократительной функции ЛЖ за счет расширения камер сердца и гипертрофии миокарда. Эффективность компенсации зависит от размера и локализации ИМ, объема жизнеспособного миокарда, выраженности гипертрофии КМЦ и интерстициальных фиброзных изменений, а также от состояния коронарного кровотока уцелевшего миокарда. При неадекватном кровоснабжении миокарда дилатация полости ЛЖ выражена в большей степени. Клинические симптомы СН после ИМ развиваются практически у всех пациентов с поражением более 20-30% площади ЛЖ. Прирост массы миокарда относительно прогрессирующей постинфарктной дилатации происходит не пропорционально. Возможности ЛЖ преодолевать возросшие нагрузки постепенно исчерпываются, нарушается хрупкий баланс и развивается миогенная дилатация с гемодинамически невыгодной сферической формой ЛЖ. Это ускоряет прогрессирование болезни, ухудшает шансы пациента на выживание, и тогда от гибели пациента могут отделять уже лишь месяцы.

ПРС – процесс сложный, тесно связанный с активацией симпатико-адреналовой системы (САС) и ренин-ангиотензин-альдостеро-новой системы (РААС), а также с нарастанием дисфункции эндотелия сосудов. Активация САС и РААС важна для адаптации работы сердца в новых условиях и направлена на поддержание СВ и артериального давления (АД), стимуляцию ранней гипертрофии КМЦ и замещение зоны ИМ рубцовой тканью. В дальнейшем эти компенсаторные механизмы приобретают патологический характер и негативно влияют на ПРС и развитие СН.

Неблагоприятное последствие активации САС – это повышение напряжения стенки ЛЖ и связанное с

этим усугубление экспансии инфаркта, повышение потребности миокарда в кислороде и проаритмогенный эффект катехоламинов. Эффекты активации РААС, повышающие постнагрузку, внутрижелудочковое давление и тем самым неблагоприятно влияющие на процессы ПРС, - это вазоконстрикция и задержка жидкости. Ангиотензин II (AT II), образующийся в миокарде под влиянием тканевой РААС, повышает проницаемость эндотелия коронарных артерий, облегчая диффузию ростовых факторов к месту их действия, регулирует процессы апоптоза (запрограммированной гибели леток), активирует митогены и факторы роста, участвующие в процессах ПРС, стимулирует продукцию цитокинов и других нейрогормонов (альдостерона, вазопрессина, эндотелина). Известно, что альдостерон стимулирует синтез коллагена фибробластами и играет роль в гибели КМЦ через влияние на внутриклеточный баланс электролитов. В свою очередь активация фибробластов в ответ на ишемическое повреждение приводит к фиброзу миокарда в зоне инфаркта и здоровых участков, увеличению жесткости стенок ЛЖ, диастолической дисфункции, нарушению передачи электрических импульсов и апоптозу. Все эти процессы ускоряют прогрессирование СН, увеличивают электрическую гетерогенность миокарда, лежащую в основе механизмов re-entry и снижения порога возникновения жизненно опасных желудочковых нарушений ритма сердца.

Апоптоз, как и некроз, ведет к дальнейшему нарушению структуры (быстрой потере сократительных элементов) и функции ЛЖ. Известными триггерами апоптоза являются цитокины, оксидативный стресс и повреждение митохондрий. Так, в сердце больных, умерших от ОИМ, в течение первых 10 дней апоптоз выявляется в 12% миоцитов, расположенных на границе инфаркта, и в 1% клеток в зоне, удаленной от ИМ.

Для эффективного воздействия на процессы ПРС и реального улучшения прогноза пациентов эффективную терапию необходимо начинать как можно раньше. Доказано, что раннее назначение препаратов, блокирующих активность САС – β-адреноблокаторов (БАБ) и РААС - ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов АТ II (БРА), а также антагонистов альдостерона (АА) реально повышает выживаемость больных после ОИМ.

Альдостерон и сердечнососудистые механизмы его влияния

Альдостерон - минералокортикоидный гормон, секретируемый корой надпочечников (преимущественно в zona glomerulosa коры надпочечников) [13]. Секреция альдостерона увеличивается в ответ на активацию РААС, повышение синтеза АТ II и уровня калия плазмы крови (рис. 1). Воздействуя на минералокортикоидные рецепторы (МР) - ядерные рецепторы в эпителиальных (в том числе в дистальных почечных канальцах) и неэпителиальных (в том числе в сердце, сосудах, головном мозге) тканях, альдостерон увеличивает уровень АД, реабсорбцию натрия и задержку жидкости в дистальном отделе нефрона, одновременно снижая уровень ка-

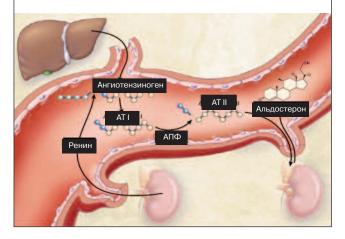
Первое влияние альдостерона на миокард было описано в 1988 г. группой исследователей под руководством K.Weber, работавших в Чикаго. Показано, что уже через 3-6 мин от начала инфузии альдостерона повышается периферическое сосудистое сопротивление, изменяется барорефлекторная чувствительность и увеличивается СВ [15, 16]. Такие «быстрые эффекты» альдостерона связывают с его воздействием на мембранные (неядерные) MP, активацией «быстрых» кальциевых каналов и повышением экспрессии протеинкиназы С [17]. «Быстрые эффекты» альдостерона не блокируются классическим АА спиронолактоном,



Ангиотензиноген - предшественник всех ангиотензиновых пептидов, синтезируется в печени и немедленно высвобождается в циркуляцию. Ренин – протеолитический фермент, субстратом которого является ангиотензиноген. Ренин секретируется в просвет почечной афферентной артериолы из юстагломерулярных клеток. Под воздействием ренина образуется АТ I, который далее под воздействием АПФ, связанного с мембраной эндотелиальных

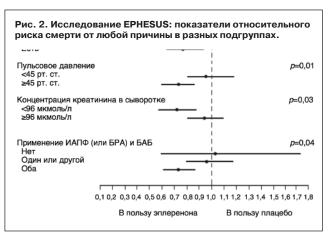
Рис. 1. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

клеток, превращается в AT II. В зоне glomerulosa коры надпочечников AT II стимулирует синтез альдостерона. В свою очередь альдостерон стимулирует экскрецию калия, кортикотропин, катехоламины (норадреналин) и эндотелин.



но они чувствительны к новому селективному АА эплеренону [18].

Высказывается мнение, что именно локально синтезированный и фиксированный к мембранным рецепторам сердца альдостерон играет важную роль в процессах ПРС [19, 20]. В ряде работ продемонстрирована прямая корреляция уровня альдостерона с массой миокарда. [21, 22]. В эксперименте на животных показано, что увеличение концентрации альдостерона в крови приводит к тяжелому повреждению сердца, включая развитие периваскулярного воспаления, микроинфарктов и фиброза [23, 24]. С одной стороны, альдостерон стимулирует биосинтез и накопление коллагена 1-го и 3-го типов фибробластами в сердце (развивается репаративный фиброз), с другой стороны, инициирует воспалительные изменения в сосудистой стенке (альдостерон-индуцированная васкулопатия) в виде моноцитарно-макрофагальной инфильтрации, увеличения активности медиаторов воспаления (циклооксигеназы-2, макрофагального белкового хемоатрактанта типа 1 и остеопонтина) [25–28]. Гиперальдостеронизм влечет за собой снижение числа сократительных элементов в единице объема миокарда с развитием гипоксии КМЦ и нарушением их синхронной работы. Кроме того, при гиперпродукции альдостерона увеличивается плотность АТ-рецепторов типа 1 и рецепторов к эндотелину, индуцируется экспрессия АПФ в КМЦ, что обеспечивает дополнительную стимуляцию биосинтеза коллагена [29, 30]. Индуцируя активность ММП через разные механизмы, альдостерон участвует в ПРС [31]. Один из механизмов негативного влияния альдостерона на структуру миокарда - это его способность активировать апоптоз КМЦ [32]. Альдостерон может влиять на развитие ССЗ через формирование ДЭ [33]. Развитие альдостерон-индуцированной ДЭ связывают со снижением биодоступности оксида азота (NO) и активности NO синтазы [34]. На клеточном уровне альдостерон изменяет сигналы от ядерного фактора NF-kB, индуцирует оксидативный стресс и доступность активных форм кислорода в сосудистую стенку, что имеет значение в развитии ДЭ



[35, 36]. Повышение синтеза альдостерона усиливает активность ингибитора активатора плазминогена типа 1 (ИТАП-1), что приводит к коагулопатии, микротромбозу и последующему фиброзу почечных артериол [37, 38].

Альдостерон, риск ИМ и его осложнений

У пациентов с ОИМ уже в первые часы выявляются высокие уровни альдостерона в моче и плазме, а также ренина (максимально к 3-му дню). В пораженном участке миокарда и периинфарктной зоне возрастают экспрессия АПФ и содержание AT II. По данным Н.В.Сытник и соавт., у пациентов с первичным ИМпST при выписке из стационара высокие уровни альдостерона встречались чаще (58%), чем повышение ренина (39%) и АТ II (9%) [39].

Определено, что у пациентов после ИМ с высокой (≥141 пг/мл) концентрацией альдостерона в крови риск смерти в течение 5 лет наблюдения был в 2 раза выше, чем при низкой (<83,2 пг/мл) концентрации [40]. В другом исследовании у больных с ИМпST установлена прямая связь уровня альдостерона в крови с госпитальной летальностью, нарастанием симптомов СН, риском фибрилляции желудочков и ВСС [41]. После ОИМ активация синтеза альдостерона в миокарде увеличивается за счет повышения активности альдостерон-синтазы mRNA (в 2 раза), через стимуляцию АТ-рецепторов типа 1 (в 3,7 раза) и вследствие повышения кардиального уровня АТ II (в 1,9 раза). Влияние альдостерона на риск осложнений при ОИМ связывают как с его прямыми (геномными) эффектами воздействия на водно-электролитный баланс, так и с влиянием на ПРС, функцию эндотелия, процессы воспаления и антиоксидантную систему.

Субстадия исследования VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) показала, что у 14609 пациентов после ОИМ в первые 30 дней после выписки из стационара ВСС развилась у 83% несмотря на терапию БАБ, ИАПФ и/или БРА [42]. В исследовании CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) пациенты с высоким уровнем альдостерона в крови в течение 6 мес имели достоверно выше смертность, чем с низким уровнем (55% против 32%, p<0,001), т.е. исходные уровни альдостерона могут рассматриваться как предикторы выживаемости пациентов после ОИМ [43].

Стойкое повышение концентрации альдостерона в крови наблюдается при формировании СН, в период ее клинического проявления и является предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с хронической СН (ХСН) вне зависимости от ее функционального класса по NYHA [44-46]. Эффективное подавление активности АПФ посредством ИАПФ у

селективного АА эплеренона
Эффекты действия
Уменьшение систолического и диастолического объемов и массы миокарда ЛЖ
Увеличение ФВ ЛЖ
Замедление процессов ремоделирования сердца
Снижение биосинтеза коллагена и подавление инстерциального фиброза
Подавление активности ММП
Повышение миокардиального захвата норадреналина
Улучшение вариабельности сердечного ритма
Уменьшение желудочковых нарушений ритма сердца
Уменьшение дисфункции эндотелия вследствие повышения биодоступности NO и активности NO синтазы
Повышение барорецепторной чувствительности и функции барорефлекса
Снижение общего периферического сопротивления
Подавление выбороса норадреналина и АТ II
Антивоспалительное действие (снижение экспрессии цитокинов, уровня остеопонтина, фактора некроза опухоли-α)
Уменьшение продукции коллагена
Снижение уровня АД
Снижение жесткости стенки
Снижение реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах
Снижение экскреции калия в дистальных нефронах (возможно развитие гиперкалиемии)
Подавление симпатической активации
Ослабление агрегации тромбоцитов Уменьшение активности ИТАП-1
Антиоксидативный эффект Подавления экспрессии лектиноподобного окисленного рецептора к липопротеидам низкой плотности (LOX-1)
Снижение уровня В-типа натрийуретического пептида

больных СН существенно не снижало концентрацию альдостерона в крови (у 40% пациентов она была выше 144 пг/мл) вследствие развития феномена «ускользания» блокады синтеза альдостерона — он развивался у 20–50% пациентов [47–49]. По данным В.Ріtt увеличения уровня альдостерона на фоне приема ИАПФ можно ожидать уже через 3 мес [50]. По-видимому, это обусловлено неполной блокадой АПФ (имеются разные пути его синтеза) и уменьшением катаболизма альдостерона в печени, особенно у больных с ХСН.

Слабое подавление активности альдостерона — одно из возможных причин недостаточной эффективности стандартной терапии в лечении ССЗ. Устранение негативных эффектов альдостерона в сердце сопровождается блокадой процессов ПРС ЛЖ, снижением натрийуретических пептидов — известных маркеров прогноза при СН [51].

Фармакологические особенности селективного АА эплеренона

Первый высокоселективный конкурентный АА эплеренон имеет ряд явных преимуществ перед классическим неселективным АА спиронолактоном. Эплеренон обладает меньшим сродством к рецепторам прогестерона (менее 1%) и андрогеновым рецепторам (менее 0,1%), чем спиронолактон. Этим объясняются лучшая его переносимость и меньшая частота развития эндокринологических осложнений (в виде гинекомастии и импотенции у мужчин или дисменореи у женщин), свойственных спиронолактону [52]. Эплеренон разрушается печенью (почками выводится менее 5% препарата), не имеет активных метаболитов, период полувыведения составляет 4–6 ч. После приема препарата концентрация в плазме крови пиковая — через 1,5 ч и устойчивая — через 2

дня. Доза эплеренона in vivo, требуемая для адекватной альдостероновой блокады, составляет 50–75% от дозы спиронолактона [53].

Эффективность эплеренона при артериальной гипертонии (АГ) была изучена в нескольких многоцентровых исследованиях с включением более 3000 больных [54].

Кардиопротективная эффективность эплеренона

Первым основанием для включения класса АА в рекомендации по лечению XCH III—IV функционального класса в качестве дополнительного средства к основной терапии послужили результаты многоцентрового плацебо-контролируемого исследования RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) с применением низких доз (до 50 мг/сут) спиронолактона [55, 56].

Значимость эплеренона для улучшения прогноза жизни пациентов с признаками СН и/или сниженной ФВ ЛЖ после перенесенного ИМ установлена в крупном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [57]. В исследование включали (n=6632) пациентов (средний возраст 64 года) с ОИМ (3-14 сут, в среднем на 7,3 сут), осложненным систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ ≤40%, средняя ФВ 33%) и/или клиническими признаками СН (у 90% пациентов). Не включали пациентов, принимающих калийсберегающие диуретики, с плазменной концентрацией креатинина более 2,5 мг/дл (220 мкмоль/л) и калия более 5,0 ммоль/л. В обеих группах 45% больных получили коронарную реперфузионную терапию (тромболизис и чрескожное коронарное вмешательство) и оптимальную ме-

Таблица 2. Подбор дозы эплеренона после начала лечения в зависимости от концентрации калия в сыворотке крови				
Концентрация калия в сыворотке крови	Действие	Изменение дозы		
Менее 5,0	Увеличение дозы	С 25 мг через день до 25 мг 1 раз в сутки С 25 мг 1 раз в сутки до 50 мг 1 раз в сутки		
5,0-5,4	Поддерживающая доза	Доза остается прежней		
5,5–5,9	Снижение дозы	С 50 до 25 мг 1 раз в сутки С 25 мг 1 раз в сутки до 25 мг через день С 25 мг через день до временной отмены препарата		
Более 6,0	Отмена препарата	Неприменимо		

дикаментозную терапию (87% — ИАПФ/БРА, 75% — БАБ, 60% — диуретики, 88% — аспирин и 47% — статины). Начальная доза эплеренона — 25 мг/сут в течение 4 нед с последующим увеличением до 50 мг/сут (при содержании калия менее 5,0 ммоль/л). Средняя доза эплеренона в исследовании — 42,6 мг/сут, а период наблюдения — 16 мес.

Добавление эплеренона (n=3319) к стандартной терапии против плацебо (только стандартная терапия, n=3313) сопровождалось снижением риска смерти от любой причины (на 15%, p=0,008) и риска смертельного исхода/госпитализации по сердечнососудистой причине (на 13%, p=0,002). Наиболее значимое снижение смерти от любой причины наблюдалось у пациентов с АГ, высоким пульсовым давлением, низкой концентрацией креатинина и при одновременном приеме ИАПФ и БАБ (рис. 2).

В EPHESUS выявлялось снижение риска ВСС (на 21%, p=0,03), числа первичных (на 15%, p=0,03) и повторных (на 23%, p=0,002) госпитализаций вследствие СН, а также сердечно-сосудистой смертности (ССС, на 17%, p=0,005). В группе эплеренона против группы плацебо снижался (на 8%, p=0,02) суммарный показатель «общая смертность + частота любых госпитализаций».

Поскольку у пациентов после ИМ, осложненного СН, риск госпитальной смерти в 3–4 раза выше, чем у пациентов без СН, в исследовании EPHESUS анализировалась эффективность эплеренона в снижении ранней смертности — через 30 дней после рандомизации [57]. Добавление селективного АА к стандартной терапии против плацебо к 30-му дню приводило к снижению общей смертности (на 31%, *p*=0,004) с развитием эффекта уже через 10 дней после рандомизации и риска ССС (на 32%, *p*=0,003). Особый интерес представлял факт раннего снижения риска ВСС (37% *p*=0,051). Установлено, что низкая (25 мг/сут) доза эплеренона также обеспечивала заметное снижение смертности и заболеваемости в ранние сроки после ИМ.

Анализ эффективности эплеренона в EPHESUS у пациентов (n=2106) тяжелой подгруппы – с ОИМ и очень низкой исходной ФВ ЛЖ (\leq 30%) показал существенное снижение общей смертности (на 21%, p=0,012), ССС/частоты госпитализации (на 21%, p=0,001) и смертности от СН/частоты госпитализаций по причине СН (на 25%, p=0,005) [58]. Наиболее впечатляющим у больных с тяжелой левожелудочковой дисфункцией было снижение риска ВСС на 58% (p=0,008) через 30 дней от начала терапии эплереноном и на 33% (p=0,01) к концу наблюдения.

Госпитализация по причине усугубления течения СН – одно из основных нежелательных явлений для пациентов с СН. Ретроспективный анализ исследования EPHESUS показал меньшее (на 3,6) число дней пребывания в стационаре из-за декомпенсации СН на фоне приема эплеренона, чем на стандартной терапии (13,3) против 16,9 дней, p=0,019 [59].

Вероятным объяснением выраженных кардиопротективных эффектов эплеренона у больных ИМ с

дисфункцией ЛЖ и признаками СН может быть замедление раннего электрического и структурного ремоделирования ЛЖ [60]. По данным Hayashi и соавт., у пациентов с ОИМ, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству, АА эффективно предотвращали ПРС и подавляли синтез коллагена в миокарде при назначении в первые 24 ч от развития сосудистого инцидента [61]. Механизмы, посредством которых эплеренон обеспечивает защиту миокарда у пациентов с ОИМ, представлены в табл. 1 [62-64]. R.Rocha и соавт. в эксперименте показали способность эплеренона подавлять миокардиальное и сосудистое поражение, инициированное инфузией альдостерона [65]. Способность АА уменьшать количество желудочковых экстрасистол и даже эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии продемонстрирована в ряде исследований и объясняется, помимо прочего, нормализацией электрического дисбаланса (увеличением концентрации магния и калия) [66]. Улучшение параметров вариабельности сердечного ритма также дополнительно обосновывает возможность АА улучшать прогноз при СН.

Эплеренон не влияет на процессы формирования постинфарктного рубца, напротив, предотвращая реактивный фиброз в участках, отдаленных от зоны ИМ, может препятствовать процессу ПРС и улучшать прогноз жизни пациентов [67].

В плацебо-контролируемом клиническом испытании EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) высокая эффективность эплеренона была продемонстрирована у пациентов с умеренной ХСН II ФК, получавших оптимальную сопутствующую терапию иАПФ/БРА и БАБ [68].

Присоединение к лечению селективного эплеренона в средней дозе $39,1\pm13,8$ мг/сутки (25-50 мг) сопровождалось значительным улучшением клинического течения заболевания и прогноза больных ХСН: снижением комбинированной первичной конечной точки ССС+частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН (на 27%, p < 0.001), общей смертности (на 24%, p = 0.008), госпитализизации по любой причине (на 23%, p < 0.001) и в связи с утяжелением СН (на 42%, p < 0.001). Таким образом, становится очевидным, целесообразность назначения эплеренона пациентам с ХСН при разном ФК (от II до IV).

Безопасность и переносимость эплеренона

Частота нежелательных явлений при применении эплеренона, как правило, не превышает таковую при приеме плацебо. Гинекомастия у мужчин и дисменорея у женщин на фоне эплеренона встречаются реже (<1% случаев), чем на спиронолактоне (10%). Некоторое повышение уровня АД, наблюдаемое в исследовании EPHESUS, было менее выраженным на эплереноне (на $2,4\pm0,4/1,7\pm0,2\,$ мм рт. ст.), чем на плацебо $(4,0\pm0,4/2,9\pm0,2\,$ мм рт. ст.).

В силу своего механизма действия АА, прежде всего

в повышенных дозах, увеличивают концентрацию калия в плазме крови. В этом отношении применение эплеренона достаточно безопасно (данные EPHESUS на дозе 50 мг/сут): через год гиперкалиемия (>6,0 ммоль/л) развивалась у 5,5% больных на эплереноне против 3,9% больных на плацебо (p=0,002) и чаще встречалась при низком клиренсе креатинина (<50 мл/мин), начальной гиперкалиемии (>5,5 ммоль/л). Главный вывод розт hoc-анализа результатов EPHESUS: гиперкалиемия, развивающаяся в ответ на терапию эплереноном, предсказуема, управляема и нефатальна.

На фоне лечения АА появлению гиперкалиемии способствуют дисфункция почек, сахарный диабет с микроальбуминурией, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, высокие дозы ИАПФ/БРА. Определять концентрацию калия в плазме крови целесообразно на 1-й неделе (на 3-й и 7-й дни) от начала терапии, через 1 нед от изменения дозы, через месяц и далее 1 раз в 3 мес при постоянном приеме. Подбор дозы эплеренона в зависимости от сывороточной концентрации калия представлен в табл. 2 (по данным исследования ЕРНЕSUS) [69].

При назначении больным ХСН некалийсберегающих диуретиков можно ожидать транзиторного повышения активности РААС, уровней АТ II и альдостерона, а также снижение содержания электролитов (калия и магния). Поэтому назначение АА в данной ситуации патофизиологически обосновано. Надо помнить, что у пациентов с ХСН концентрация калия в сыворотке крови может не соответствовать его содержанию в клетках из-за развития оксидативного стресса и последующего нарушения транспорта калия в ткани (дефекты в работе Na/K аденозинтрифосфатазы) [70]. Отсюда у них даже при высокой калиемии (>7,0 ммоль/л) характерные клинические и электрокардиографические симптомы могут отсутствовать, поскольку истинное тканевое содержание калия (в эритроцитах крови) находится в пределах нормы. Высказывается мнение, что у пациентов с ХСН значение калия в плазме крови, на которое надо ориентироваться, следует сдвигать на 0,5 ммоль/л от верхнего предела лабораторной нормы (лучше поддерживать уровень калия в пределах 4,5-5,5 ммоль $/\pi$) [71].

Перед назначением АА важно оценить концентрацию креатинина в плазме крови. Ее повышение на терапии эплереноном в исследовании ЕРНЕSUS было незначительным: на $0,06\,\mathrm{mr/дл}$ против $0,02\,\mathrm{mr/дл}$ на плацебо (p<0,001). При высоком уровне креатинина ($\geqslant 2,5\,\mathrm{mr/дл}$) от назначения АА следует воздержаться. На фоне приема АА необходимо небходимо контролировать скорость клубочковой фильтрации и не назначать АА при очень низкой ее величине ($<30\,\mathrm{mn/muh}$).

Заключение

К сожалению, назначение АА дополнительно к другим нейрогормональным модуляторам в России является редкостью. По данным Российского регистра РЕКОРД признаки СН в стационаре у больных с ИМпST (n=246) наблюдалось у 66,5% на фоне стандартной терапии [72]. В то же время в стационаре получали АА только 16,7% пациентов, а при выписке — 14% пациентов.

Игнорировать сегодня полученные в исследовании EPHESUS у пациентов после ИМ с СН обнадеживающие результаты невозможно, поскольку высокоселективный АА эплеренон, даже добавленный к стан-

дартной терапии (ИАПФ/БРА и БАБ), позволяет существенно снижать риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений, включая ВСС и общую смертность. Среди несомненных преимуществ эплеренона перед неселективными АА предыдущего поколения - лучшая переносимость и низкая частота нежелательных явлений, большая доказательная база (EPHESUS и EM-PHASIS – HF n≈10 006). Очевидно, что в рутинной клинической практике больным с ОИМ, осложненным клинической СН или дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ менее 40%), начинать терапию эплереноном необходимо с первых дней (в исследовании EPHESUS с 3-х суток) после достижения гемодинамической стабильности (подтверждено международными рекомендациями и данными) в дозе 25 мг/сут с последующим переходом на поддерживающую дозу (50 мг/сут) и на длительный период, а сам эплеренон рассматривать в качестве эффективного средства вторичной профилактики.

Литература

1. Бокерия ЛА, Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия. М.: Изд-во НЦССХ им. АН.Бакулева РАМН, 2010.

2. Goldberg RJ, Spencer FA, Yarzebski J et al.A 25-year perspective into the changing landscape of patients hospitalized with acute myocardial infarction (the Worcester Heart Attack Study). Am J Cardiol 2004; 94: 1373–8.

3. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJV et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. N Eng J Med 2005; 325: 2581–8.

4. de Gevigney G, Ecochard R, Rabilloud M et al. Worsening of heart failure during hospital course in myocardial infarction is a factor of poor prognosis. Apropos of a prospective cohort study of 2,507 patients hospitalized with myocardial infarction: PRIMA study. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 2002; 51: 25–32.

5. Spencer FA, Meyer TE, Gore JM, Goldberg RJ. Heterogeneity in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by beart failure. The National Registry of Myocardial Infarction. Circulation 2002; 105: 260–510.

6. Vaur L, Danchin N, Genes J et al. Epidemiology of myocardial infarction in France: therapeutic and prognostic implications of heart failure during the acute phase. Am Heart J 1999; 137: 4958.

7. Hellermann JP, Jacobsen SJ, Reeder G et al. Heart failure after myocardial infarction: prevalence of preserved left ventricular systolic function in the community. Am Heart J 2003; 145: 7428.

8. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ et al. for the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Investigators. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Circulation 2004: 109: 494–9

(GRACE). Circulation 2004; 109: 494–9. 9. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. Lancet 2001; 357: 1385–90.

10. Архипов МА, Бережинский И.В., Иващенко АА. Ишемическое ремоделирование левого желудочка: методологические аспекты, вопросы диагностики и лечения. Под ред.ЛА.Бокерия и др. М., 2002.

11. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. Сердечная недостаточность 2002; 3 (4): 161–3. 12. Spinale FG, Coker ML, Heung LJ et al. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the buman left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. Circulation 2000; 102: 1044–9

13. Mortensen RM, Williams GH. Aldosterone action in: DeGroot LJ, Jameson JL eds. Endocrinology, 4th edition. WB Saunders, Philadelphia, PA 2001: 1783–9.

14. McMachon E. Recent studies with eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist. Curr Opin Pharmacol 2001; 1: 190–6. 15. Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in

the dog. Hypertension 1994; 24: 571-5.

16. Schmidt BMW, Montealegre A, Janson CP et al. Short term cardiovascular effects of aldosterone in healthy male volunteers. J Endocrinol Metab 1999; 84: 3528–33.

17. Booth E, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. Adv Physiol Educ 2002; 26: 8–23.

18. Falkenstein E, Tillmann HC, Christ M et al. Multiple actions of steroid hormones – a focus on rapid, nongenomic effects. Pharmacol Rev

- 2000; 52: 513-56.
- 19. Silvestre J-S, Heymes C, Oubenaissa A et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. Circulation , 1999; 99: 2694–701
- 20. Danser A, Cha W. Cardioprotective effects of eplerenone in the rat heart: interaction with locally synthesized or blood-derived aldosterone? The FASEB J 2006; 20: A342 – A3.
- 21. Duprez KT, Bauwens FR, Buyzere ML et al. Influence of aeterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension. Am J Cardiol 1993; 71: 17A-20A. 22. Schunkert H, Hense HW, Danser J et al. Association between circulating components of the rennin-angiotensine-aldosterone system and left ventricular mass. Br Heart J 1997; 77: 24–31.
- 23. Sato A, Funder JW. High glucose stimulates aldosterone-induced bypertrophy via type I mineralocorticoid receptors in neonatal rat cardiomyocytes.Endocrinol 1996; 137: 4145–53.
- 24. Rocha R, Stier CT Jr, Kifor I et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. Endocrinol 2000; 141: 3871–8. 25. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. Circulation 1991; 83: 1849-65.
- 26. Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, Weber KT. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. J Moll Cell Cardiol 1994; 26: 809–20.
- 27. Rocha R, Rudolph AE, Frierdich GE et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart.Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 283: H1802–10.
- 28. Sun Y, Zhang J, Lu L et al. Aldosterone-induced inflammation in the rat beart. Role of oxidative stress. Am J Pathol 2002; 161: 1773-81. 29. Robert V, Heymes C, Silvestre JS et al. Angiotensin AT1 receptor subtype as a cardiac target of aldosterone: role in aldosterone-salt induced fibrosis. Hypertension 1999; 33: 981-6.
- 30. Fullerton MJ, Funder JW. Aldosterone regulates collagen output of rat cardiac fibroblasts by up-regulation of endotbelin receptors. Endocrinol Soc Proc 1998; 93: 511–6.
- 31. Rude MK, Dubaney TAS, Kuster G et al. Aldosterone stimulates matrix metalloproteinases and reactive oxygen species in adult rat ventricular cardiomyocytes. Hypertention 2005; 46: 555–61.
- 32. Mano A, Tatsumi T, Shiraishi J et al. Aldosterone directly induces myocyte apoptosis through calcineurin-dependent pathways. Circulation 2004; 110: 317–23.
- 33. Duprez D, De Buyzere M, Rietzschel ER et al. Aldosterone and vascular damage. Curr Hypertens Rep 2000; 2: 327–34. 34. Mitchell BM, Smith AD, Webb RC, Dorrance AM. Aldosterone decreas-
- es endothelium-dependent relaxation by down-regulating GTP cyclohydrolase.Hypertênsion 2003; 42: 435 (P216).Abstract.
- 35. Sun Y, Zhang J, Lu L. Aldosterone-induced inflammation in the rat beart: role of oxidative stress. Am J Pathol 2002; 161: 1773–81. 36. Rajagopalan S, Duquaine D, King S et al. Mineralocorticoid receptor
- antagonism in experimental atherosclerosis. Circulation 2002; 105:
- 37. Brown NJ, Kim KS, Chen YQ et al. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inbibitor-1 production. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 336–44.
- 38. Brown NJ, Nakamura S, Ma L et al. Aldosterone modulates plasminogen activator inbibitor-1 and glomerulosclerosis in vivo. Kidney Int 2000; 58:1219–27
- 39. Сытник Н.В., Кокорин ВА., Люсов ВА. и др. Активность РААС и САС у больных в отдаленные скори после первичного инфаркта миокарда. Рос. кардиол. журн. 2009; 4: 17–22.
- 40. Palmer BR, Pilbrow AP, Frampton CM et al. Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post-myocardial infarction. Eur Heart J 2008; 29: 2489–96.
- 41. Beygui F, Collet J-P, Benoliel J-J et al. High Plasma Aldosterone Levels on Admission Are Associated With Death in Patients Presenting With Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. Circulation 2006; 114: 2604-10.
- 42. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJV et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. N Engl J Med 2005; 352: 2581-8.
- 43. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Eng Med 1987; 316: 429–35. 44. Weber KT, Villarreal D. Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure. Am J Cardiol 1993; 71: 3A–11A.
- 45. Georges B, Beguin C, Jadoul M. Spironolactone and congestive heart failure. Lancet 2000; 355: 1369-70.
- 46. McManus F, McInnes GT and Connell JMC. Drug insight: eplerenone, a mineralocorticoid-receptor antagonist. Nature Clinical Practice: Endocrinology & Metabolism 2008; 4 (1): 44-52.
- 47. Staessen J, Lijnen P, Fagard R et al. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensisn II suppression. J Endocrinol 1981; 91: 457–65.

- 48. Lee AFC, MacFadyen RJ, Struthers AD. Neurobormonal reactivation in heart failure patients on chronic ACE inhibitor therapy: a longitudinal study. Eur J Heart Fail 1999; 1: 401–6.
- 49. Sato A, Saruta T. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. J Intern Med Res 2001; 29: 13-21.
- 50. Pitt B «Escape» of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor, implications for therapy. Cardiovasc Drug Ther 1995; 9:
- 51. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2001; 37.
- 52. deGasparo M, Joss U, Ramjoue et al. Three new epoxy-spironolactone derivates: characterization in vivo and in vitro. J Pharmacol Exp Ther 1987; 240: 650–56.
- 53. Weinberger MH, Roniker B, Krause SL et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. Am J Hypertens 2002; 15: 709–16.
- 54. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. N Engl J Med 2003; 348: 1309–21.
- 55. Pitt B, Zannand F, Remme W et al. The effect of spirinilactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 709–17
- 56.ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Ådult. J Am Čoll Cardiol 2005; 46:
- 57. Pitt B, White H, Nicolau J et al. Eplerenone Reduces Mortality 30 Days After Randomization Following Acute Myocardial Infarction in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 425–31.
- 58. Pitt B, Gheorghiade M, Zannad F et al. On behalf of the EPHESUS Investigators. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHESUS patients with baseline left ventricular ejection fraction < or =30%. Eur JHeart Fail 2006; 8 (3): 295–301.
- 59. Gheorghiade M, Khan S, Blair JEA et al. The effect of eplerenone on length of stay and total days of heart failure hospitalization after myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction. Am Heart J 2009; 158: 437-43.
- 60. Suzuki G, Morita H, Mishima T et al. Effects of long-term monothera-py with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. Čirculation 2002; 106: 2967–72.
- 61. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents postinfarct left ventricular remodeling associated with suppression of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. Circulation 2003; 107: 2559–65.
- 62. Zannad F, Ketelsiegers JM, Schiffrin EL et al. The effect of eplerenone on markers of cardiac fibrosis: insights from EPHESUS. J Am Coll Cardiol 2004; 43 (Suppl.A): A200.
- 63. Ketelsiegers JM, Zannad F, Schiffrin EL et al. The effect of eplerenone on the cytokine osteopontin in post-AMI heart failure: an EPHESUS substudy Eur Heart J 2004; 25 (Suppl.): 485.
- 64. Trueblood NA, Xie Z, Cormmunal C et al. Exaggerated left ventricular dilation and reduced collagen deposition after myocardial infarction in mice lacking osteopontin. Circ Res 2001; 88: 1080-7
- 65. Rocha R, Rudolph AE, Frierdich GE et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. Am J Physiol. Heart Circ Physiol 2002; 283: Ĥ1802–10.
- 66. Ramires FJA, Mansur A, Coelbo O et al. Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2000; 85: 1207–11.
- 67. Delyani JA, Robincon EL, Rudolph AE. Effect of a selective aldosterone receptor antagonist in myocardial infarction. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 281: H647–54.
- 68. Zannad F., McMurray J.J., Krum H., et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. N Engl J Med 2011:364:1:11*—*21.
- 69. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM et al. Serum Potassium and Clinical in the Eplerenon Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). Circulation 2008; 118: 1643-50.
- 70. Macdonald JE, Struthers AD. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? J Am Coll Cardiol 2004; 43: 155–61. 71. Delgado-Almeida A, Delgado-Leon C. Changes in plasma ionized calcium and RBC K content in severe hyperkalemia: new electrocar-
- diographic concept. Circulation 2006; 114 (Suppl. II): II-466. 72.Эрлих АД,, Грацианский НА. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. Кардиология. 2009; 7–8: 4–12.

Поражение коронарного русла у пациентов с ишемической болезнью сердца с метаболическими факторами риска при различной массе тела

Д.А.Яхонтов, Н.В.Бухтий ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ

Резюме. В настоящей статье представлены сравнительная характеристика поражения коронарного русла по результатам коронарографии и особенности течения стенокардии у пациентов с ишемической болезнью сердца с метаболическими нарушениями при наличии или отсутствии абдоминального ожирения. **Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, метаболические факторы риска, коронарография.

Coronary artery lesions peculiarities in CAD patients with metabolic risk factors with or without abdominal obesity

D.A.Yakhontov, N.V.Bukhtiy Novosibirsk state medical university

Summary. The paper is dedicated to comparative characters of coronary artery lesions and clinical course of angina in CAD patients with metabolic risk factors with or without abdominal obesity.

Key words: CAD, angina, insulin resistance, abdominal obesity, metabolic risk factors, coronarographya.

Сведения об авторах

Яхонтов Давыд Александрович – д-р мед. наук, проф., рук. курса «Основы доказательной медицины» каф. внутренних болезней стоматологического факультета ГБОУ ВПО НГМУ Минздравсоцразвития РФ. E-mail: mich99@mail.ru

Бухтий Наталья Владимировна – врач отделения функциональной диагностики НОККД, асс. каф. внутренних болезней стоматологического факультета ГБОУ ВПО НГМУ Минздравсоцразвития РФ. E-mail: natalia_bukhtiy@mail.ru

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются по-прежнему одной из основных причин инвалидности и смертности наиболее трудоспособной части населения, унося ежегодно в мире около 17 млн жизней. В России от ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярной патологии умирают около 1 млн 300 тыс. человек [3]. Практически все составляющие метаболического синдрома (МС) являются установленными факторами риска (ФР) развития сердечно-сосудистых недугов, а их сочетание многократно ускоряет их развитие. МС увеличивает риск смерти от ИБС, ССЗ и всех причин в большей степени, чем его отдельные компоненты, хотя даже при наличии одного или двух компонентов МС риск увеличивался в 2 раза [4].

В связи с тем, что МС представляет собой комплекс метаболических нарушений, патогенетически связанных между собой, чрезвычайно сложно определить его первопричину. Возможно, первичным звеном патогенеза является нарушение углеводного обмена, который ранее других видов обмена меняется под воздействием внешних факторов [2]. Возникающая при этом гипергликемия вызывает гиперинсулинемию (ГИ) как компенсаторную реакцию. При истощении адаптационных возможностей ГИ способствует повышению уровня свободных жирных кислот и глюкозы, что приводит к развитию инсулино-

резистентности (ИР) [1, 3, 5, 14]. По самым скромным подсчетам, около 20% взрослого населения имеют нарушения углеводного обмена той или иной степени выраженности [4, 9]. Не вызывает сомнений, что даже нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) может способствовать развитию осложнений, в первую очередь сосудистых [4]. По данным ВОЗ, ИР имеет место у 4% женщин и 15% мужчин до 40 лет, 23% мужчин и 10% женщин от 40 до 55 лет, 33% мужчин и 16% женщин старше 55 лет [9]. Комплекс метаболических нарушений, в основе которого лежит феномен ИР, является фактором высокого риска для развития заболеваний, неизбежно приводящих к снижению и утрате трудоспособности. Атеросклероз у таких больных развивается в 3–5 раз чаще, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена, а смертность от ССЗ достигает 65% [4, 13].

Нельзя исключить, что первичным патогенетическим звеном МС может быть нарушение липидного обмена. При этом снижение поглощения инсулина в печени приводит к развитию ГИ, а затем и ИР. Абдоминальное ожирение (АО) как самостоятельное проявление обменных нарушений также ассоциируется с ГИ и ИР и рассматривается как основное звено в патогенезе МС. Исследования Quebek Cardiovascular Stady (J.Despers и соавт., 1996, 1999) показали, что при наличии трех составляющих — ИР, повышение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и уровня три-

Показатель	1-я группа (n=64)	2-я группа (n=58)
Размер левого предсердия, см	4,2±0,1	4,2±0,05
ИММЛЖ, г/м²	143,6±3,8	160,9±5,1*
САД, мм рт. ст.	162,5±0,5	158,5±0,5
ДАД, мм рт. ст.	92,5±0,5	91,5±0,5
Положительный нагрузочный тест	24 (37,5%)	20 (34,5%)
Фракция выброса, %	57,6±0,2	58,1±0,3

Показатель	1-я группа (n=64)	2-я группа (n=58)
ИМТ, кг/м²	33,2±0,4	23,0±0,2*
ОХС, ммоль/л	6,7±0,1	6,5±0,1
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,20±0,02	1,3±0,003*
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,4±0,1	4,5±0,1
ТГ, ммоль/л	2,5±0,1	2,3±0,1
СРБ, мг/дл	5,2±0,6	5,0±0,8
Фибриноген, г/л	3,8±0,2	3,4±0,2
Мочевая кислота, ммоль/л	0,60±0,003	0,40±0,01*
Тощаковая гликемия, ммоль/л	6,4±0,1	6,0±0,1*
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	8,5±0,3	8,9±0,1
Индекс НОМА	3,6	3,1

Таблица 3. Результаты коронарографии у больных ИБС с АО и нормальной массой тела				
Показатель	1-я группа (n=64)	2-я группа (n=58)		
Однососудистое поражение	9 (13,9%)	4 (6,9%)		
Двухсосудистое поражение	21 (32,3%)	18 (31,0%)		
Многососудистое поражение	34 (53,8%)	35 (60,4%)		
Частота поражения				
Правая КА	39 (60,9%)	53 (91,4%)		
Передняя нисходящая артерия	51 (79,7%)	51 (87,9 %)		
Огибающая артерия	29 (45,3%)	22 (37,9%)		
Артерия тупого края	21 (32,8%)	12 (20,7%)		
Диагональные артерии	11 (17,2%)	9 (15,5%)		
Межжелудочковая артерия	4 (6,3%)	6 (10,4%)		
Ствол левой КА	1 (1,6%)	4 (6,9%)		
Неизмененные КА	0	1 (0,2%)		
Средний уровень стеноза				
Правая КА	81,4%	80,2%		
Передняя нисходящая артерия	83,3%	69,9%		
Огибающая артерия	78,3%	74,5%		
Артерия тупого края	69,3%	72,7%		
Диагональные артерии	72,5%	73,3%		
Межжелудочковая артерия	67,5%	71,7%		
Ствол левой КА	70,0%	66,0%		

глицеридов (TT) – риск развития ССЗ увеличивается в 20 раз [4].

При обсуждении проблемы метаболических ФР особый интерес представляет группа лиц с нормальной массой тела. Одни авторы указывают на более значимую корреляционную связь между уровнем инсулина и АД у лиц с нормальной массой тела, другие считают, что такая зависимость более выражена у лиц с ожирением, а третьи находят эту связь и у тех, и у других пациентов [11, 12]. Вопрос о механизмах

взаимосвязи уровня инсулина и АД у лиц, не страдающих ожирением, во многом не ясен. Пациенты с метаболическими нарушениями, но без АО составляют значительную часть больных ИБС. Раннее распознавание метаболических нарушений у пациентов ИБС с нормальной массой тела позволит оптимизировать проведение своевременного профилактического лечения с целью снижения риска ССЗ и их осложнений [4, 7, 12].

Цель исследования

Изучить характер поражения коронарных артерий (КА) по данным коронарографии у больных с верифицированной ИБС с различными проявлениями метаболических нарушений при наличии либо отсутствии АО.

Для выполнения поставленной цели были обследованы 122 мужчины в возрасте 38–74 лет (средний возраст 55,5±1,0 года), страдающих ИБС. В исследование не включали больных с постоянной формой фибрилляции предсердий; ХСН>ІІ функционального класса (ФК) по NYHA; постинфарктной аневризмой левого желудочка (ЛЖ), сахарным диабетом (СД) и другими значимыми сопутствующими заболеваниями. Все больные имели нарушения липидного и углеводного обменов, артериальную гипертонию 2–3-й степени. Обследованные были разделены на две группы с наличием или отсутствием АО.

В 1-ю группу вошли 64 пациента с наличием АО (индекс массы тела – ИМТ>29,9; $M\pm m=32,2\pm0,40$; окружность талии >102 см; $M\pm m=102,2\pm3,0$ см), во 2-ю – 58 пациентов с нормальной массой тела (ИМТ=20,0-24,9; $M\pm m=23,0\pm0,2$; окружность талии =91,1 \pm 1,9 см).

Методы обследования

Чувствительность к инсулину определяли с помощью индекса НОМА, рассчитанного по формуле:

ИНОМА = глюкоза (тощаковая, моль/л) \times инсулин (тощаковый, ЕД)/22,5. За критерий ИР принимались значения индекса более 2,6 [4, 8].

Исследование липидного обмена включало в себя определение общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), ТГ и расчет уровня ХС ЛПНП по формуле Фривальда:

XC ЛПНП=(ОXC-XC ЛПВП)-($T\Gamma/2,2$) [3].

Исследование центральной гемодинамики было проведено на эхокардиографе ACUSSON. По формуле R.Devereux (1983 г.) рассчитывали массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ):

ММЛЖ=1,04×[(МЖП+КДР+ЗСЛЖ)3-(КДР3)]-13,6,

где: МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, КДР – конечный диастолический размер, ЗС – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу. Определялся также индексированный показатель ММЛЖ (ИММЛЖ) в пересчете на площадь поверхности тела.

Всем больным выполняли селективную коронарографию с использованием чрезкожного трансфеморального доступа по методике Judkins или Amplatz на двухпроекционной ангиографической установке. Оценку тяжести поражения коронарного русла производили в соответствии с методикой, предложенной Американской Ассоциацией Сердца в «Рекомендациях и показаниях для выполнения операции аортокоронарного шунтирования» от 1991 г. Учитывали локализацию, протяженность и выраженность атеросклеротического поражения коронарного русла [8].

Результаты

Клинические проявления стенокардии мало различались у больных обеих групп. Стенокардия напряжения І ФК зарегистрирована у 11 (17%) больных 1-й группы и у 9 (15,5%) 2-й группы, стенокардия напряжения ІІ ФК – у 38 (58,4%) и 35 (60,3%) больных соответственно, стенокардия напряжения ІІІ ФК – у 16 (24,6%) больных 1-й группы и у 14 (24,1%) больных 2-

Кораксан 7,5 мг



улучшает прогноз пациентов с XCH*



Комбинированная первичная конечная точка**

Смертность от ХСН Госпитализация по поводу XCH



** Сердечно-сосудистая смертность + госпитализация по поводу СН

6,5 тыс. пациентов

На фоне самой современной терапии: 9 из 10 пациентов получали ББ и иАПФ



* K.Swedberg, M.Komajda, M.Bohm, J.S Borer, I.FordLancet, A.Dubost-Brama, G.Lerebours, L.Tavazzi, on behalf of the SHIFT investigators, Lancet, Published online August 29,2010.



й группы. Инфаркт миокарда в анамнезе имели 46 пациентов (70,7%) 1-й группы и 43 пациента (74,1%) 2й группы. Также не различались гемодинамические и морфометрические показатели миокарда за исключением более высоких показателей ИММЛЖ у больных 2-й группы 160,9±5,1 против 143±3,8 г/м² 1й группы (p<0,05), что можно связать с меньшей площадью поверхности тела. Положительная нагрузочная проба проведена 24 (37,5%) больным 1-й группы и у 20 (34,5%) больным 2-й.

Абсолютные значения ОХС, ХС ЛПНП, ТГ были повышены у всех пациентов обеих групп. При сравнении частоты и выраженности метаболических нарушений статистически достоверные различия были обнаружены по показателям ХС ЛПВП, уровню мочевой кислоты и гликемии натощак, которые оказались выше в 1-й группе пациентов; по остальным биохимическим показателям статистически значимого различия в группах не обнаружено. При анализе показателей углеводного обмена выявлено НТГ у 48 (75%) пациентов 1-й группы и у 42 (72,4%) пациентов 2-й группы, у остальных больных диагностировано нарушение регуляции глюкозы. Абсолютные значения индекса НОМА превышали норму в обеих группах больных, но при этом в 1-й группе данный показатель был достоверно выше и составлял 3,6 против 3,1 во 2-й группе (табл. 2).

По результатам проведенного ангиографического исследования больные обеих групп мало отличались по количеству пораженных сосудов, их анатомии и тяжести поражения. Имеется несколько вариантов тяжелого поражения коронарного русла, ассоциируемого с неблагоприятным прогнозом. К ним относятся прежде всего поражение ствола левой венечной артерии и стеноз трех и более коронарных сосудов, а также трехсосудистое поражение в сочетании с проксимальными стенозами одного, двух или трех магистральных КА, поражение проксимального отдела передненисходящей артерии или сочетание указанного поражения со стенозом правой или огибающей артерии. Детализация числа пациентов с перечисленными выше поражениями была осуществлена в исследуемых группах. По тяжести и локализации поражения КА в обеих группах были поучены сопоставимые результаты. Неизмененные коронарные сосуды были выявлены лишь у 1 пациента из 2-й группы (табл. 3).

Обсуждение

Полученные данные продемонстрировали, что у пациентов с метаболическими нарушениями при наличии АО и при нормальной массе тела характер и выраженность поражения коронарного русла сопоставимы. Соответственно, можно предположить, что не только АО, но и другие компоненты МС вносят весомый вклад в развитие ИБС. В то же время при оценке риска развития ССЗ и осложнений лица с нормальной массой тела чаще всего остаются без должного внимания, в то время как объективная оценка суммарных ФР у таких пациентов позволяла бы принимать своевременные профилактические меры.

К сожалению, подходы к лечению больных с коронарной патологией ориентированы прежде всего на клинические проявления заболевания, а не на механизмы, лежащие в основе его развития. Помимо этого, лечение больных с ИБС начинается, как правило,

на этапе манифестировавшего процесса, на фоне выраженного атеросклеротического поражения сосудистой системы.

Решение этой проблемы связано прежде всего с ориентацией на раннюю диагностику атеросклероза на этапе развития его патогенетических механизмов, с целенаправленным корригирующим воздействием на эти механизмы еще до развития необратимых структурных изменений в сосудистой системе, лежащих в основе нарушения центрального и периферического кровообращения. Ранняя диагностика МС является одним из методов первичной профилактики ССЗ и СД типа 2. В ходе лечебных мероприятий важно помнить о необходимости воздействия на ИР, которая играет роль связующего звена между определенными кардиоваскулярными ФР и усиливает их проатерогенный потенциал.

Выводы

- 1. Коронарные сосуды у больных ИБС с метаболическими нарушениями и нормальной массой тела поражаются с той же частотой и степенью тяжести, как v больных с AO.
- 2. Не только АО, но и другие компоненты МС влияют на клинико-гемодинамическую картину ИБС, а также на степень поражения коронарных сосудов.
- 3. Пациентам с метаболическими нарушениями необходимы выявление и своевременная коррекция ИР, играющей роль связующего звена между важными кардиоваскулярными ФР.

Список использованной литературы

- 1. Алишеева Е.К., Красильникова Е.Й., Шляхто Е.В. Методы диагностики инсулинорезистентности. Артериальная гипертензия. 2002; 8 (1): 29-34.
- 2. Мамедов М.И. Необходимо ли определение ИР для диагностики метаболического синдрома в клинической практике? Кардиология. 2003; 43 (3): 13-9.
- 3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Развитие профилактической кардиологии в России. Кардиоваск. тер. и профилакт. 2004; 3: 11 - 4
- 4. Ройтберг Г.Е., Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ, 2007; с. 28, 31, 36
- 5. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Cons. Med. 2002: 4 (11): 587-92.
- 6. Шевченко О.П., Праскурничий ЕА, Шевченко А.О. Метаболический синдром. М.: Реафарм, 2001.
- 7. Caro F. Însulin resistance in obese and nonobese man. J Clin Enddocrinol Metab 1991; 73: 691-5.
- 8. Gensini GG. Coronary arteriography. Chapter 10 in bk. Heart disease. Ed. E.Braunwald. 1984: 344.
- 9. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey JAMA 2002; 16 287 (3): 6356-9.
- 10. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middleaged men. JAMA 2002; 288: 2709-16.
- 11. Haffer SM, Cassells HB. Metabolik syndrome a new risk factor of coronary heart disease Diabetes. Obesity and Metabolism 2003; 5:
- 12. Faccini F, Hua N, Abbasi F, Reaven G. Insulin resistance as a predictor of age-related desiases. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86 (8):
- 13. Papademetriou V, Narayan P, Rubins H et al. Influence of risk factors on peripheral and cerebrovascular disease in men with coronary artery disease, low high - density lipoprotein cholesterol levels, and desirable low - density lipoprotein cholesterol levels. HIT Investigators. Department of Veterans Affairs HDL Intervention Trial.Am Heart J 1998; 136: 734-40.
- 14. Reaven GM. Banting Lecture: role of insulin resistance in buman disease Diabetes 1988; 37: 1595-607.

Дифференцированное применение разгрузочно-диетической терапии у больных артериальной гипертонией и ожирением

С.А.Муравьев, Н.С.Оконечникова, И.В.Медведева ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академии Минздравсоцразвития РФ

Резюме. 285 больных артериальной гипертонией (АГ) получили курс разгрузочно-диетической терапии (РДТ). Учитывая положительное влияние РДТ на атерогенные фракции липидов, диастолическую функцию миокарда, почечный кровоток и микроальбуминурию, рекомендуется назначать ее пациентам с АГ 1−2-й степени с сопутствующим алиментарным ожирением, гипертонической нефропатией, диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка. В связи с нормализацией артериального давления (АД) в течение первых 7−10 дней разгрузочный период РДТ следует проводить в сроки до 14 дней. Повторный курс РДТ у больных АГ 1−2-й степени с учетом сохраняющегося в течение 6 мес стойкого антигипертензивного эффекта рекомендуется назначать не ранее этого срока.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ожирение, разгрузочно-диетическая терапия.

Differential application fasting therapy in patients with arterial hypertension and obesity

S.A.Muraviev, N.S.Okonechnikova, I.V.Medvedeva Tyumen State Medical Academy

Summary. 285 patients with arterial hypertension have rate fasting therapy. Given the positive influence for fasting therapy of aterogennye lipid fractions, diastolic miocard function, renal blood function and mikroal buminuria, you should assign fasting therapy patients arterial hypertension 1-2 st. with obesity, hypertensive nephropathy, with diastolic dysfunction left ventricular myocardium. The normalization blood pressure of during the first 7-10 days discharge period dates should be in the fasting therapy to 14 days. Refresh course fasting therapy patients arterial hypertension 1-2 st. given the continued within 6 months of strong anti hypertension effect is recommended before that date.

Key words: arterial hypertension, obesity, fasting therapy.

Сведения об авторах

Муравьев Станислав Анатольевич – канд. мед. наук, асс. каф. госпитальной терапии с курсом эндокринологии ГОУ ВПО ТГМА Минздравсоцразвития РФ Тел.: 8 (3452) 27-70-30

Оконечникова Наталья Сергеевна — канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины ГОУ ВПО ТГМА Минздравсоцразвития РФ

Медведева Ирина Васильевна — член-корр. РАМН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии с курсом эндокринологии ГОУ ВПО ТГМА Минздравсоцразвития РФ

о данным Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2008) артериальная гипертония (АГ) в Российской Федерации, как и во всех странах с развитой экономикой, является одной из актуальных медико-социальных проблем. Это обусловлено высоким риском осложнений, широкой распространенностью и недостаточным контролем в масштабе популяции. В странах Запада артериальное давление (АД) должным образом контролируется менее чем у 30% населения, а в России у 17,5% женщин и 5,7% мужчин, больных АГ. По литературным данным, распространенность АГ в России составляет среди мужчин около 39%, среди женщин — около 41% [1, 2]. Помимо высокой распространенности, АГ становится причиной высокой инвалидизации и смертности.

Один из фундаментальных принципов лечения АГ – длительная антигипертензивная терапия (АГТ). При этом основной проблемой является низкая приверженность пациентов лечению, даже тех, кто информирован о наличии заболевания. Причины этого явления многообразны и включают хорошее самочув-

ствие пациента и нежелание изменить привычный образ жизни, поэтому зачастую у таких больных АГ диагностируют на фоне уже имеющихся поражений органов-мишеней (ПОМ) и выраженной декомпенсации АГ, требующей назначения многокомпонентных схем АГТ. Поэтому в последние годы большое внимание уделяют немедикаментозным методам лечения АГ.

В клинике внутренних болезней одним из эффективных немедикаментозных методов лечения АГ является разгрузочно-диетическая терапия (РДТ). Ее применение оказалось эффективным при целом ряде заболеваний, в том числе и при АГ, а лечебное воздействие не только не уступает эффекту лекарственных препаратов, но часто превосходит его [3, 4]. В настоящее время имеются достоверные сведения о благоприятном влиянии РДТ на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы [5, 6]. При использовании этой методики большое внимание уделяется динамике клинико-лабораторных показателей: проводят оценку показателей углеводного обмена, параметров перекисного окисления липидов [7, 8], состояния

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных					
Показатель	1-я основная группа (n=188)	2-я основная группа (n=197)	1-я группа сравнения (n=37)		
Диагноз	АГ 1-2-й степени с ожирением на РДТ	АГ 1–2-й степени без ожирения на РДТ	АГ 1–2-й степени с ожирением на АГТ		
Возраст, лет	45,9±2,8	50,3±2,9	47,1±9,9		
Женщины	249 (87,4%)	249 (87,4%)	32 (86,5%)		
Мужчины	39 (12,6%)	39 (12,6%)	5 (13,5%)		
ИМТ, кг/м²	34,7±0,8	24,5±0,1	34,6±5,2		
Длительность АГ:					
Менее 5 лет	112 (44,4%)	40 (41,2)	14 (37,8%)		
5–10 лет	133 (46,2%)	42 (43,3%)	17 (45,9%)		
Более 10 лет	40 (9,4%)	15 (15,5%)	6 (16,3%)		
САД, мм рт. ст.	154,8±1,4	159,7±1,7	151,6±2,5		
ДАД, мм рт. ст.	92,8±1,4	88,2±0,8	91,7±1,3		
АГ 1-й степени	101 (35,4%)	32 (32,7%)	13 (35,1%)		
АГ 2-й степени	184 (64,6%)	65 (67,3%)	24 (64,9%)		

кислотно-щелочного баланса [9], липидного спектра крови и системы гемокоагуляции [10, 11], гормональных изменений на фоне РДТ [12], состояния иммунитета [13]. Вместе с тем отдельные вопросы о возможном влиянии метода РДТ на органы-мишени остаются открытыми.

В настоящее время немаловажным является изучение динамики клинико-лабораторных и инструментальных показателей функционального состояния органов-мишеней у больных АГ при применении РДТ.

Целью исследования стало обоснование дифференцированного применения РДТ у пациентов с АГ 1–2-й степени и ожирением с позиции оценки воздействия РДТ на органы-мишени.

В исследование были включены 285 больных АГ 1–2-й степени, получавших курс РДТ, и 2 группы сравнения: 1-я – 37 больных АГ, регулярно получавших 2-компонентную АГТ (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента эналаприл 2,5 мг 2 раза в день и тиазидный диуретик индопамид 2,5 мг 1 раз в день), и 2-я – 23 пациента с различными соматическими заболеваниями без АГ, получавших курс РДТ (табл. 1). Курс РДТ составил в среднем 12,7±0,8 дня и проводился на базе терапевтического отделения городской клинической больницы №3, кардиологического и эндокринологического отделений медико-санитарной части «Нефтяник», стационарного отделения областной клинической больницы восстановительного лечения Тюмени.

После получения добровольного информированного согласия нами проведено открытое проспективное исследование у 285 пациентов с АГ 1–2-й степени, получивших курс РДТ по методике проф. Ю.С.Николаева, утвержденной Министерством здравоохранения СССР в 1990 г., и Минздравсоцразвития РФ в 2005 г. [14].

Критерии исключения:

- АГ 3-й степени, группа риска 4, ПОМ с хронической сердечной недостаточностью IIB—III стадии;
- симптоматическая АГ; постоянные формы нарушений сердечного ритма;
- сахарный диабет типов 1 и 2, хронические и острые заболевания почек, хроническая почечная и печеночная недостаточность;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- острые инфекционные заболевания;
- воспалительный процесс выраженной активности любой локализации;
- тромбофлебиты и тромбозы;

- системные заболевания соединительной ткани;
- истощение (индекс массы тела ИМТ менее 18);
- злокачественные новообразования;
- активный туберкулез;
- беременность и период лактации;
- острые хирургические заболевания;
- возраст старше 60 лет.

При диагностике использовали рекомендации ВНОК 2008 г. по диагностике и лечению АГ.

В подготовительном периоде пациентам были рекомендованы преимущественно вегетарианское питание с 1 разгрузочным днем в неделю, домашние занятия лечебной физкультурой. Длительность подготовительного периода была индивидуальной и в среднем составила 31,5±1,4 дня.

В течение разгрузочного периода в стационарных условиях пациенты не принимали пищу и выпивали в сутки до 1,5–2,0 л питьевой негазированной воды. Ежедневно пациенты получали массаж, лечебную физкультуру, очистительные клизмы, совершали 2–3-часовые прогулки на свежем воздухе. Длительность разгрузочного периода в среднем составила 12,7±0,8 дня, средняя потеря веса за данный период у всех пациентов составила 7,3±0,5 кг.

Восстановительный период начинался с постепенной пищевой нагрузки и включал в себя 2 варианта диеты: сокоовощной и крупяной, которую назначали больным в индивидуальном порядке; продолжительность восстановительного периода была равна продолжительности периода воздержания от пищи.

Специальные методы исследования:

1. Суточное мониторирование АД с помощью носимых суточных мониторов КТ-04-АД производства ОАО «Инкарт» (Россия). Средняя продолжительность мониторирования составила 23 ч. Регистрацию АД производили каждые 15 мин в дневное время (7.00–23.00 ч) и каждые 30 мин в ночное время (23.00–7.00 ч). Оценивали среднесуточные значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД); суточный индекс (СИ) систолический и диастолический; показатели утреннего подъема САД и ДАД.

2. Эхокардиографическое исследование на ультразвуковой системе Acuson Sequoya 512 (США) с использованием мультичастотного датчика 5V2с (на частотах 2,5 и 3,5 МГц) в М- и В-режимах с использованием допплерографии в импульсном и непрерывно-волновом режимах. Определяли конечный систолический размер левого желудочка (ЛЖ) и конечный диастолический размер ЛЖ, толщину межжелудочковой пере-

Таблица 2. Морфофункциональные показатели ЛЖ у больных АГ 1–2-й степени на фоне РДТ в сравнении медикаментозной терапией

	До ле	чения	Через 6 мес			
Показатели	1-я основная группа (n=37)	1-я группа сравнения (n=37)	1-я основная группа (n=37)	1-я группа сравнения (n=37)	p	
КДО, мл	107,5±9,9	104,79±1,68	105,2±8,42	104,77±1,58	0,2	
КСО, мл	40,8±7,3	39,43±0,69	38,4±12,1	38,37±0,65	0,2	
УО, мл	66,7±7,0	65,36±1,41	66,8±10,1	66,4±1,4	0,1	
ЛП, мм	41,0±1,2	38,15±0,54	38,6±3,54	36,73±0,52	0,2	
ФВ, %	62,5±5,0	61,65±0,3	68,0±6,0	63,48±0,42	0,05	
ТМЖП, мм	13,8±0,6	14,13±0,27	13,1±0,72	13,45±0,42	<0,05	
ТЗСЛЖ, мм	13,3±0,6	14,41±0,31	12,8±0,85	13,69±0,33	<0,05	
ОПСС, дин \times сек \times см ⁵	1920,1±82,1	1884,0±60,5	1781,7±41,6	1794,4±72,7	0,355	
ММЛЖ, г	224,0±4,8	235,0±5,01	218,22±4,62	228,53±5,58	0,1	
ИММЛЖ, г/м²	124,09±1,88	130,18±2,03	121,24±4,26	126,97±2,39	0,1	

Примечание. Достоверность различий в группе до и после лечения по критерию Вилкоксона: Здесь и в табл. 2 *- p<0,05, **- p<0,01. p - уровень значимости различий между группами после лечения; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЛП – левое предсердие.

городки (ТМЖП) и толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.Devereux, при определении индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) использовали соотношение ММЛЖ к площади поверхности тела пациента. Оценивали показатели центральной гемодинамики: фракцию выброса (ФВ), ударный объем (УО), минутный объем сердца (МОС). Рассчитывали показатель общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) по формуле: ОПСС=80 АД среднее /МОС (дин × с × см⁵).

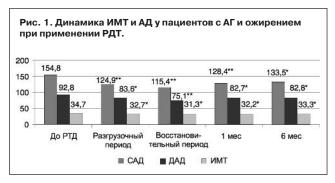
Лабораторные методы исследования: суточная и утренняя микроальбуминурия (МАУ) методом иммунотурбидиметрии, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга—Тареева), анализ мочи по Зимницкому; биохимический анализ крови (азотистые шлаки, мочевая кислота — МК, липиды, ионы крови). Исследование МАУ, биохимического анализа крови, включая липиды, МК, азотистые шлаки, было проведено на биохимическом анализаторе «Сапфир-400» производства Японии, модель 2002 г.

Инструментальные методы обследования: УЗИ почек; ультразвуковая допплерография (УЗДГ) почечных артерий на аппарате «Aloka а 10», производства Япония, 2006 г.; оценивались индекс резистентности (RI), пульсационный индекс и систоло-диастолическое соотношение (S/D) в почечной артерии, сегментарных и междолевых артериях.

Методы статистической обработки

Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием пакета статистических программ STATISTICA 6.0, Microsoft Excel 2003 (MS Office XP Professional), BIOSTATISTICA 4.03 (S.Glants McGraw Hill, перевод на русский язык — «Практика», 1998). Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%, когда достигнутый уровень значимости р используемого статистического критерия принимал значения менее 0,05 (5%).

После проведения курса РДТ в проспективном наблюдении у пациентов с АГ 1–2-й степени с ожирением отмечен стойкий антигипертензивный эффект, сохраняющийся в течение полугода без приема лекарственных препаратов (рис. 1). Достоверное снижение массы тела по индексу массы тела (ИМТ) было отмечено через 1 мес наблюдения и сохранялось через 6 мес после курса лечения.



По данным проведенного суточного мониторирования АД после курса РДТ у больных АГ 1—2-й степени отмечено статистически достоверное снижение САД и ДАД. Так, у пациентов 1-й основной группы после проведения курса РДТ уровень САД снизился со 154,8±1,7 до 128,4±1,4 мм рт. ст. (p<0,01), ДАД — с 92,8±1,5 до 82,7±1,3 мм рт. ст. (p<0,05). У пациентов 2-й основной группы САД снизилось со 159,7±2,0 до 131,7±1,7 мм рт. ст. (p<0,01), ДАД — с 88,3±1,1 до 78,7±0,8 мм рт. ст. (p<0,05). Целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) достигли 32 пациента 1-й основной группы (86,5%) и 27 пациентов 2-й основной группы (87,1%).

При анализе показателей угреннего подъема (рис. 2) выявлено достоверное снижение скорости угреннего подъема САД; в 1-й основной группе с $32,7\pm2,56$ до $24,8\pm1,56$ мм рт. ст. после лечения и соответственно с $25,4\pm2,65$ до $19,1\pm1,23$ мм рт. ст. во 2-й основной группе (p<0,05), что указывает на профилактическое воздействие РДТ на вышеуказанные осложнения АГ.

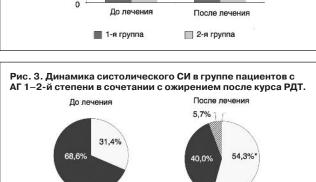
До лечения большинство пациентов составляли группу «non-dippers» по систолическому СИ (21 пациент в 1-й основной группе и 19 – во 2-й основной группе) и «dippers» по диастолическому СИ (18 и 17 пациентов соответственно) (рис. 3).

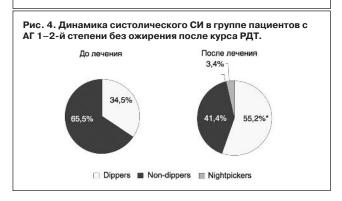
После лечения в 2 основных группах отмечено увеличение лиц в группе «dippers» по систолическому (20 пациентов в 1-й основной группе и 19 пациентов во 2-й основной группе) и диастолическому (20 и 18 пациентов соответственно) СИ за счет уменьшения числа пациентов в группе «non-dippers» (рис. 4). Изменения СИ САД были значимыми в 1-й (z=2,013; p=0,044) и 2-й (z=2,098; p=0,036) основных группах. Прирост числа пациентов в группе «dippers» по ДАД не был достоверным, поскольку они исходно составляли большинство в группах. Таким образом, полученные результаты сви-

Таблица 3. Показатели диастолической функции ЛЖ у пациентов АГ 1-2-й степени с ожирением при РДТ в сравнении с
медикаментозной терапией

	До ле	чения	Через 6 мес			
Показатели	1-я основная группа (n=37)	1-я группа сравнения (n=37)	1-я основная группа (n=37)	1-я группа сравнения (n=37)	p	
пик Е, м/с	0,63±0,04	0,64±0,02	0,64±0,06	0,67±0,02	0,002	
пик А, м/с	0,67±0,05	0,73±0,02	0,60±0,05	0,66±0,02	0,001	
E/A	0,94±0,18	0,88±0,04	1,08±0,15	1,02±0,04	<0,05	
ВИР, м/с	104,39±9,23	109,13±2,53	97,2±6,81	100,81±1,87	<0,05	

Рис. 2. Динамика скорости утреннего подъема АД у пациентов с АГ 1-2-й степени после проведения курса РДТ. p<0.05 35 32.7 p<0.05 30 25.4 24,8 25 CT./4 19.1 20 MM pt. 15 10 5 0 До лечения После лечения



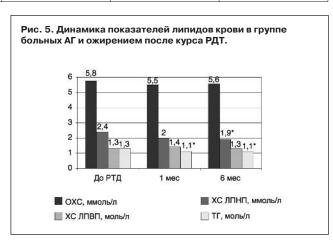


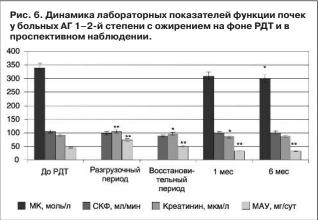
□ Dippers ■ Non-dippers

Ø Overdippers

детельствуют о положительном влиянии РДТ на суточный профиль АД, увеличении числа лиц с нормальным снижением АД в ночные часы – «dippers» за счет уменьшения числа пациентов с недостаточным снижением АД в ночное время «non-dippers» – сильного и независимого предиктора сердечно-сосудистой смертности.

При анализе эхокардиографических морфофункциональных показателей ЛЖ у больных 1-2-й степени и ожирением на фоне РДТ в сравнении с медикаментозной терапией выяснилось, что в целом результаты лечения пациентов 2 групп сопоставимы (табл. 2). Однако статистически значимое снижение величины ОПСС достигнуто в группе пациентов, получивших





курс РДТ (с $1920,1\pm82,1$ дин \times с \times см⁵ до $1781,7\pm41,6$ дин \times с \times см⁵). Периферическое сопротивление является одним из основных факторов, определяющих колебания АД и относительное постоянство среднего динамического давления. Величина периферического сопротивления в основном (на 90%) определяется степенью проходимости прекапиллярного русла. Статистически значимое снижение ОПСС на фоне РДТ свидетельствует о положительном влиянии данного лечения на гемодинамические факторы формирования АД.

У всех пациентов 2 сравниваемых групп отмечались нарушения трансмитрального кровотока, характерные для диастолической дисфункции ЛЖ. У 14 пациентов (37%) с АГ 1-2-й степени и ожирением под влиянием РДТ через 6 мес произошло существенное улучшение, а у 4 пациентов (8%) – нормализация диастолической функции: увеличение Е/А и уменьшение времени изоволюмического расслабления (ВИР). У пациентов АГ 1-2-й степени и ожирением под влиянием адекватной АГТ через 6 мес у 29% (11 человек) произошло улучшение, а у 8% (3 человека) – нормализация этой функции (табл. 3).

Таким образом, РДТ и медикаментозная терапия у больных АГ 1–2-й степени с ожирением имеют сопоставимые результаты.



При оценке липидного спектра крови зарегистрировано снижение уровня атерогенных липидов – триглицеридов крови (ТТ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) через 1 и 6 мес после лечения (рис. 5)

При анализе лабораторных показателей функции почек в группе больных АГ 1–2-й степени с ожирением на фоне РДТ и в проспективном наблюдении была отмечена значимая положительная динамика показателей суточной и утренней МАУ, сывороточного креатинина, МК (рис. б).

При этом общее число пациентов с нормальной СКФ через 1 мес увеличилось на 37,3% (p<0,01), через 6 мес – на 37,9% (p<0,01). При анализе данного показателя до лечения и через 1 мес после курса РДТ в группе пациентов с гипофильтрацией достоверных различий не получено, а в группе пациентов с гиперфильтрацией выявлено значимое снижение СКФ (p=0,015). При оценке СКФ через 6 мес наблюдения в 2 группах пациентов отмечены достоверные изменения: в группе пациентов с гипофильтрацией СКФ достоверно повысилась (p=0,005), в группе пациентов с гиперфильтрацией достоверно снизилась (p=0,014) (рис. 7).

У больных АГ, у которых до проведения РДТ были выявлены признаки гипертонической нефропатии, после проведения РДТ получено не только снижение патологической МАУ, но и достигнуто улучшение показателей почечного кровотока, зарегистрированное при проведении ультразвуковой допплерографии почечных артерий. Так, при оценке параметров внутрипочечной гемодинамики через 1 мес после курса РДТ в группе больных АГ 1-2-й степени с ожирением выявлено достоверное снижение РІ на уровне междолевых с $0,91\pm0,05$ до $0,84\pm0,04$ см/с и сегментарных артерий – с $1,08\pm0,06$ до $0,96\pm0,04$ см/с (рис. 8). Улучшилось и S/D на уровне почечных артерий с $3,28\pm0,05$ до $3,13\pm0,10$, междолевых – с $2,40\pm0,15$ до $2,28\pm0,11$ и сегментарных – с $2,56\pm0,12$ до $2,81\pm0,09$.

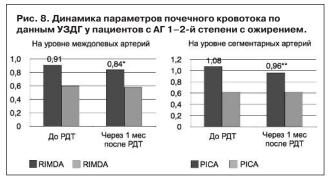
Достигнутые положительные изменения служат дополнительной аргументацией эффективности РДТ наряду с приведенными выше изменениями лабораторных параметров.

Выводы

РДТ у больных АГ 1-2-й степени с ожирением позволяет достичь целевого уровня АД в 86,7% случаев, достоверно снижая скорость утреннего подъема САД на 24,2% и увеличивая доли лиц с адекватным ночным снижением АД.

РДТ приводит к достоверному улучшению показателей диастолической функции ЛЖ (в 37% случаев существенное улучшение диастолической функции, а в 8% случаев ее нормализация), при сохранении глобальной систолической функции у больных АГ.

Через 1 и 6 мес после курса РДТ у больных АГ 1–2-й степени с ожирением достоверно снижается исходно



патологическая МАУ (на 12%) и увеличивается на 38% число пациентов с нормальной СКФ.

По данным ультразвуковой допплерографии у больных АГ через 1 мес после курса РДТ отмечено снижение внутрипочечного сосудистого сопротивления по пульсационному индексу на уровне сегментарных и междолевых почечных артерий.

Таким образом, учитывая положительное влияние РДТ на атерогенные фракции липидов, диастолическую функцию миокарда, почечный кровоток и МАУ, рекомендуется назначать РДТ пациентам с АГ 1–2-й степени с сопутствующим алиментарным ожирением, с гипертонической нефропатией и диастолической дисфункцией миокарда ЛЖ. В связи с нормализацией АД в течение первых 7–10 дней разгрузочный период РДТ следует проводить в сроки до 14 дней. Повторный курс РДТ у больных АГ 1–2-й степени с учетом сохраняющегося в течение 6 мес стойкого антигипертензивного эффекта рекомендуется назначать не ранее этого срока.

Литература

1.Драпкина ОМ, Клименкова АВ, Ивашкин В.Т. Влияние терапевтического обучения больных с артериальной гипертонией на качество их жизни. Рос. кардиол. журн. 2002; 6: 79—82.

2. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ, Моисеев В.С.Артериальная гипертония. М, 2009; с. 464–88.

3. Фатьянова Н.С. Разгрузочно-диетическая терапия как немедикаментозный метод лечения гипертонической болезни. В сб. «Разгрузочнодиетическая терапия и традиционная медицина». Под. ред. АНКокосова. СПб., 2005; с. 74–6.

4.Яковлев BÂ. и др. Место разгрузочно-диетической терапии в лечении гипертонической болезни. Клинич. медицина. 1997; 9: 46–8.

5. Аршина Ю.А. Состояние гемодинамики у больных гипертонической болезнью в процессе разгрузочно-диетической терапии: Дис. ... канд.мед. наук. Пермь. 1993.

6. Воропаева С.В. Влияние разгрузочно-диетической терапии в сочетании смедикаментозной терапией на морфофункциональное состояние сердца и качество жизни у больных с гипертонической болезнью: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
7. Бакулин И.Г., Луфт В.М. Состояние перекисного окисления липидов

7. Бакулин И.Г.,Луфт В.М. Состояние перекисного окисления липидов при применении РДТ. Сборник трудов РАМН, Разгрузочно-диетическая терапия в клинике внутренних болезней. Ч. 1. 1993; 7–9.

8. Физдель И.С., Фрадин М.Р. Влияние 20-дневного хурса РДТ у пациентов сметаболическим синдромом и инфекционно-аллергической бронхиальной астной на перекисное окисление липидов. В сб. «Разгрузочно-диетическая терапия и традиционная медицина». Под. ред.А.Н.Кокосова. СПб. 2005; с. 62—3.

9.Лобков В.В. Кислотно-щелочный баланс, электролитное равновесие и гормональные сдвиги в процессе разгрузочно-диетической терапии у больных гипертонической болезнью. Разгрузочно-диетическая терапия в клинике внутренних болезней. Ч. 1. М., 1993; с. 49–51.

10. Берштейн СМ. и др. Изменение лабораторных показателей липидного обмена на фоне проведения курса разгрузочно-диетической терапии. Клинич. питание. 2007; 1—2: B2—B3.

11. Самсонов МА. и др. Результаты применения разгрузочно-диетической терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях. Сб. трудов РАМН. РДТ в клинике внутренних болезней. Ч. 1. 1993; с. 53–7.

12. Райгородский О.Ю. Клиническая эффективность разгрузочно-диетической терапии при гипертонической болезни: Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1993.

13. Кобзева Г.Д. Иммуннометаболические эффекты, вызываемые прерывистой РДТ и их усиление антиоксидантами при нарушении липидного обмена: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Курск, 2000.

14. Корчажкина Н.Б. и др. Применение разгрузочно-диетической терапии в восстановительной медицине. Сб. методических рекомендаций по РДТ. М., 2009; с. 659—88.

Психические расстройства у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: возможности профилактической и купирующей терапии ноотропными препаратами

В.Э.Медведев

ГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва

Резюме. Одной из актуальных проблем на стыке кардиологии и психиатрии остается выбор методов лечения психических расстройств невротического уровня у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях кардиологического стационара. Особую значимость приобретает и поиск профилактических средств для предупреждения развития психопатологии, влияющей на динамику соматического недуга.

В результате серии открытых проспективных исследований с группой сравнения в условиях кардиологического стационара установлены эффективность и безопасность купирующей и профилактической терапии ноотропным препаратом Пантогам актив (в средней дозе 1,8 и 1,2 г/сут соответственно) пограничных психических расстройств у пациентов с гипертонической болезнью и больных, перенесших острый коронарный синдром.

Ключевые слова: психокардиология, психопатология, ноотропная терапия, профилактика.

Psychiatric disorders in patients with cardiovascular diseases: possibilities of preventive and relieving therapy with nootropic drugs

V.E.Medvedev

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Summary. To choose methods of treatment for neurotic psychiatric disorders in patients with cardiovascular diseases at a cardiology hospital is one of the most urgent challenges at the interface of cardiology and psychiatry. Of particular importance is a search for prophylactic agents to prevent the development of psychopathology that affects changes in somatic illness. A series of open-labeled prospective studies using a comparison group at a cardiology hospital has established the efficiency and safety of relieving and preventive therapy with the nootropic agent Pantogam active (in an average dose of 1,8 and 1,2 g/day, respectively) for borderline mental disorders in patients with hypertensive disease and in those with prior acute coronary syndrome.

Key words: psychocardiology, psychopathology, nootropic therapy, prevention.

Сведения об авторе

Медведев Владимир Эрнстович – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета повышения квалификации медицинских работников ГБОУ ВПО РУДН. E-mail: melkocard@mail.ru

Актуальность подбора эффективной психофармакотерапии психопатологических расстройств невротического уровня у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) определяется не только высокой частотой их коморбидности, выявляемой в ходе эпидемиологических и клинических исследований [3, 19, 24, 26, 32, 35, 36], но и их влиянием на течение и прогноз ССЗ.

Так, при синергическом варианте течения (в психосоматическом в традиционном понимании) ССЗ характеризуется проявлениями реактивной соматопсихической лабильности, психогенными провокациями манифестации и повторных экзацербаций, зависимостью стереотипов течения от динамики фоновой/коморбидной психической патологии [23]. При альтернирующем (классическом соматическом) варианте течения ССЗ также отмечается развитие психических расстройств, но носящих реактивный

или соматогенный характер. Последние не оказывают влияния на условия манифестации и обострения кардиальной патологии (она определяется иными факторами – наследственными и соматогенными), но негативно влияют на качество жизни больных [23].

Таким образом, очевидно, что помимо своевременного начала и выбора адекватной купирующей психофармакотерапии [1, 2, 7, 12, 14, 27] у данного контингента больных, не менее значимой проблемой является разработка мер профилактики психических расстройств.

При этом по данным литературы и собственного клинического опыта основные затруднения при назначении психотропных средств в кардиологическом стационаре базируются на противоречиях в решении вопроса о возможности терапии и ограничения в назначении психотропных препаратов не пси-

хиатром, стигматизация больных, возможные взаимодействия психо- и кардиотропных средств, развитие нежелательных явлений (НЯ) на фоне нестабильного соматического состояния, не только снижающих приверженность психофармакотерапии, но и зачастую объективно усугубляющих течение кардиальной патологии [9, 10, 14, 38, 41, 44].

Терапевтические мероприятия применительно к рассматриваемому контингенту больных требуют особенно тщательного наблюдения: на первый план выдвигаются характеристики психотропного препарата, связанные с его переносимостью и безопасностью.

В этой связи особый интерес вызывает возможность использования нового поколения ноотропных лекарственных средств (смешанные ноотропы, ноотрофы, нейропротекторы [25], «транквилоноотропы» или «ноотранквилизаторы» [8]), обладающих широким спектром психофармакотерапевтической активности, который включает не только прямое активирующее действие на когнитивные функции (обучение, память, умственная деятельность и т.д.), страдающие при ССЗ [5, 39, 40, 45, 46], но и анксиолитический, антиастенический, тимолептический, стимулирующий и другие эффекты.

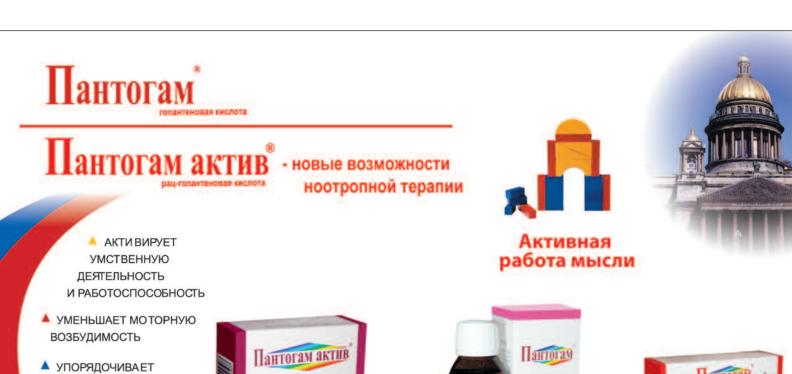
В настоящее время ноотропные препараты уже применяют для лечения соматогений, астенических депрессий, астенических и гиперсомнических состояний, а также для купирования и профилактики кардионевротического и неврастенического (артериальная гипотензия, головокружения, обмороки, раздражительная слабость) симптомокомплексов [8,

ПОВЕДЕНИЕ

301.

Одним из ноотропов нового поколения является Пантогам актив — рацемическая модификация гомопантотеновой кислоты. По химической структуре Пантогам актив представляет собой (RS)-4-[(2,4-дигидрокси-3,3-диметилбутирил) амино]бутират кальция (2:1) (кальциевая соль RS-N-пантоил-гамма-аминомасляной кислоты). В эксперименте рацемическая форма гомопантотеновой кислоты (Пантогам актив), образованная смесью равных количеств R- и S-хиральных изомеров, не обладает значимой тропностью к серотониновым, глютаматным, бензодиазепиновым, D_1 - и D_3 -дофаминовым и н-холинорецепторам [16].

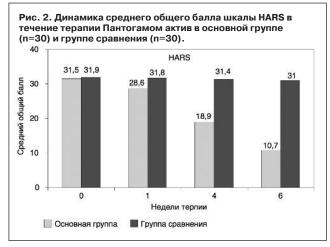
Спектр действия Пантогама актив обусловлен наличием в его структуре гамма-аминомасляной кислоты. Препарат обладает ноотропным и противосудорожным действием, повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, сочетает умеренное седативное действие с мягким стимулирующим эффектом, уменьшает моторную возбудимость, активирует умственную и физическую работоспособность [29]. Кроме того, в клинических исследованиях установлено, что Пантогам актив способствует редукции таких психопатологических симптомов, как астения, гипотимия, тревога, соматовегетативные расстройства [4, 11, 13, 15, 17], развивающихся в том числе на фоне нейроциркуляторной (вегетососудистой) дистонии (кардионевроз), гипертонической болезни (ГБ) и ишемической болезни сердца (ИБС) [20, 21].





	Больн	ые с ОКС	Больные ГБ	
Диагноз по МКБ-10	Абс.	%	Абс.	%
Депрессивный эпизод легкой или средней степени тяжести	10	32,3	-	-
Тревожно-депрессивное расстройство	6	19,4	4	13,3
Тревожно-фобические расстройства	-	-	4	13,3
Соматизированное и конверсионное расстройство	5	16,1	-	-
Ипохондрическое расстройство	5	16,1	3	10
Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы	3	9,7	6	20
Неврастения	2	6,4	3	10
Соматогенная астения	-	_	6	20
Расстройство приспособительных реакций	-	_	4	13,3
Итого:	31	100	30	100





В ходе серии сходных по дизайну открытых проспективных исследований с группой сравнения, проведенных сотрудниками кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии Российского университета дружбы народов [22, 23] на базе отделения неотложной кардиологии городской клинической больницы №71 г. Москвы, были изучены терапевтическая эффективность и переносимость препарата Пантогам актив для купирования и профилактики депрессивных, тревожных, невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств у пациентов, страдающих ГБ и/или перенесших острый коронарный синдром (ОКС) (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) [31].

В исследование включали давших информированное согласие больных обоего пола в возрасте от 18 лет и старше с верифицированным в ходе рутинных обследований диагнозом «ГБ или ИБС, ОКС/Неосложненный инфаркт миокарда/Нестабильная стенокардия» и страдающих коморбидными психическими расстройствами легкой или средней степени тяжести, соответствующими критериям (по МКБ-10) для тревожных расстройств (F40.0-F41.9), расстройств приспособительных реакций (F43.2), соматоформных, включая органоневротические, расстройств (F45.0-F.45.9), неврастенией (F48.0), соматогенной астенией (органическое эмоционально лабильное расстройство, F06.6), имевших психогенно провоцированный (нозогенный) депрессивный эпизод легкой или средней степени тяжести (F32.0, F32.1).

В исследование не включали пациентов с признаками психопатологических расстройств, не предусмотренных критериями включения; а также имеющих тяжелую сопутствующую (помимо сердечно-сосудистой) соматическую патологию в стадии декомпенсации или обострения; нестабильное соматическое состояние, требующее частой коррекции соматотропной терапии; страдающих алкоголизмом/ наркоманией; участвовавших в других клиническофармакологических исследованиях или принимавших какие-либо психотропные препараты минимум за 4 нед до начала настоящего исследования; беременных или кормящих грудью.

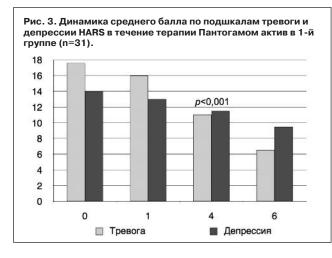
Соматическое обследование в отделении неотложной кардиологии ГКБ №71 г. Москвы (главный врач – А.Л.Мясников) предусматривало оценку физикальных, инструментальных и лабораторных показателей (в том числе рутинных клинических и биохимических анализов крови и липидного спектра, электрокардиографии, эхокардиографии, суточного мониторирования электрографии по Холтеру и артериального давления, тредмила, пиковой скорости выдоха, капнографического исследования, анализа газового состава крови, пробы с произвольной гипервентиляцией, спирометрии и пр.).

Все больные получали базовую кардиотропную терапию (гипотензивную, антиангинальную с использованием препаратов ацетилсалициловой кислоты, антагонистов кальция, β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и др.) согласно стандартам оказания медицинской помощи в профильном стационаре.

На протяжении исследования исключалось использование любых иных психотропных средств (антидепрессанты, анксиолитики, антипсихотики, стимуляторы, другие ноотропные препараты).

Эффективность Пантогама актив изучалась по

Таблица 2. Нежелательные явления у пациентов 3 групп					
ня	Больные с ОКС	Больные ГБ	Группа сравнения		
Головокружение	1	1	2		
Повышение АД	1	-	2		
Тахикардия	-	3	1		
Головная боль	1	4	2		
Тошнота	4	-	2		
Боли в эпигастрии	4	-	-		
Нарушение засыпания	1	4	-		
Раздражительность	1	1	_		



шкалам для оценки тревоги Гамильтона (HARS), общего клинического впечатления (CGI) и самооценки Спилбергера. В качестве респондеров расценивались больные с более чем 50% снижением первоначальной суммы баллов.

Безопасность препарата оценивалась по спонтанным жалобам и регистрируемым по шкале побочных эффектов UKU HЯ.

Кроме того, проводилось сравнение больных с ОКС по показателям частоты возникновения постинфарктных нозогенных депрессивных и тревожных расстройств.

При статистической обработке данных применяли пакет компьютерных программ Statistica.

Купирующий эффект

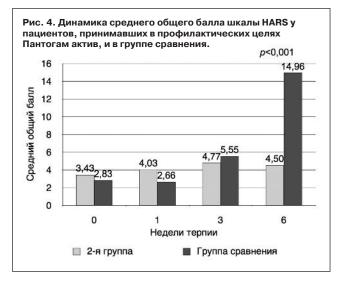
В ходе исследований были сформированы группы больных ГБ и с ОКС, сходные по основным социодемографическим, гендерным, возрастным и соматическим показателям [22, 23], что позволяет рассчитывать на репрезентативность полученных данных.

В табл. 1 представлены данные о частоте встречаемости психопатологических расстройств (по МКБ-10) у пациентов с ССЗ.

Как видно из приведенных результатов обследования, спектр психопатологических расстройств у больных с изученными ССЗ включает практически все так называемые пограничные психические расстройства, а также депрессивные синдромы.

Анализ анамнестических данных и психического состояния пациентов позволил установить, что длительность представленных психопатологических расстройств варьирует от 1 до 10 мес (средняя длительность актуального психопатологического состояния 1,9±1,2 мес).

Оценка патогенных факторов в изученных группах свидетельствует о связи болезненных состояний, составивших предмет исследования, с психотравми-



рующими ситуациями. Превалирует эмоционально неблагоприятное воздействие субъективно значимых психотравмирующих ситуаций, обусловленных течением актуального ССЗ (нозогения [27]), а также нестабильностью в сфере профессиональной трудовой деятельности или семейными неурядицами.

Терапия Пантогамом актив проводилась в интервале суточных доз от 0,6 г. Доза титровалась индивидуально до обычно эффективной. Средняя эффективная доза препарата в периоде интенсивной терапии составила 1,8 г/сут.

К моменту завершения исследования доля пациентов-респондеров по установленным в исследовании критериям (снижение баллов более 50% по психометрическим шкалам) составила 71% по шкале HARS и 64,5% по самоопроснику Спилбергера для больных с ОКС и 76,7 и 66,7% соответственно для пациентов с ГБ

Снижение среднего общего балла по шкале HARS отмечается у большинства пациентов уже к началу 2-й недели терапии и в дальнейшем происходит непрерывно, достигая статистически значимых различий от исходного уровня к концу 3-й недели терапии (p<0,001) и минимальных значений – к моменту окончанию срока терапии (рис. 1, 2).

При дифференцированной оценке изменений величины среднего балла по подшкалам тревоги и депрессии шкалы HARS отмечается аналогичная динамика (рис. 3).

Сходные данные о влиянии Пантогама актив на уровень ситуационной тревоги получен при оценке заполненного пациентами опросника Спилбергера. Согласно полученным результатам редукция ситуационной тревоги к моменту окончания терапии Пантогамом актив достигает 54% (p<0,001) у больных с ОКС и 51,2% (p<0,001) – у пациентов с ГБ, в то

время как уровень личностной, обусловленной конституциональными чертами тревоги практически не уменьшается.

Высокий уровень личностной тревоги у больных с ОКС и ГБ, зафиксированный в настоящем исследовании, по мнению ряда авторов, прямо коррелирует с наличием невротического конфликта при психосоматических заболеваниях [6, 33, 34, 37, 42, 43].

Детальный анализ выраженности изменений отдельных психопатологических синдромов, верифицируемых с помощью шкалы HARS и Спилбергера (гипотимия, тревога, астения, соматовегетативные расстройства, ухудшение памяти и концентрации внимания), позволяет выделить следующие характеристики спектра терапевтической активности Пантогама актив.

С конца 1-й недели терапии начинают нивелироваться трудности засыпания, кошмарные сновидения, психалгии и сенсопатии (конверсионные, соматоформные проявления, вегетативная лабильность).

Анксиолитическое действие препарата разворачивается к 3-й неделе терапии: снижаются раздражительность, выраженность ситуационно провоцированных страхов и тревожных опасений, направленных в будущее.

Значимая положительная динамика астенических расстройств, нарушений памяти и концентрации внимания регистрируется позже – к 6-й неделе лечения: постепенно уменьшаются проявления физической слабости, утомляемости, улучшаются память и концентрация внимания. При этом регистрируется мягкое активирующее действие препарата.

Клиническое значимое действие препарата Пантогам актив, установленное по критерию редукции исходных баллов шкалы HARS и самоопросника Спилбергера, подтверждается оценкой выраженности терапевтического действия по подшкалам CGI-I и CGI-S шкалы CGI

Согласно шкале ССІ к окончанию исследования «сильно выраженное (значительное) улучшение» отмечено у 9,7% больных с ОКС и у 16,7% с ГБ, «выраженное (существенное) улучшение» – у 65,6 и 66,7% пациентов соответственно.

Отчетливая редукция психопатологической симптоматики к моменту завершения исследования зарегистрирована у пациентов-респондеров (средний возраст 53,3±4,6 года) с астеническими (соматогенная астения, неврастения), тревожно-депрессивными и соматоформными расстройствами. Средняя продолжительность психопатологического расстройства среди пациентов-респондеров составила 4.6±1.1 мес.

Уменьшение выраженности тревожно-фобических, протекающих с паническими атаками, и длительных (свыше 6 мес) ипохондрических расстройств носит умеренный характер. Средняя продолжительность психопатологического расстройства среди пациентов-нонреспондеров (средний возраст 56,1±2,6 года) достигает 9,6±1,9 мес.

Таким образом, в ходе исследования установлен купирующий эффект Пантогама актив при лечении депрессивных, тревожных, невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств у больных ГБ и пациентов, перенесших ОКС.

Профилактический эффект

С целью изучения профилактического эффекта Пантогама актив для предупреждения развития нозогенных и/или постинфарктных депрессивных, тре-

вожных и соматоформных реакций поводилось сравнение пациентов с ОКС, получавших и не получавших Пантогам актив групп.

Профилактическая терапия Пантогамом актив проводилась в интервале суточных доз от 0,6 г. Максимальная доза препарата в периоде интенсивной терапии составила 1,2 г/сут.

В группе больных, получавших Пантогам актив, полностью завершили исследование все 30 пациентов, в то время как в группе сравнения только 24 (75%) пациента. Причиной преждевременного выбывания из исследования у всех больных (1 наблюдение – через 1 нед, 7 наблюдений – через 3 нед) послужило ухудшение психического состояния, требующее незамедлительного назначения антидепрессивной и/или анксиолитической психофармакотерапии. При этом у большинства оставшихся в исследовании пациентов (18 из 24) отмечалось нарастание выраженности психопатологической симптоматики.

Сравнение динамики выраженности тревоги и гипотимии по шкале HARS и самоопроснику Спилбергера представлены на рис. 4.

Из представленной диаграммы видно, что на фоне профилактического приема Пантогам актива у больных не отмечается статистически значимого изменения показателей по шкале HARS, в то время как в группе сравнения регистрируется достоверное увеличение среднего балла по HARS.

Сходные данные о влиянии Пантогама актив на уровень ситуационной тревоги получен при оценке заполненного пациентами опросника Спилбергера. Согласно полученным результатам редукция ситуационной тревоги к моменту окончания терапии Пантогамом актив достигает 24,5%, в то время как в группе сравнения выраженность тревоги возрастает в 2,3 раза.

Дополнительным указанием на наличие профилактического эффекта Пантогама актив является сравнение динамики и тяжести состояния больных по подшкалам CGI-I и CGI-S шкалы CGI.

У пациентов, принимавших в профилактических целях Пантогам актив, согласно шкале СGI-I к окончанию исследования сильно выраженное (значительное) улучшение отмечено у 2 (6,7%), незначительное улучшение – у 11 (36,7%) пациентов.

Сходные результаты получены при анализе динамики тяжести психопатологических расстройств по шкале CGI-S. На момент завершающей оценки исходный средний балл CGI-S (0) увеличился лишь до 0,1 за счет достижения пограничного уровня психопатологических расстройств у 3 больных. В группе сравнения соответствующий показатель увеличивался в среднем до 1,83 балла у 24 пациентов (из 32 больных), полностью завершивших исследование.

Таким образом, в ходе исследования установлен профилактический для развития депрессивных, тревожных, невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств эффект Пантогама актив (1200 мг/сут) у пациентов, перенесших ОКС.

Переносимость терапии Пантогамом актив

В целом переносимость Пантогама актив была хорошей. Связанных с препаратом НЯ, послуживших причиной преждевременного прекращения терапии, не отмечалось. Все больные полностью завершили 6-недельный курс лечения, что является существенным показателем безопасности препарата.

Установлен относительно благоприятный кардиологический профиль безопасности Пантогама актив. На момент окончания терапии у больных не зафиксировано появления жизнеопасных аритмий и/или внутрисердечных блокад. Не обнаружено влияния на показатели крови.

Спектр НЯ, зафиксированных на фоне приема Пантогама актива, представлен в табл. 2.

НЯ на фоне приема Пантогама актив фиксировались на начальных этапах терапии (в период наращивания дозы) – 1–3-я недели и имели транзиторный и/или дозозависимый характер.

Среди наиболее распространенных НЯ, отмеченных на фоне приема комплексной терапии кардиотропными препаратами и Пантогамом актив, отмечались тошнота и эпигастриалгии, головокружение, повышение АД, ранняя инсомния, раздражительность.

У пациентов с зафиксированной синусовой тахикардией (в диапазоне 90–110 уд/мин) ранее в анамнезе отмечались эпизоды тахиаритмии. Кроме того, возникновение тахикардии коррелировало с самостоятельным увеличением больными дозы блокаторов кальциевых каналов (вазоселективные дигидропиридиновые производные: нифедипин и др.), способных вызывать рефлекторную тахикардию в ответ на вазодилатацию. В пользу этого механизма развития тахикардии свидетельствует возникновение приступов тахикардии у пациентов из группы сравнения, а также то, что НЯ редуцировалось при корректировке дозы сердечно-сосудистых препаратов.

Наконец, анализ корреляций между сроками начала комбинированной терапии после ОКС и моментом регистрации НЯ свидетельствует о том, что кардиологические НЯ при приеме Пантогама актив наблюдались у пациентов с более ранним началом приема препарата (4–7-й дни после ОКС). У больных с более поздним началом приема Пантогама актив (7–10-й дни) НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы не отмечалось, что, возможно, частично объясняется большей стабилизацией соматического состояния и соматотропной терапии.

Отмена Пантогама актив не сопровождалась развитием признаков синдрома отмены (физический дискомфорт, головные и мышечные боли, раздражительность, нарушения сна, усиление тревоги).

Заключение

В результате проведенного исследования на гетерогенной по спектру депрессивных, тревожных и соматоформных расстройств выборке получены доказательства эффективности и безопасности как купирующей, так и профилактической терапии Пантогамом актив (в средней дозе 1,8 и 1,2 г/сут соответственно) у больных, перенесших ОКС и/или страдающих ГБ.

Литература

- 1. Абсеитова С.Р. Сравнительная эффективность различных вариантов психофармакотерапии у больных с острым инфарктом миокарда и невротическими тревожно-депрессивными расстройствами. Психические расстройства в общей медицине. 2009; 4: 26–30.
- 2. Александровский Ю.А. Психические расстройства в общемедицинской практике и их лечение. М., 2004.
- 3. Андрющенко А.В., Романов Д.В. Клинико-эпидемиологические аспекты проблемы пограничных психических и психосоматических расстройств в общей медицине (обзор литературы). Психические расстройства в общей медицине. 2010; 2: 23–42.
- 4. Бадалян ОЛ., Бурд СГ., Савенков АА. и др. Возможности применения пантогама в практике невролога. Фарматека: Психиатрия, неврология. 2006; 2: 52–6.
- 5. Белялов Ф.И. Значение психических факторов в клинике внутренних болезней. Психические расстройства в общей медицине. 2011; 2: 4–8.
- б. Бройтигам В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медици-

- на: Краткий учебник.М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999.
- 7. Васюк ЮА, Лебедев АВ, Довженко Т.В, Семиглазова МВ. Аффективные расстройства и инфаркт миокарда: клинико-функциональные взаимосвязи и возможности антидепрессивной терапии. Кардиология. 2009; 1: 25–9.
- 8. Воронина ТА, Серебенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы. Эксперимент. и клин. фармакол. 1998; 61 (4): 3–9.
- 9. Гіляров М.Ю. Аритмогенный эффект антипсихотических лекарственных средств. Социальная и клиническая психиатрия. 2002; 3: 65–71.
- 10. Головачева ТВ., Скворцов ВВ., Скворцов КЮ. К вопросу о безопасности применения антидепрессантов в кардиологической практике. Психические расстройства в общей медицине. 2008; 4: 23–8.
- 11.Джуга Н.П., Козловский В.Л. Исследование дифференцированного применения ноотропов (пантогама и глицина) при лечении иизофрении. Мат. XV съезда психиатров России. 9—12 ноября 2010
- 12.Довженко Т.В., Тарасова К.В., Краснов В.Н. и др. Эффективность терапии аффективных расстройств у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современная терапия психических расстройств. 2007; 4: 4–8.
- 13.Дума С.Н. Оценка клинической эффективности нейропротекторов, влияющих на систему гамма-аминомасляной кислоты, при лечении когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадий. Фарматека. 2010; 15: 96–100.
- 14. Кардиология. Национальное руководство. Под. ред. Ю.Н.Беленкова, Р.Г.Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007: 1141–70.
- 15. Катунина Е.А., Ованесова О.В. Применение препарата Пантогам актив в комплексной терапии дистонических гиперкинезов. Тез. докл. XVII Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». 2010; 130. 16. Ковалев Г.И., Старикова Н.А. Пантогам актив: механизм фармакологического действия. РМЖ. 2010; 21: 2–4.
- 17. Концевой В.А., Ротштейн В.Г., Богдан М.Н. и др. Пантогам в повседневной психиатрической практике. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2007; 12.
- 18. Копылов Ф.Ю. Психосоматические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний (гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
- 19. Корнетов НА, Лебедева Е.В. Депрессивные расстройства у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Психиатрия и психофармакотер. 2003; 5: 195–8.
- 20. Медведев В.Э., Албантова КА. Пантогам-актив при лечении невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств у больных кардиологического стационара. Психические расстройства в общей медицине. 2009; 2: 40–3.
- 21. Медведев В.Э., Епифанов А.В. Терапия невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств у пациентов с гипертонической болезнью препаратом Пантогам актив. Рос. психиатр. журн. 2011: 1; 55–61.
- 22. Медведев В.Э., Епифанов А.В., Зверев К.В. Профилактическая и купирующая терапия психопатологических расстройств у пациентов, перенесших острый коронарный синдром. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012; 3.
- 23. Медведев В.Э., Мартынов С.Е., Зверев К.В. и др. Психосоматические заболевания в кардиологии (типология и клинико-динамические характеристики). Психиатрия и психофармакотер. 2012: 1
- 24. Незнанов НГ. Влияние ишемической болезни сердца на проявления, течение и терапию психических заболеваний: Дисс. ... канд.мед. наук.Л., 1984.
- 25. Ноотропы в когнитивной неврологии детского возраста. Под ред.Л.М.Кузенковой. М., 2008.
- 26. Оганов РГ., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Предварительные результаты программы КОМПАС. Кардиология. 2004; 1: 48–55.
- 27. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Психо-кардиология. М, 2005.
- 28. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю. и др. Психосоматические реакции, коморбидные ишемической болезни сердца: психогенно провоцированные инфаркты и ишемии миокарда. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2004; 3: 1–7.
- 29. Сухотина Н.К. Пантогам как средство лечения пограничных нервно-психических расстройств. Медлайн экспресс. 2006; 4 (187): 44–5.
- 30. Сухотина Н.К., Крыжановская ИЛ., Коновалова В.В. и др. Опыт применения ноотропов при пограничных психических расстройствах у детей. Психиатрия и психофармакотер. 2004; б. 31. Сыркин АЛ., Новикова НА., Терехин СА. Острый коронарный синдром. М.: МИА, 2010.
- 32. Чазов ЕИ., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Программа Координата (Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрес-

сии в кардиологической практике у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца): результаты терапевтической части многоцентрового исследования. Тер. арх. 2006; 4: 38**–**43.

33. Alexander F. Psychosomatic medicine. It's principles and applications. New York, 1950.

34. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. Circulation. 1996;

35. Blumenthal JA, Lett HS, Babyak MA et al. Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. Lancet 2003; 362:

36. Boyle SH, Williams RB Mark DB et al. Hostility as a Predictor of Survival in Patients With Coronary Artery Disease. Psychosom Med 2004;

37. Consedine NS, Magai C, Chin S. Hostility and anxiety differentially predict cardiovascular disease in men and women. Sex Roles, Journal Research 2004; 50 (1/2): 63–75.

38. Czarny MJ, Arthurs E Coffie DF et al. Prevalence of antidepressant prescription or use in patients with acute coronary syndrome: a system-atic review.PLoS One 2011; 6 (11): e27671.

39. Eaker ED, Sullivan LM., Kelly-Hayes M et al. Anxiety and the predic-

tion of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: the Framingham Offspring Study. Psychosom Med 2005; 67 (5): 692–6. 40. Ferketich AK, Binkley PF. Psychological distress and Cardiovascular

disease: results from the 2002 National health interview survey. Eur Heart J 2005; Ž6: 1923–9.

41. Goodnick PJ, Jerry J, Parra F. Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. Expert Opin Pharmacother 2002; 3 (5): 479-98. 42. Lovallo WR, Gerin W. Psychophysiological reactivity: mechanisms and pathways to cardiovascular disease. Psychosom Med 2003; 65 (1):

43. Novack D Cameron O, Epel E et al. Psychosomatc medicine: the scientific foundation of the biopsychosocial model. Academic pychiatry

44. Schmid C, Grohmann R, Engel R et al. Cardiac Adverse Effects Associated with Psychotropic Drugs. Pharmacopsychiatry 2004; 1: 65-9. 45. Schulman JK, Muskin PhR, Shapiro PA. Psychiatry and Cardiovascular Disease. Focus 2005; 3: 208–24.

46. Wiebe M, Fuchs SC, Moreira LB et al. Absence of association between depression and hypertension: results of a prospectively designed population-based study. J Hum Hypertens 2006; 20 (6): 434–9.

Новые неинвазивные методы оценки атеросклеротического ремоделирования коронарных артерий

П.А.Лебедев¹, Е.П.Лебедева¹, Л.И.Калакутский², А.А.Федотов²

ГОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ;

²ГОУ ВПО Самарский государственный аэрокосмический университет Минздравсоцразвития РФ

Резюме. Цель исследования – оценить информативность метода поток-зависимой вазодилатации периферических артерий и метода оценки кардиопульмонального барорефлекса (КПБР) в определении степени коронарного стеноза у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца.

Материалы и методы. В исследование были включены 30 пациентов с хроническими формами ИБС, которые по данным КАГ были разделены на группы: 1-я группа – 10 пациентов с интактными коронарными артериями, 2-я группа – 20 пациентов с суммарным индексом коронарных стенозов от 3 до 21 баллов. У всех обследуемых проводилась одновременная запись электрокардиограммы и пальцевой фотоплетизмограммы в горизонтальном положении в течение 5 мин при спонтанном дыхании, а затем 5 мин при контролируемом дыхании, с последующим анализом вариабельности сердечного и пульсового ритмов (ВПР и ВСР). Всем пациентам был определен показатель функции эндотелия (ПФЭ) в тесте с ишемией верхней конечности методом пальцевой компьютерной ФПГ по оригинальной авторской методике.

Результаты. На основе одновременного анализа ВПР и ВСР нами предложены показатели для оценки степени коронарного стеноза, которые обнаружили зависимость средней силы с ПФЭ, что свидетельствует о сниженной эндотелий-зависимой и рефлексогенной реактивности артерий у пациентов с ИБС.

Заключение. Показано, что определение ПФЭ и оценка активности КПБР посредством одновременной регистрация сердечного и пульсового ритмов в ходе пробы с контролируемым дыханием позволяют использовать данные методы для оценки стенозирующего атеросклеротического ремоделирования коронарных артерий.

Ключевые слова: атеросклеротическое ремоделирование коронарных артерий, контролируемая частота дыхания, вариабельность сердечного ритма, вариабельность пульсового ритма, кардиопульмональный барорефлекс, показатель функции эндотелия.

New noninvasive methods of atherosclerotic coronary artery remodeling assessment

P.A.Lebedev¹, E.P.Lebedeva¹, L.I.Kalakutsky², A.A.Fedotov²

Samara State Medical University, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation;

²Samara State Aerospace University, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

Summary. The purpose of study – to assess the value of flow-mediated peripheral arteries vasodilatation method and the method of cardiopulmonary baroreflex (CPBR) assessment in determining the degree of coronary artery stenosis in patients with chronic coronary artery disease.

Materials and methods. The study included 30 patients with chronic forms of coronary artery disease, divided into two groups according to coronary angiography data: I gr. -10 patients with intact coronary arteries, II gr. -20 patients with coronary artery stenosis summary index from 3 to 21. All patients were examined by simultaneous recording of electrocardiogram (ECG) and digital arterial pulse in a supine position. First record was undertaken during 5 minutes spontaneous breathing, second record followed by 5 minutes under controlled breathing, with subsequent analysis of heart and pulse rate variability. Also, for all patients we performed digital computerized photoplethysmography for original peripherial arteries vasodilation endothelial function index (EFI).

Results. We generated two coefficients on the base of simultaneous heart and pulse rhytm variability analyses, correlated significantly with EFI, depicting the depression of both endothelial and baroreflex peripheral arteries reactivity in patients with coronary artery disease.

Conclusion. We proved the value of EFI and CPBR activity, assessed by simultaneous recording of heart and pulse rhythm in the controlled respiratory rate test with subsequent spectral analysis as tools for coronary artery atherosclerotic remodeling assessment.

Key words: atherosclerotic coronary artery remodeling, controlled respiratory rate, heart rate variability, pulse rate variability, cardiopulmonary baroreflex.

Сведения об авторах

г шемическая болезнь сердца (ИБС), основной причиной которой является атеросклероз коронарных артерий (КА), характеризуется развитием процессов, прежде всего сосудистого ремоделирования, под которым понимают нарушение структуры и функции не только КА, но и артерий большого круга кровообращения [1, 2]. Атеросклероз - системный процесс, сопровождаемый эндотелиальной дисфункцией как на уровне КА, так и периферических артерий [3]. Эта особенность дает возможность, определяя реактивность периферических артерий, обусловленную эндотелием, судить о вазорегулирующей функции эндотелия КА. Для оценки вазорегулирующей функции эндотелия наибольшее распространение получил метод определения поток-зависимой вазодилатации с ультразвуковым контролем динамики диаметра плечевой артерии (тест D.Celermajer, 1992). С целью оптимизации практического применения нами предложена и обоснована модификация этого теста с определением показателя функции эндотелия (ПФЭ) методом пальцевой фотоплетизмографии (ФПГ) [4].

С другой стороны, процессы сосудистого ремоделирования, ответственные за ишемию миокарда, как и сама ишемия, способны приводить к нарушению функционирования механизмов барорецепторной регуляции с зон низкого давления - кардиопульмонального барорефлекса (КПБР), который участвует в механизме долговременной регуляции кровообращения, ингибирует симпатическую активность, влияя на сосудистый тонус и объем циркулирующей крови [5]. Кардиопульмональные механо- и хеморецепторы находятся в верхней и нижней полых венах, предсердиях, желудочках, КА и легочных артериях и венах [6]. Механорецепторы, расположенные в предсердиях и желудочках, чувствительны к незначительным изменениям объема наполнения камер сердца. Афферентные импульсы с этих рецепторов через ядро солитарного тракта вызывают снижение симпатических влияний на сосудистый тонус в ответ на увеличение наполнения левых отделов сердца на выдохе [5, 7–11]. Хеморецепторам придается большое значение в возникновении брадикардии и гипотензии в условиях острой и хронической ишемии миокарда – так называемый рефлекс Bezold-Jarisch [5, 8, 9, 11].

Не вызывает сомнения большое значение вегетативной нервной системы в регуляции коронарного кровообращения и метаболических процессов в

миокарде, что при определенных условиях может привести к развитию ишемии миокарда [12, 13]. В настоящее время анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) признан наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма [14, 15]. Имеются данные об обратных соотношениях параметров ВСР и степени стеноза коронарных сосудов, обусловленных увеличением гуморальной симпатической активности и сниженными парасимпатическими рефлекторными влияниями на синусовый узел. В то же время существуют предпосылки того, что определение вариабельности пульсового ритма (ВПР) даст возможность исследовать влияние различных механизмов регуляции не только на синусовый узел, но и на периферический сосудистый тонус [16]. Для оценки рефлекторных влияний КПБР на сердечный ритм и периферический сосудистый тонус мы впервые использовали метод одновременной регистрации пульсового и сердечного ритмов, с последующим анализом их вариабельности. В этой работе мы реализуем идею построения диагностического алгоритма ИБС на основе комплексного изучения барорефлекторной и эндотелиальной функции периферических артерий.

Цель исследования – оценить информативность модифицированного метода определения поток-зависимой вазодилатации периферических артерий и метода оценки КПБР в определении степени коронарного стеноза у пациентов с хроническими формами ИБС.

Материалы и методы

В исследование были включены 30 пациентов (22 мужчины и 8 женщин) с хроническими формами ИБС. Всем пациентам была проведена коронарография (КАГ), показания к которой определялись на основании рекомендаций Информационно-методического комитета АСС/АНА (Американского Кардиологического Колледжа и Американской Ассоциации Сердца). Для оценки степени атеросклеротического ремоделирования КА был рассчитан суммарный индекс стенозов (G.Gensini, 1978 г.) на основании данных КАГ. Суммировали степени максимального стеноза (от 0 до 100%) 15 основных сегментов КА (рекомендации Американской ассоциации сердца, 1975 г.): ствол левой артерии, проксимальные, средние и дистальные сегменты трех магистральных артерий (правая артерия, передняя межжелудочковая ветвь и огибающая ветвь), септальные, первая и вторая диагональные ветви передней нисходящей артерии, артерии тупого края, заднебоковая и задненисходящая артерии. Оценке 0 баллов соответствовало сужение просвета 0% от диаметра, 1 балл – до 49%, 2 балла – на 50-74%, 3 балла - на 75-99% и 4 балла соответствовали окклюзии КА. Сумма баллов, полученная при оценке поражения коронарного русла, представляла коронарный индекс стенозов для каждого больного. Все пациенты по данным КАГ были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 10 пациентов без коронарного стеноза, т.е. суммарный индекс стенозов у которых был равен 0 баллов; во 2-ю группу – 20 пациентов с суммарным индексом коронарных стенозов от 3 до 21 балла. Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1. Все испытуемые дали добровольное согласие на включение их в исследование.

Критерии исключения из исследования: сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность выше IIA стадии и II функционального класса, несинусовый ритм и частая экстрасистолия.

Исследование проводили в тихой комнате при температуре 22°С. Записи у всех испытуемых выполняли в период с 10.00 до 12.00 ч, натощак, после 10-минутного отдыха в положении лежа обследуемого. Все лекарственные препараты отменялись за 12 ч до обследования.

Регистрацию биосигналов проводили с помощью пульсоксиметра «ЭЛОКС-01» и монитора пациента «КОРОС-300» с последующей обработкой данных на компьютере. Сердечный ритм регистрировался посредством записи электрокардиограммы (ЭКГ) (І стандартное отведение), которая осуществлялась синхронно с записью пальцевой ФПГ в течение 5 мин при спонтанном дыхании. Следующую запись производили на протяжении 5 мин при контролируемом дыхании. Вдох и выдох осуществлялись по световому сигналу электронного метронома, запрограммированного на частоту 6 дыханий в минуту.

Были проанализированы 5-минутные фрагменты записи сигналов ЭКГ и фотоплетизмограмм, не содержащие помех и экстрасистол.

В последующем в среде Matlab полученные ритмои пульсограммы обрабатывали с целью построения соответствующих спектрограмм и расчетов основных спектральных показателей ВСР. Анализ спектральных показателей ВСР производили с учетом рекомендаций рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества по кардиостимуляции и электрофизиологии (1996 г.) [14]. При анализе ВПР был применен аналогичный способ. Определяли следующие показатели: высокочастотный компонент (НF), низкочастотный компонент (LF), соотношение LF/HF. Мощность колебаний межсистолических и межпульсовых интервалов рассчитывали как площадь под кривой спектра в соответствующих диапазонах частот. Также вычисляли нормализованные показатели частотных компонентов НГ и LF (HFn, %; LFn, %) для нивелирования влияния на них общей мощности.

Для оценки степени коронарного стеноза и, косвенно, процессов атеросклеротического ремоделирования КА на основе анализа ВПР и ВСР во время проведения пробы с контролируемым дыханием нами предложены следующие показатели:

$$k_1 = (PSD_{0,1 \text{ Tr}_t}^{PP} / TP^{PP} - PSD_{0,1 \text{ Tr}_t}^{RR} / TP^{RR}) \times 100\%$$

$$k_2 = PSD_{0,1 \text{ II}_4}^{PP} - PSD_{0,1 \text{ II}_4}^{RR} / PSD_{0,1 \text{ II}_4}^{PP} \times 100\%,$$

 $PSD_{0,1\, \Pi_1}^{PP}$ – величина спектральной плотности мощности временной последовательности межпульсовых интервалов на частоте 0,1 Гц;

 ${\rm PSD}_{0,1\,{
m In}_1}^{
m RR}$ – величина спектральной плотности мощности временной последовательности R–R-интервалов на частоте 0,1 Гц;

ТРРР - общая спектральная мощность временной последовательности межпульсовых интервалов;

TPRR - общая спектральная мощность временной последовательности R-R-интервалов.

Далее для показателей k_1 и k_2 нами были определены значения чувствительности и специфичности.

В качестве метода «золотого стандарта» мы использовали результаты, полученные в ходе проведения КАГ у обследуемых.

В качестве классификатора, относящего обследуемого к 1-й (отсутствие стеноза) или 2-й группе (наличие стеноза) был использован простой пороговый уровень. На основе полученных данных в качестве такого порога для диагностических показателей k, и к, было выбрано значение, равное нулю. Таким образом, если значение показателя k, или k, превышали пороговый уровень, то обследуемого относили к 1-й группе, если нет – ко 2-й.

Также у всех пациентов определялся ПФЭ с помощью компьютерного фотоплетизмографа «Элдар» в ходе пробы с реактивной гиперемией по оригинальной методике П.А.Лебедева и соавт. [4]. Запись ФПГ проводили в положении лежа с указательного пальца правой руки, после 5-минутного отдыха, непрерывно в течение 2 мин. Для обработки выбирали пять одинаковых, следующих друг за другом комплексов. Контур ФПГ формируется слиянием прямой и отраженной пульсовых волн. Основные параметры ФПГ представлены на рис. 1. Реактивная гиперемия создавалась путем окклюзии плечевой артерии. Манжету накладывали на уровне верхней трети плеча, и в ней создавалось давление выше систолического на 30 мм рт. ст. Давление сохранялось в течение 5 мин и затем быстро стравливалось. ФПГ записывали исходно, затем на той же конечности проводили пробу с реактивной гиперемией с непрерывной записью постоклюзионного кровотока в течение 3 мин. Параметры оценивались на 3-й минуте постокклюзионного кровотока. ПФЭ характеризует величину снижения индекса отражения на 3-й минуте (ИО 3 мин), по сравнению с исходным значением (ИО исх), выраженную в процентах:

$$\Pi\Phi\Theta = [(ИО исх - ИО 3 мин)/ ИО исх] \times 100\%$$

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6.0 for Windows. Для оценки достоверности средних показателей в сравниваемых группах применяли непараметрический критерий U Манна-Уитни. Данные были представлены в виде M±SD. Различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты исследования

При анализе спектральных показателей ВПР и ВСР, взятых изолированно, как при спонтанном, так и при контролируемом дыхании нами не было выявлено достоверных отличий пациентов 1-й и 2-й групп (табл. 2).

В ходе пробы с контролируемым дыханием нами

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов					
Показатели	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=20)			
Средний возраст, лет	54±6,78	56,38±8,33			
Мужчины/женщины	3/7	5/15			
Стенокардия напряжения стабильная II–III функциональго класса	3	17			
Эпизоды безболевой ишемии	4	3			
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	3	0			
Инфаркт миокарда в анамнезе	2	10			
Инсульт в анамнезе	0	3			
Артериальная гипертензия 2–3-й	6	17			

получены типичные ритмограммы и спектрограммы пациентов 1-й группы с интактными КА (рис. 2) и пациентов 2-й группы со стенозирующим коронаросклерозом (рис. 3). У всех пациентов регистрировался пик спектральной мощности на частоте 0,1 Гц, что соответствует частоте 6 дыханий в минуту. При этом у обследуемых со значительной степенью поражения КА, максимум спектральной плотности мощности на частоте 0,1 Гц менее выражен по сравнению с обследуемыми без гемодинамически значимого стеноза.

степени

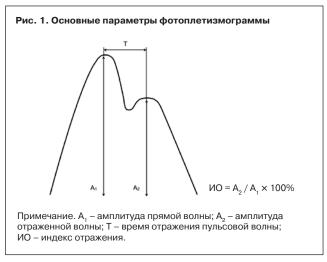
Для пациентов обеих групп нами были рассчитаны показатели разностной ВПР и ВСР (коэффициенты k₁ и k₂) по формулам, представленным выше. На рис. 4 приведены графики (Box-and-Whisker plot), на которых указаны медиана, 75 и 25% перцентили, максимальные и минимальные значения) для коэффициентов k₁ и k₂ соответственно, определенных у 2 групп обследуемых. Средние значения показателя k, и k, для 1-й группы (1,44±1,65; 13,74±13,07); для 2-й группы (-2,08±1,8; -21,22±27,36). Полученные данные свидетельствуют о существенных и значимых различиях (p<0,05) в значениях показателей k_1 и k_2 для двух групп людей – без стеноза (1-я группа) и с гемодинамически значимым стенозом (2-я группа). При этом значения показателя k_2 имеют больший интерквантильный размах, чем значения показателя k, для обеих групп обследуемых.

Для полученных показателей нами были рассчитаны значения чувствительности и специфичности (табл. 3). Таким образом, диагностический показатель \mathbf{k}_2 имеет более высокую чувствительность и специфичность чем показатель \mathbf{k}_1 .

Можно предположить, что хроническая ишемия миокарда вызывает дезактивацию КПБР путем уменьшения чувствительности хемо- и барорецепторов в миокарде левого желудочка. В результате утрачивается способность к модулированию периферического сосудистого тонуса в зависимости от величины наполнения левых камер сердца, что приводит к исчезновению различий в спектре межсистолических и пульсовых интервалов на частоте 0,1 Гц.

Для оценки степени эндотелиальной дисфункции всем пациентам был проведен тест с ишемией верхней конечности, по результатам которого для каждого пациента был рассчитан ПФЭ. В 1-й группе его среднее значение составило $10,75\pm0,7\%$; во 2-й группе $6,19\pm1,10\%$ (достоверность различий между группами p<0,05). Нами получена корреляция ПФЭ с коронарным индексом стеноза (r=-0,67,p<0,02), а также с показателями k_1 (r=0,47,p<0,02) и показателем k_2 (r=0,49,p<0,02).

Таким образом, ПФЭ обнаруживает значительную



обратную корреляцию со степенью коронарного стеноза, свидетельствуя о выраженности атеросклеротического процесса в КА.

Обсуждение результатов

В настоящее время тестирование КПБР проводят путем создания разрежения на нижние конечности в виде ступенчатой декомпрессии, тем самым искусственно модулируя венозный приток к сердцу [6, 17–21]. Рефлекс оценивают по вазомоторной реакции в предплечье (методом венозной окклюзионной плетизмографии).

Нами предлагается проба с контролируемым дыханием, которая позволяет умеренно модулировать венозный приток к левым камерам сердца, создавая условия для активации КПБР. В норме на вдохе создается отрицательное внутригрудное давление (-3–4 мм рт. ст.), увеличивается кровенаполнение правых отделов сердца, а на выдохе – левых. Изменение активности механорецепторов в соответствии с фазами дыхания приводит к закономерным колебаниям тонуса периферических сосудов. Кроме того, хорошо известно влияние дыхания на синусовый ритм, проявляющееся в удлинении кардиоитервала на выдохе и укорочении – на вдохе (дыхательная аритмия) [15].

В предыдущих наших работах было показано, что проба с контролируемым дыханием приводит к таким же изменениям спектра R-R и межпульсовых интервалов, что и проба с циклическим пассивным подъемом нижних конечностей и, следовательно может иметь самостоятельное значение в оценке КПБР. Активация на выдохе механорецепторов КПБР, находящихся в левых отделах сердца, приводит к уменьшению симпатических влияний на периферическую сосудистую резистентность, что проявляется в снижении тонуса сосудов. Эти изменения в периферическом сосудистом тонусе в зависимости от фаз дыхания оценивались нами посредством регистрации фотоплетизмограммы с последующим анализом ВПР. Таким образом, тонус периферических сосудов сохраняет возможность к изменениям в зависимости от фаз дыхания при условии наличия интактных кардиопульмональных рецепторов в левом предсердии и левом желудочке.

В условиях хронической ишемии миокарда, выраженность которой в значительной степени определяется суммарной степенью стенозирования крупных КА, происходят изменения в механизмах функционирования КПБР. Длительное воздействие на хеморецепторы КПБР специфических эндогенных суб-

Таблица 2. Спектральные показатели ВПР и ВСР у пациентов 1 и 2-й групп при спонтанном и контролируемом дыхании Спонтанное дыхание Контролируемое дыхание (6 в минуту) Спектральные показатели 1-я группа (n=10) 2-я группа (n=20) 1-я группа (n=10) 2-я группа (n=20) TPrr, мс²/Гц 2165,42±1217,16 1963,81±1583,24 2960,82±1252,72 2359,79±1642,49 ТРрр, мс²/Гц 2235,28±1269,41 2133,28±1580,19 3361,5±1346,84 2447,99±1632,16 LFrr, % 49,74±12,34 53.3±15.65 68,3±19,72 68,93±14,11 LFpp, % 50,72±14,52 45,08±10,51 61,64±18,82 63,95±14,99 HFrr, % 47,34±15,32 51,35±11,04 32,58±18,99 31,38±13,79 HFpp, % 49,82±14,23 55,83±9,52 39,22±17,9 36,45±14,41 LF/HFrr 1,54±0,88 1,08±0,61 3,06±1,83 3,33±3,13 LF/HFpp 1,32±0,71 0,87±0,47 2,28±1,83 2,57±2,54

Примечание. ТР – общая спектральная мощность в мс²/Гц; LF – отношение мощности низкочастотного спектра к общей спектральной мощности с учетом вычета очень низкочастотного спектра в %; HF – отношение мощности высокочастотного спектра к общей спектральной мощности с учетом вычета очень низкочастотного спектра в %; LF/HF – отношение низкочастотной мощности спектра к высокочастотной; rr – показатели получены в ходе анализа BCP; pp – показатели получены в ходе анализа BПР

Таблица 3. Чувствительность и специфичность диагностических показателей $\mathbf{k_1}$ и $\mathbf{k_2}$					
Диагностический показатель	Чувствительность S⁺, %	Специфичность S ⁻ , %			
k ₁	67	73			
k_2	70	80			

станций, высвобождаемых в условиях недостаточного кровоснабжения миокарда, по всей видимости, способно изменять чувствительность механорецепторов, реагирующих на дыхательно-опосредованные колебания притока крови к сердцу. Данные выводы подтверждаются нами при обследовании пациентов со значительной степенью поражения КА, у которых максимум спектральной плотности мощности на частоте 0,1 Гц менее выражен по сравнению с обследуемыми без гемодинамически значимого стеноза.

В ходе проведенного нами исследования были предложены показатели k₁ и k₂, которые отражают различие величин спектральной плотности мощности временной последовательности межсистолических и межпульсовых интервалов на частоте 0,1 Гц. Данные показатели свидетельствуют о том, что у пациентов без коронарного стеноза на частоте 0,1 Гц величина спектральной плотности мощности временной последовательности межпульсовых интервалов больше, чем межсистолических. Это можно объяснить наличием у них интактных рецепторов КПБР. Для пациентов с различной степенью коронарного стеноза, напротив, характерно преобладание спектральной плотности мощности временной последовательности межсистолических интервалов над межпульсовыми, что говорит о снижении чувствительности рецепторов КПБР в условиях хронической ишемии миокарда. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению колебаний периферической сосудистой резистентности в соответствии с фазами дыха-

Таким образом, оба предложенных показателя могут быть использованы для оценки атеросклеротического ремоделирования КА, но в связи с большими значениями чувствительности и специфичности предпочтителен коэффициент k2.

По всей видимости, из всех причин, нарушающих кровоснабжение миокарда, именно атеросклеротическое ремоделирование КА характеризуется развитием наиболее выраженных ишемических изменений, способных приводить к нарушению функционирования КПБР.

В качестве метода исследования поток-зависимой вазодилатации, характеризующей функцию эндотелия периферических артерий, мы предложили ис-

пользовать пальцевую компьютеризированную ФПГ [4]. Хорошо известно, что возобновление кровотока в конечности через 3 мин после снятия окклюзии сопровождается увеличением региональной объемной и линейной скорости кровотока. Ранее нами было показано, что на ФПГ в то же время происходит увеличение времени отражения Т и снижение относительной амплитуды отраженной волны, в том числе и на противоположной окклюзии конечности, что свидетельствует о системном снижении артериального сосудистого тонуса. Для пациентов с атеросклеротическим ремоделированием КА характерно наличие эндотелиальной дисфункции, что проявляется снижением вазодилатации или патологической вазоконстрикцией в том числе и на уровне периферических артерий. Полученные данные находятся в русле концепции системности эндотелиальной дисфункции, свидетельствуя о том, что ПФЭ в предлагаемой нами модификации теста с ишемией верхней конечности информативен в оценке выраженности коронарного атеросклероза. В свою очередь, предложенные нами показатели k₁ и k₂ обнаружили зависимость средней силы с ПФЭ, что свидетельствует о вовлеченности как сосудистого, так и барорецепторного звена в процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с ИБС.

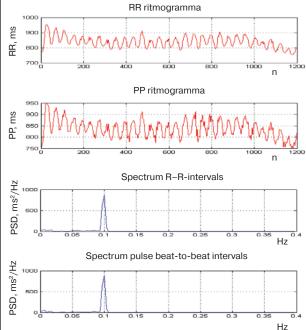
Заключение

На основании результатов проведенного исследования можно сделать заключение о том, что определение ПФЭ и оценка активности КПБР посредством одновременной регистрации сердечного и пульсового ритмов в ходе пробы с контролируемым дыханием позволяют использовать данные методы для оценки стенозирующего атеросклеротического ремоделирования КА.

Изменения КРБР у пациентов с хроническими формами ИБС свидетельствуют о нарушении механизма торможения симпатической активности в условиях недостаточного кровоснабжения миокарда.

Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение влияния процессов сердечнососудистого ремоделирования на отдельные звенья дуги КПБР.

Рис. 2. Результаты обследования пациента 1-й группы 49 лет с интактными КА в ходе пробы с контролируемым дыханием. Сверху вниз: ритмограмма длительностей R-R-интервалов от времени, ритмограмма длительностей межпульсовых интервалов от времени, спектральная плотность мощности выборки R-R-интервалов, спектральная плотность мощности выборки межпульсовых интервалов.



Примечание. Здесь и в рис. 2. RR ritmogramma – кардиоинтервалограмма; PP ritmogramma – пульсограмма; RR – продолжительность межсистолических интервалов в мс; PP – продолжительность межпульсовых интервалов в мс; n – порядковый номер межсистолических и межпульсовых интервалов; Spectrum R–R-intervals – спектральный анализ кардиоинтервалограмм; Spectrum pulse beat-to-beat intervals – спектральный анализ пульсограмм; PSD – мощность спектра в мс²/Гц; Hz – частота периодических колебаний, выраженная в Гц.

Литература

1.Аронов Д.М.Лечение и профилактика атеросклероза.М.: Триада-Х 2000

2. Чазов Е.И.К вопросу об атеротромботической болезни. Кардиология. 2001; 4: 4–11.

3. Кардиология: национальное руководство. Под ред. Ю.Н.Беленкова, Р.Г.Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

4.Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия.Под ред. ПАЛебедева Самара: Офорт, 2010; с. 16–34.

5. Joseph L et al. Hypertension primer: the essentials of high blood pressure: basic science, population science, and clinical management. Lippincott Williams & Wilkins 2009.

6. Robertson D. Primer on the autonomic nervous system. Acad Press 2004; p.147–53.

7. Aviado DM, Schmidt CF. Cardiovascular and respiratory reflexes from the left side of the heart. Am J Physiol 1959; 196: 726.

8. Rhoades R, Bell DR. Medical physiology: principles for clinical medicine. Lippincott Williams & Wilkins 2009; p. 309–11.

9. Cacioppo JT, Tassinary LG, Berntson GG. Handbook of psychophysiology. Cambridge University Press 2000: b. 233–5.

logy. Cambridge University Press 2000; p. 233–5.

10. Richardson DR, Randall DC, Speck DF. Cardiopulmonary system.
Hayos Bayton Press 1008: p. 213–7.

Hayes Barton Press 1998; p. 213–7. 11. Indu Khurana. Textbook of Medical Physiology. Elsevier India, 2006; p. 355–8

р.355–8. 12. Михайлов В.М. Вариабельность сердечного ритма: опыт практического применения метода. Иваново: изд-во Ивановской

государственной медицинской академии, 2002. 13. Зорин А.В., Ноева Е.А., Хаспекова Н.Б. и др. Нарушение вегетативной регуляции при ишемии миокарда. Тер. арх. 1999; 9: 57–61. 14. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation 1996; 93 (5): 1043.

15. Земцовский ЭВ, Тихоненко ВМ, Реева С.В., Демидова ММ. Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы. СПб.: Инкарт, 2004; с. 43

Рис. 3. Результаты обследования пациента 2-й группы 55 лет с суммарным коронарным индексом стенозов, равным 13 баллам в ходе пробы с контролируемым дыханием.

Сверху вниз: ритмограмма длительностей R-R-интервалов от времени, ритмограмма длительностей межпульсовых интервалов от времени, спектральная плотность мощности выборки R-R интервалов, спектральная плотность мощности выборки межпульсовых интервалов.

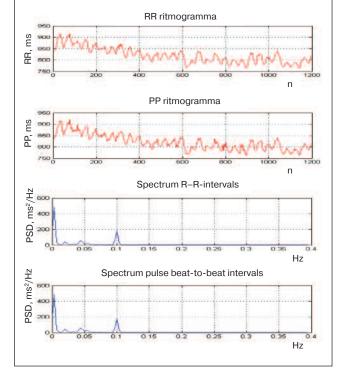
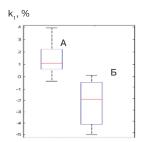
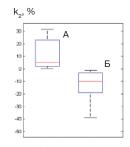


Рис. 4. График (Box-and-Whiskerplot) для коэффициента \mathbf{k}_1 (верхний) и \mathbf{k}_2 (нижний) пациентов 1-й группы (A) и 2-й группы (Б).





Примечание. По оси ординат – значения коэффициентов ${\bf k}_1$ и ${\bf k}_2$, %; по оси абсцисс – значения суммарного индекса коронарных стенозов. Горизонтальная линия соответствует тем значениям коэффициентов ${\bf k}_1$ и ${\bf k}_2$, которые являются медианой. Верхняя и нижняя границы прямоугольника соответствуют соответственно 75-му и 25-му процентилям.

16. Гуржин СГ, Калакутский Л.И., Федотов АА. Методика оценки эластических свойств сосудов на основе анализа вариабельности сердечного ритма. Биомедицинская радиоэлектроника. 2010; 8: 54.

17. Oparil S, Weber MA. Hypertension: a companion to Brenner and Rector's the kidney. Elsevier Health Sciences 2005. 18. Hainsworth R, Linden RJ. International Union of Physiological Scien-

18. Hainsworth R, Linden RJ. International Union of Physiological Sciences. Commission on Cardiovascular Physiology. Cardiac receptors: report of a symposium sponsored by the Commission on Cardiovascular Physiology of the International Union of Physiological Sciences, held in the University of Leeds, 14–17 September 1976 CUP Archive 1979; 437–45.

19. Mann DL. Heart failure: a companion to Braunwald's Heart disease. Elsevier Health Sciences 2004; 436: 260–2.

20. Appenzeller O, Vinken PJ, Bruyn GW. The autonomic nervous system Elsevier Health Sciences 1999; 74: 283–92.

21. Зверев О.Г. и др. Барорефлекторная регуляция кровообращения в условиях диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью с различными типами гипертрофии левого желудочка. Вестн. аритмол. 2001; 21: 51.

Артериальная жесткость – новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний

В.А.Корнева¹, В.В.Отмахов², М.А.Дружилов², Т.Ю.Кузнецова¹ ГОУ ВПО Петрозаводский государственный университет Минздравсоцразвития РФ ²Медико-санитарная часть УФСБ России по Республике Карелия.

Резюме. Существующие шкалы оценки сердечно-сосудистого риска (Фремингемская, SCORE, PROCAM, и т.д.) недостаточно полно его предсказывают. В связи с этим ведется поиск новых, наиболее объективных маркеров риска, одним из которых является артериальная ригидность. Была проведена оценка влияния основных факторов риска на показатели жесткости сосудистой стенки у 48 пациентов (30 мужчин и 18 женщин) в возрасте 28–49 лет (средний возраст 33,1±14,3 года), не страдающих артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Все пациенты по шкале SCORE относились к группе низкого риска. Установлено, что у пациентов молодого и среднего возраста с нормальным уровнем артериального давления (АД) на показатели сосудистой жесткости (время распространения пульсовой волны, максимальная скорость нарастания АД, индекс артериальной жесткости, аугментационный индекс, амбулаторный индекс ригидности) оказывают влияние пол, курение и абдоминальное ожирение. Отягощенная наследственность, умеренная гиперхолестеринемия достоверного влияния не оказывают.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы риска, жесткость сосудистой стенки.

Arterial stiffness - a new marker of cardiovascular disease

V.A.Korneva¹, V.V.Otmahov², M.A.Druzhilov², T.Y.Kuznetsova¹

State Educational Institution Higher Professional Education. Petrozavodsk State University of Ministry of Health of Russian Federation; ²Mediko-care part of the Russian Federal Security Service of the Republic of Karelia.

Summary. The current cardiovascular risk estimation scales (Framingham, SCORE, PROCAM, etc.) not fully predict it. In this regard, the search for new, more objective markers of risk, one of which is arterial stiffness is conducted. The estimation of major risk factors impact on vascular stiffness in 48 patients (30 men and 18 women) aged 28–49 years (mean age 33,1±14,3 years) not suffering from hypertension and coronary heart disease. All patients were scored «low-risk» on the SCORE scale. It is found that in young and middle age patients with normal blood pressure (BP) gender, smoking, and abdominal obesity impact on the vascular stiffness parameters (pulse wave propagation time, the maximum rate of rise in blood pressure, arterial stiffness index, augmentation index, outpatient index of stiffness). Tainted hereditary and moderate hypercholesterolemia do not have a significant effect. **Key words:** hypertension, risk factors, vascular wall stiffness.

Сведения об авторах

Корнева Виктория Алексеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии медицинского фак. ГОУ ВПО ПГУ Минздравсоцразвития РФ. E-mail: vikkorneva@mail.ru

Отмахов Владимир Вячеславович — врач функциональной диагностики диагностического отд-ния медико-санитарной части УФСБ России по Республике Карелия. E-mail: vv-otmahov@yandex.ru

Дружилов Марк Андреевич – врач-кардиолог медико-санитарной части УФСБ России по Республике Карелия. E-mail: drmark1982@mail.ru

Кузнецова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, доц, зав. каф. факультетской терапии медицинского фак. ГОУ ВПО ПГУ Минздравсоцразвития РФ. E-mail: eme@karelia.ru

звестно, что существующие для оценки сердечно-сосудистого риска шкалы (Фремингемская, SCORE, PROCAM, и т.д.) недостаточно полно его предсказывают. В связи с этим ведется поиск новых, наиболее объективных маркеров риска, одним из которых является артериальная ригидность [1].

Общепризнано, что прогноз у больных артериальной гипертензией (АГ) определяется суммарным риском, в котором повышенный уровень артериального давления (АД) является наиболее важной, но не единственной составляющей [2].

Достижение целевого АД у максимально большего числа больных АГ лишь частично решает задачу эффективного лечения АГ и профилактики ее осложнений [16]. Принципиально важно для эффективности лечения и профилактики АГ воздействие не только

на повышенный уровень АД, но и на другие прогностически значимые факторы риска (ФР) – дислипидемию, курение, повышенную артериальную ригидность и др. [4].

Наличие повышенной артериальной ригидности у больных АГ с достигнутым целевым уровнем АД – важный независимый фактор кардиоваскулярного риска. Нормализация артериальной ригидности у больных АГ – дополнительный важный критерий эффективности терапии [15]. Одно из перспективных направлений научных исследований на сегодняшний день – изучение возможности коррекции повышенной артериальной жесткости у лиц без АГ, но с высоким риском ее развития [21]. Это связано с тем, что изменение параметров жесткости сосудистой стенки нередко предшествует клинической манифестации АГ и имеет прогностическое значение в

Клиническая характеристика и данные инструментальных и лабораторных исследований в обследованной группе							
Показатель	AASI	PTT	Alx	ASI	dp/dt		
Курящие (n=28)	0,28±0,02*	154,1±23,3*	-60,4±11,7	142,7±24,3*	580,3±30,2		
Некурящие (n=20)	0,23±0,04*	137,6±31,5*	-56,5±13,3	127,6±29,6*	543,5±44,1		
С ожирением (n=23)	0,25±0,05	163,6±11,6*	-53,6±13,7*	143,7±31,5*	572,4±62,5*		
Без ожирения (n=25)	0,26±0,03	147,6±25,1*	-61,7±12,3*	129,8±27,8*	541,9±55,4*		
С ГСХ (n=19)	0,25±0,02	135,7±29,4	-58,7±5,1	124,76±27,4	544,6±39,6		
Без ГХС (n=29)	0,26±0,03	148,8±18,7	-59,1±4,5	134,17±18,9	548,9±41,2		
Отягощенная наследственность (n=21)	0,3±0,04	148,7±14,1	-55,4±3,2	129,2±21,5	553,3±44,3		
Наследственность не отягощена (n=27)	0,21±0,03	156,3±11,2	-57,7±4,7	131,6±19,8	568,1±41,2		
Женщины (n=18)	0,12±0,01	134,7±21,6*	-47,4±13,8*	116,4±27,9*	478,6±72,9*		
Мужчины (n=30)	0,28±0,02	146,9±15,7*	-39,1±12,6*	133,1±28,8*	519,3±69,5*		
До 40 лет (n=37)	0,24±0,03	141,8 ±17,8	-51,6±6,4	126,5±27,5	511,6±37,7		
Старше 40 лет (n=11)	0,25±0,02	142,8±18,9	-55,5±3,7	124,7±24,2	496,3±46,9		
Примечание. *- <i>p</i> <0,05		1	1	1			

отношении сердечно-сосудистых событий [14, 20]. При этом, как правило, рекомендации о необходимости оценки состояния органов-мишеней касаются пациентов с АГ, в ряде случаев пациентов с сахарным диабетом. В то же время скорость распространения пульсовой волны и другие параметры, отражающие состояние сосудистой стенки, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) и микроальбуминурия достаточно распространены в общей популяции, особенно среди лиц, имеющих другие ФР, такие, как курение, дислипидемия, а также существенно зависят от возраста. При этом вклад отдельных ФР в структуру подобных поражений у нормотензивных пациентов изучен недостаточно [6]. Одним из перспективных направлений научных исследований является изучение возможности коррекции повышенной артериальной жесткости у лиц без установленной АГ, но с высоким риском ее развития [21].

Цель исследования: оценка влияния ФР (курение, ожирение, отягощенная наследственность, гиперхолестеринемия – ГХС на показатели ригидности сосудистой стенки у лиц без АГ.

Материалы и методы

Обследованы 48 нормотензивных пациентов (30 мужчин и 18 женщин) в возрасте 28–49 лет (средний возраст 33,1±14,3 года). Все пациенты по шкале SCO-RE были отнесены к группе низкого риска.

Всем пациентам были проведены оценка ФР по данным анамнеза, осмотра, лабораторных тестов (показатели липидного спектра, уровня глюкозы), суточное мониторирование АД (прибор BPlab «МнСДП-3», ООО «Петр Телегин») и эхокардиография (ЭхоКГ). Ожирение диагностировали при объеме талии более 80 см у женщин и 94 см у мужчин и/или при индексе массы тела (ИМТ) более 29 кг/м². Гипергликемию натощак диагностировали при уровне глюкозы более 5,6 ммоль/л.

С помощью прибора для суточного мониторирования АД, помимо его профиля оценивались следующие показатели: Pulse Transit Time (PTT) — время распространения пульсовой волны, dp/dt max — максимальная скорость нарастания АД, Arterial Stiffness Index (ASI) — индекс артериальной жесткости, аугментационный индекс — Augmentation index (AIx), AASI — амбулаторный индекс ригидности.

РТТ – время с момента открытия аортального клапана до начала фронта пульсовой волны в конкретном участке артерии. AIх – индекс прироста пульсовой волны, характеризует соотношение амплитуд

прямой и отраженной от бифуркации аорты составляющих пульсовой волны и измеряется в процентах. В норме AIх для пульсаций, определяемых в плечевой артерии, отрицательный. В случае высокой ригидности и/или повышенной амплитуды отраженной волны величина AIх становится положительной. AASI рассчитывали исходя из коэффициента линейной взаимосвязи значений диастолического и систолического АД (ДАД и САД) при суточном мониторировании. По данным исследований последних лет показано, что повышение значение AASI более 0,5 следует рассматривать как дополнительный ФР сердечно-сосудистых осложнений [5].

Максимальная скорость нарастания АД (dP/dt) тах измерялась в мм рт. ст. в секунду. Определялась как максимальная производная давления в артерии по времени (на переднем фронте пульсовой волны). Этот показатель косвенно отражает сократимость миокарда, суммарную жесткость магистральных артерий, а также «динамическую» нагрузку на стенки сосудов во время прохождения пульсовой волны.

В исследование не включали лиц, имеющих ассоциированные клинические состояния (перенесенные инфаркт миокарда, инсульт или транзиторная ишемическая атака, хроническая сердечная и почечная недостаточность, клинически значимые нарушения ритма), тяжелые сопутствующие заболевания (онкологические, печени и почек и др.).

ЭхоКГ проводили на аппарате «Siemens», датчик 3,25 МГц в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях. Толщину стенок левого желудочка (ЛЖ) и размеры полостей определяли из парастернальной позиции длинной оси ЛЖ. Измерения проводились в М-режиме при ультразвуковом луче, параллельном короткой оси ЛЖ. Массу миокарда вычисляли на основании показателей его длины и толщины по короткой оси из парастернального доступа по формуле R.Devereux и N.Reichek (1977, 1985). В исследование не включали пациентов, имеющих сегментарные нарушения сократимости. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывался как соотношение ММЛЖ/ППТ, где ППТ – площадь поверхности тела, определяемая по формуле D.Dubois (1975 г.). За ГЛЖ принимались значения ИММЛЖ более 115 г/м² у мужчин и более 96 г/м² у женщин согласно последним рекомендациям ASE, 2005 [13]. Сократительная функция (фракция выброса – ФВ) оценивалась по формуле Teicholz.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы «Биостат» с использованием критерия Стьюдента, результаты считали статистически достоверными при p<0,05.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательского проекта «Новые технологии в суточном мониторировании АД (СМАД)»

Результаты

Нами проанализирована зависимость показателей жесткости сосудистой стенки от некоторых ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (курение, отягощенная наследственность, ожирение, пол, ГХС). Данные представлены в таблице.

В зависимости от наличия приверженности курению пациенты были разделены на 2 группы: курящие в настоящее время и никогда не курившие. У курящих пациентов (n=28) по сравнению с некурящими (n=20) были достоверно выше показатели РТТ, составившие соответственно 154,1±23,3 и 137,6±31,5; индекс артериальной жесткости (142,7±24,3 и 127,6±29,6 соответственно) и амбулаторный индекс ригидности (0,28±0,02 и 0,23±0,04 соответственно). Остальные показатели имели тенденцию к ухудшению в группе курящих, однако различия недостоверны (*p*>0,05).

По результатам оценки ИМТ были выделены 2 подгруппы пациентов: страдающие абдоминальным ожирением (23 человека), и пациенты с нормальной массой тела (25 человек). В подгруппе пациентов с ожирением достоверно отличались показатели аугментационного индекса, составившие (-53,6)±13,7% по сравнению с (-61,7)±12,3% у пациентов без абдоминального ожирения (отличия достоверны, p < 0.05). РТТ был выше у пациентов с ожирением 163,6±11,6, чем у пациентов без ожирения – 147,6±25,1 (отличия достоверны, p<0,05). Также достоверно выше оказался при ожирении индекс артериальной жесткости $(143,7\pm31,5$ и $129,8\pm27,8$ соответственно, p<0,05), и показатель, характеризующий максимальную скорость нарастания АД (572,4±62,5 и 541,9±45,4 соответственно, p<0,05). Амбулаторный индекс ригидности в подгруппах в зависимости от веса не отличался.

Нами оценивались у обследуемых пациентов показатели липидного спектра. За повышенный принимался уровень общего холестерина (ОХС) более 5,5 ммоль/л. Были выделены 2 подгруппы пациентов: с ГХС, n=19 (средний ОХС 6,3±0,2) и пациенты с нормальным уровнем ОХС, n=29. Достоверных различий в оцениваемых показателях ригидности сосудистой стенки у пациентов с ГХС и пациентов с нормальными показателями липидного спектра выявлено не было (см. таблицу). Возможно, это связано с умеренным уровнем ГСХ в обследуемой группе пациентов.

Пациентов с отягощенной наследственностью по ССЗ оказались 21 человек. Нами не выявлено достоверного влияния на показатели жесткости сосудистой стенки отягощенной наследственности (см. таблицу).

Выявлены достоверные отличия среди показателей, характеризующих ригидность, в подгруппах в зависимости от пола. Среди обследованных нами 18 женщин и 30 мужчин все определяемые показатели были выше у мужчин, что отражает большую жесткость сосудистой стенки. Так, достоверно отличались показатели аугментационного индекса, составившие $-47,4\pm13,8\%$ у женщин по сравнению с $-39,1\pm12,6\%$ у мужчин, (отличия достоверны, p<0,05). РТТ был выше у мужчин и составил $146,9\pm15,7$ по сравнению с женщинами $134,7\pm21,6$ (отличия досто-

верны, p<0,05). Также достоверно выше оказался у мужчин индекс артериальной жесткости (133,1 \pm 28,8 и 116,4 \pm 27,9 соответственно, p<0,05) и показатель, характеризующий максимальную скорость нарастания АД (519,3 \pm 69,5 и 478,6 \pm 72,9 соответственно, p<0,05). Амбулаторный индекс ригидности также был выше в группе мужчин и составил 0,28 \pm 0,02 по сравнению с женщинами 0,12 \pm 0,01, p>0,05.

Мы провели анализ зависимости показателей сосудистой жесткости от возраста, однако различий среди пациентов разных возрастных групп получено не было. Это связано, вероятнее всего, с молодым возрастом обследуемых (самому старшему обследуемому было 49 лет).

Обсуждение

В отличие от циркулирующих (высокочувствительный С-реактивный белок, гомоцистеин) тканевые биомаркеры, или признаки поражения органовмишеней, могут использоваться как в сочетании с традиционными ФР, так и независимо от них, что более предпочтительно, и могут способствовать выявлению пациентов с высоким риском ССЗ [3].

Жесткость сосудистой стенки как риск-фактор имеет определенные особенности. С одной стороны, связь между повышением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по аорте и риском сердечных и мозговых осложнений хорошо доказана [7, 19, 22]. Более того, по последним данным Фрамингемского исследования добавление оценки СРПВ к стандартным шкалам риска повышает их информативность [17]. С другой стороны, имеется определенное несоответствие между ожидаемой связью показателей сосудистой жесткости с ФР и реальными данными эпидемиологических исследований. Так, по данным S.Laurent, жесткость сосудистой стенки повышается с возрастом, при наличии артериальной гипертензии, сахарного диабета и ГХС [14].

Группой исследователей M.Cecelja и соавт. [9] был проведен анализ всех публикаций, касающихся связи СРПВ с ФР, и было выявлено, что только возраст и уровень АД являются четкими предикторами СРПВ, тогда как вклад других факторов был небольшим. Даже наличие СД сказывалось на повышении сосудистой жесткости лишь в половине исследований, при этом выраженность эффекта была мала. В большинстве исследований не было обнаружено связи между СРПВ и уровнем холестерина, полом и даже ожирением. При этом отмечена четкая связь между сосудистой жесткостью и другими органными поражениями, в частности гипертрофией ЛЖ и утолщением комплекса интима-медиа при ультразвуковом исследовании сосудов [8, 10, 11]. Большинство исследователей объясняют такую связь самостоятельным вкладом повышения сосудистой жесткости в ремоделирование сердца и ускорение атерогенеза, что ведет к повышению риска. Более того, ряд данных убедительно показывает, что сосудистый фиброз сочетается с миокардиальным фиброзом [12].

В то же время скорость распространения пульсовой волны и другие параметры, отражающие состояние сосудистой стенки (гипертрофия ЛЖ, микроальбуминурия) достаточно распространены в общей популяции, особенно среди лиц, имеющих другие ФР, такие как курение, дислипидемия, а также существенно зависят от возраста. При этом вклад отдельных ФР в структуру таких поражений у нормотензивных пациентов изучен недостаточно [6].

В последние годы ведется обсуждение возможно-

сти выделения нового кардиоваскулярного рискфактора, который мог бы стать более перспективным в плане прогноза, чем метаболический синдром: синдром сосудистого старения. Процессы повышения жесткости сосудов, обусловленные снижением содержания эластина и увеличением коллагена в стенках сосудов, а также качественными изменениями артериальной стенки в связи с нарушением эндотелий-опосредованной вазодилатации, известны при нормальном старении. Однако ряд факторов может ускорить этот процесс. Скорость распространения пульсовой волны и параметры, характеризующие сосудистую жесткость, могут быть одним из маркеров сосудистого старения [18].

В нашем исследовании была выявлена взаимосвязь между показателями, характеризующими ригидность сосудистой стенки у лиц с нормальным АД молодого и среднего возраста с полом, ожирением, курением. Не выявлено взаимосвязи между показателями ригидности сосудистой стенки и отягощенной наследственностью по ССЗ и ГХС.

Заключение

У лиц молодого и среднего возраста с нормальным АД обнаружена достоверная зависимость между показателями сосудистой жесткости и такими ФР, как курение, мужской пол и абдоминальное ожирение. Отягощенная наследственность и умеренная ГХС достоверно на показатели ригидности сосудистой стенки не влияли.

Литература

- 1. Бойцов ĈA, Карпов ЮА, Кухарчук В.В. и др. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и возможные пути их решения (ч. 1). Атеросклероз и дислипидемии. 2010; 1: 8–14.
- 2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваск. тер. и профилакт. 2009; 7 (6), прил. 2.
 3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Ахметов Р.Е. Артериальная ри-
- Кобалава ЖД., Котовская Ю.В., Ахметов Р.Е. Артериальная ригидность и центральное давление: новые патофизиологические и лечебные концепции. Артериальная гипертензия. 2010; 2 (16): 126–33.
- 4.Лукьянов ММ, Бойцов СА.Артериальная ригидность у больных артериальной гипертонией. Сердце. 2009; 6 (7): 335.
- 5. Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагарешивили Е.В. и др. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертонии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. М.: Медика, 2007.

- 6.Ротарь О.П., Иваненко В.В., Фурсова И.В. и др. Жесткость сосудистой стенки среди лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная гипертензия. 2010; 2 (16): 1111–0
- 7. Blacher J, Safar ME. Large-artery stiffness, hypertension and cardiovascular risk in older patients. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2005; 5 (11): 295–8.
- 8. Boonyasirinant T., Rajiah P., Setser R.M. Aortic stiffness is increased in hypertrophic cardyomyopathy with myocardial fibrosis: novel insights in vascular function from magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 2009; 3 (54): 255–62.
- 9. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. Hypertension 2009; 6 (54): 1328–36.
- 10. Goose P, Pichot V, Guilton M. Relationship of cardiac involvement with arterial stiffness in a general population of 65-year-olds in the PROOF study. J Hypertens 2010; 2 (28): 389–94.
- 11. Janner JH, Godtfredsen NS, Ladelund S et al. Aortic augmentation index: reference values in a large unselected population by means of the SphygmoCor device. Am J Hypertens 2010; 2 (23): 180–5.
 12. Kobara K. Central blood pressure, arterial stiffness and the heart in bypertensive patients. Hypertens Res 2009; 12 (32): 1056–58.
- 13. Lang RM, Bierig M, Devereux RB. Recommendation for chamber qualification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standarts Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Assotiation of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr 2005; 12 (18): 1440–63.

 14. Laurent S, Cocroft J, Van Bortel L et al. Expert Consensus document
- 14. Laurent S, Cocroft J, Van Bortel L et al. Expert Consensus document on arterial stiffness: methodological aspects and clinical applications. Eur Heart J 2006; 27: 2588–605.
 15. Mallareddy M, Parikh CR, Peixoto AJ. Effect of angiotensin—convergence of the control of the co
- 15. Mallareddy M, Parikh CR, Peixoto AJ. Effect of angiotensin—converting enzyme inhibitors on arterial stiffness in bypertension: systematic review and meta-analysis. J Clin Hypertens (Greenwich) 2006; 8 (6): 398–403.
- 16. Mancia G, Backer G et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society Hypertension (ESH) the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25 (6): 1105–87.
- 17. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. Circulation 2010; 4 (121): 505–11.
- 18. Nilson P The early vascular ageing (EVA) syndrome how to define it? IAM 2010; 20 (12): 831–4.
- 19. Safar ME, Henry Ó, Meaume S. Aortic pulse wave velocity: an independent marker of cardiovascular risk. Am J Geriatr Cardiol 2002; 5 (11): 295–8.
- 20. Safar ME, O'Rourke MF. Handbook of hypertension, volume 23: arterial stiffness in hypertension. Elsevier, 2006.
- 21. Vergnaud AC. Protogerou AD, Blasher J, Safar ME. From «optimal» to «bordline» blood pressure in subjects under chronic antihypertensive therapy. J Hypertens 2008; 26 (1): 138–44.
- 22. Wang KL, Cheng HM, Sung SH. Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all-cause and cardiovascular mortalities: a community-based study. Hypertension 2010; 55: 799–805.

Особенности кардиологической реабилитации в старших возрастных группах

А.Н.Сумин, О.Л.Барбараш УРАМН Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово

Резюме. В России проблеме кардиологической реабилитации больных пожилого и старческого возраста уделяется недостаточно внимания. Однако вследствие постарения населения доля таких пациентов в практике кардиологов постоянно растет. Проведение реабилитационных мероприятий у больных старших возрастных групп является сложной задачей, учитывая наличие коморбидной патологии, возрастные изменения органов и систем.

В обзоре рассматриваются актуальные вопросы физических тренировок пожилых пациентов, в том числе с использованием собственных данных по электростимуляции скелетных мышц, предлагается дальнейшее развитие исследований по этой проблеме в рамках работы РосОКР.

Ключевые слова: кардиологическая реабилитация, старшие возрастные группы.

Cardiac rehabilitation features in older age groups

A.N.Sumin, O.L.Barbarash

URAMS Scientific Research Institute for complex studying of cardiovascular diseases SB RAMS, Kemerovo.

Summary. In Russia the problem of cardiac rehabilitation in elderly receives insufficient focus. However, due to the population aging, the number of patients in the cardiology practice is constantly growing. Implementation of rehabilitation measures in patients of older age groups is a difficult task, considering the presence of comorbid diseases and age-related changes in the organs and systems as well. This review discusses current issues of physical training for elderly patients, including own data on skeletal muscles electrostimulation, the further development of research on this issue within the framework of RosOKR (или Ros SCR) is proposed.

Key words: cardiac rehabilitation, older age groups.

Сведения об авторах

Сумин Алексей Николаевич – д-р мед. наук, зав. лаб. патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ. E-mail: sumian@cardio.kem.ru

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ

последние годы в России смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), существенно превышает таковую в развитых странах [1]. Активное внедрение высокотехнологических методов диагностики и лечения ССЗ несколько снизило этот показатель, но до передовых стран нам попрежнему далеко. Разрыв этот объясняется различиями в популяционных подходах к первичной и вторичной профилактике, и в этом плане мы заметно отстаем [2]. Неслучайно сегодня поставлена задача возрождения системы кардиологической реабилитации, значительно разрушенной в 1990-годы [3]. В данном направлении планирует работать недавно созданное Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР), задача которого заключается в разработке и внедрении методов реабилитации в сложных клинических случаях и при наличии у пациентов сочетанной патологии [2].

В связи с этим целесообразно сделать акцент на изучении еще одной проблемы – реабилитации пациентов старших возрастных групп. Вследствие постарения российского населения доля таких больных постоянно растет. Даже в Советском Союзе данная такие пациенты были практически исключены из программ физической реабилитации, поскольку приоритет был отдан работающему населению. В на-

стоящее время практически единичны исследования отечественных кардиологов в этой области, нет и структур, готовых осуществлять реабилитационные программы у пациентов в старших возрастных группах.

В развитых странах данному вопросу уделяется большое внимание. Так, на международном конгрессе EuroPrevent-2010 проблемы реабилитации в старших возрастных группах рассматривались на 10 из 30 научных сессий. Подчеркивалось, что ожидаемая продолжительность жизни 65-летнего мужчины в странах Западной Европы составляет 17-19 лет, у 80летних мужчин этот показатель достигает 8,0-8,5 лет, а у женщин – 9–11 лет. Этого времени вполне достаточно для получения эффекта от реабилитационных мероприятий. Неудивительно, что наблюдается увеличение среднего возраста больных в реабилитационных центрах: так, в Италии он достигает 69,9 лет, в Америке – 63,4 лет, а доля больных старше 75 лет возросла за последние 10 лет на 59% [4]. Следует отметить, что традиционные профилактические вмешательства оказались эффективными и в старших возрастных группах: отказ от курения [5], назначение статинов [6–8], гипотензивная терапия [9] улучшают прогноз у кардиологических больных преклонного возраста. Удалось доказать благоприятное влияние на выживание пациентов старшего возраста

и для физических нагрузок [10–12]. Например, при длительных физических тренировках у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) старше 65 лет отмечена тенденция к снижению показателя общей смертности (14%) по сравнению с контролем (28%, p=0,081). Частота больших кардиальных событий в группе с использованием тренировок была существенно реже, чем в контроле (30% против 62%, p=0,001); участие в программах III фазы кардиологической реабилитации снижало риск кардиальных осложнений (относительный риск — OP 0,43; 95% доверительный интервал — ДИ 0,20–0,91, p=0,027) у больных ИБС в старших возрастных группах (T.Onishi, 2010).

Каковы же особенности физической реабилитации в пожилом возрасте? Прежде всего в старших возрастных группах требуется проведение нагрузочных тестов для оценки функциональных возможностей, подбора тренировочных режимов, диагностике ишемии миокарда и стратификации риска. Однако такие тесты проводятся у пожилых пациентов реже, чем у более молодых, причем в равной пропорции по кардиальным и некардиальным причинам [13]. Из последних выделяют хронические заболевания легких, заболевания периферических артерий, дегенеративный артрит, неспособность пациентов обращаться с оборудованием для нагрузочных тестов и нежелание клиницистов подвергать больных физическим нагрузкам. Следует помнить, что непроведение нагрузочных тестов – эмпирический показатель, связанный с неблагоприятным прогнозом у кардиологических пожилых больных. Негативное прогностическое значение в таких случаях выявляется независимо от причины функциональных нарушений. Для больных, неспособных выполнять тесты с возрастающей нагрузкой, целесообразно использовать альтернативные методы эргометрической оценки. Так, при тесте с 6-минутной ходьбой удается достичь уровня нагрузки в 79-90% от максимального потребления кислорода (МПК) в зависимости от функционального класса пациентов. Данный тест у больных старших возрастных групп обладает высокой воспроизводимостью, прогностическим значением, не требует специальных навыков от обследуемого, пригоден к использованию у ослабленных больных [14].

Большое внимание уделяется в настоящее время и связанным с возрастом изменениям кардиоваскулярных реакций на тренировочные программы. Отмечено, что сопоставление МПК у больных разного возраста при одномоментном исследовании может искажать его зависимость от возраста. Здоровые пациенты старших возрастных групп, вовлеченные в такие исследования, могут иметь генетические и поведенческие отличия от более молодых индивидов, многие из которых не доживут до преклонных лет. Более точные данные регистрируются в длительных проспективных исследованиях при оценке динамического изменения МПК с увеличением возраста у одних и тех же обследуемых. В первой такой работе показано, что уменьшение аэробной производительности не является линейным, и если в 4-м десятилетии жизни составляет 8%, то в 8-м - 22% [15]. У здоровых лиц старшего возраста снижены кардиоваскулярные функциональные резервы, в то время как базальный сердечный выброс сохранен.

Исследования последних лет свидетельствуют, что влияние физических тренировок на аэробную производительность в старших возрастных группах даже более выражено, чем в средних. Так, в результате

8-недельной программы тренировок на велотренажере у здоровых нетренированных лиц в возрасте 55-70 лет отмечено повышение МПК в среднем на 18% и анаэробного порога на 22%, причем наибольшее увеличение отмечено у пациентов 65-70 лет [16]. Близкие данные получены при оценке эффектов курса физических тренировок у пациентов старших возрастных групп по сравнению с более молодыми. Так, повышение толерантности к физической нагрузке составило 39 и 31%, соответственно (p=0,06), улучшение показателей качества жизни -20 и 14% (p=0,03), улучшение физического функционирования по данным опросника SF – 36–27 и 20%, соответственно (р=0,02) [17]. В пожилом возрасте программы физической реабилитации у здоровых лиц и пациентов с ССЗ приводят к схожему относительному повышению физической работоспособности. Дополнительно отмечается улучшение диастолической функции левого желудочка, насосной функции сердца, возрастание эндотелийзависимой вазодилатации. Физические тренировки способствуют, кроме того, повышению активности теломеразы, экспрессии теломерстабилизирующих протеинов и снижению уровня ингибиторов клеточного цикла. Эти показатели ассоциируются с биологическим возрастом больных и имеют прогностическое значение [18]. Кроме того, на фоне физических тренировок возрастает парасимпатическая активность и улучшаются когнитивные функции [19]. Программа тренировок в виде ходьбы или занятий на велотренажерах у больных старше 70 лет существенно повышала физическую работоспособность после кардиохирургических операций [20]. Участие пациентов в кардиологической реабилитации приводило к снижению 5-летней смертности на 34% по сравнению с больными, которым физические тренировки не проводили [11]. При этом потенциальная польза последних максимальна именно для пациентов с наибольшими исходными ограничениями физической работоспособности. Тем не менее, физическая реабилитация в старших возрастных группах в настоящее время недостаточно используется, ее эффективность недооценивается. Данные регистров свидетельствуют о редком использовании в клинической практике реабилитационных воздействий у пожилых больных даже в европейских странах. Так, результаты проспективного регистра ACOS [21] показывают, что возраст старше 70 лет является независимым предиктором непроведения физических тренировок больным после инфаркта миокарда (ИМ). В большой когорте из 601 099 кардиологических пожилых больных в системе Medicare только 12,2% пациентов были включены в программы физической реабилитации [11].

Возможно, дело не только в организационных и финансовых ограничениях, но и неспособности пациентов выполнять обычные тренировочные нагрузки, разработанные для более молодых лиц, например вследствие наличия у них признаков саркопении. Улучшению переносимости и приверженности участию в тренировочных программах могут способствовать специальные режимы тренировок. Для лиц старших возрастных групп более подходит дозированная ходьба, интервальные аэробные тренировки [22], чем нагрузки на тренажерах с постоянной интенсивностью [23]. Для коррекции мышечной дезадаптации в пожилом возрасте предлагается использование резистивных нагрузок [24], что не всегда возможно у кардиологических больных, поэтому продолжается поиск новых методов реабилитации. Ключевым фактором для лиц старшего возраста является сила мышц нижних конечностей, которая определяет, например, риск падений и уровень повседневной активности. Поэтому целесообразно проведение воздействий, направленных на повышение функционального состояния мышц нижних конечностей [25]. Одним из таких методов в последнее время стала электрическая стимуляция скелетных мышц (ЭМС) [26, 27], которую используют в европейских странах преимущественно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). При этом подчеркивается влияние ЭМС на силу и выносливость мышц [26-28], что особенно полезно больным саркопенией. Отмечено, что курс ЭМС был наиболее эффективен у тяжелых пациентов: дистанции 6-минутной ходьбы и эндотелий-зависимая вазодилатация в большей степени возросли у больных ХСН III–IV функционального класса (ФК) по сравнению с пациентами II ФК. Это сопровождалось большим снижением уровня мозгового натрийуретического пептида и ощущаемого психоэмоционального напряжения. Кроме того, большая часть среди больных III–IV ФК сохраняли приверженность тренировкам в течение дополнительных 3 мес по сравнению с больными II ФК (76,9 против 55,6%, p<0,001) [29]. Последнее особенно важно для пожилых пациентов, которые обычно менее комплаентны в выполнении программ физической реабилитации.

В исследованиях нашей научной группы отмечен успешный опыт использования ЭМС в стационарной реабилитации больных ИМ старше 70 лет при низком исходном мышечном статусе. Доказана возможность повышения силы и выносливости мышц нижних конечностей, увеличения дистанции 6-минутной ходьбы и пороговой мощности нагрузки при велоэргометрии. Одновременно отмечено улучшение психологического статуса и отсутствие неблагоприятного влияния такого рода тренировок на процессы постинфарктного ремоделирования сердца, вегетативный баланс и аритмогенный статус [30]. При использовании ЭМС-тренировок у больных ИБС через 10 нед отмечено возрастание потребления кислорода на уровне анаэробного порога с 19,39±5,3 мл/кг/мин до 24,25±6,34 мл/кг/мин или на 25,4%, причем максимальное индивидуальное повышение этого показателя составило 96% [31].

Отмечены возможности ЭМС как нового способа увеличения МПК не только у кардиологических больных [31]. Примером могут служить данные о применении ЭМС при длительной госпитализации женщин старших возрастных групп (возраст 82±7 лет). После курса ЭМС удалось увеличить силу разгибателей колена (на 16–26%) и дистанцию 6-минутной ходьбы (на 9-14%), чего не отмечалось в контрольной группе [32]. Проведены исследования и по сочетанию ЭМС с другими видами тренировок. Как у здоровых лиц, так и у больных ХСН совместное использование резистивных нагрузок и ЭМС не вызывает дополнительной гемодинамической нагрузки и болевых ощущений в мышцах (как во время тренировки, так и в течение 24 ч после нее) [33]. Добавление курса ЭМС к аэробным тренировкам позволяет получить дополнительный тренировочный эффект [34]. Пациенты хорошо переносят ЭМС, отказов от ее проведения не было. Это позволяет рассматривать ЭМС как перспективный способ вовлечения больных в программы физической реабилитации и повышения повседневной активности в старших возрастных группах, позволяющий преодолеть психологические барьеры пациентов и медицинские ограничения [28].

Понятно, что реабилитационные вмешательства у больных старших возрастных групп могут включать и другие комбинации различных видов тренировочных воздействий. Так, в литературе встречаются сочетания аэробных тренировок с восточной гимнастикой тай-чи [35] или гидротерапией [36]. Авторам этих методик удалось показать дополнительное повышение толерантности к физической нагрузке и качества жизни больных при комбинированных воздействиях.

По-видимому, наибольший эффект от тренировочных программ у лиц пожилого и старческого возраста может быть достигнут при дополнительном использовании комплексной гериартрической оценки [37]. Это позволит индивидуализировать восстановительные мероприятия и акцентировать внимание на более важных вопросах. Так, у больных старше 70 лет в ранней реабилитации после кардиохирургических операций исследовали функциональное состояния с помощью батареи гериартрических тестов (потребность в постороннем уходе, тест вставания со стула, скорость ходьбы, оценка баланса и устойчивости, тест 6-минутной ходьбы). По результатам этой оценки разрабатывали индивидуальную программу реабилитации. В группе такого вмешательства удалось в большей степени увеличить мышечную силу, мобильность, устойчивость пациентов, чем в контроле (p<0,05). Также в группе вмешательства короче было пребывание больных в стационаре (17,5±8 против 21±4 дней, p=0,0002), и 91% из них были выписаны в состоянии, не требующем постороннего ухода [38].

Психологические аспекты кардиоваскулярных реабилитационных программ у пожилых не менее важны. Следует отметить, что отсутствие социальных связей и поддержки повышает общую смертность у мужчин старших возрастных групп. Возраст старше 75 лет сам по себе связан с повышенной встречаемостью депрессивных симптомов, а одинокое проживание увеличивает распространенность депрессии среди таких больных. В то же время высокая социальная активность способна повлиять на эти симптомы [39]. По данным исследования ENRICHD при специальных поведенческих вмешательствах удавалось у больных после ИМ уменьшить частоту депрессии и проявления социальной изоляции, но не число сердечно-сосудистых осложнений. В то же время кардиологическая реабилитация способна снизить не только распространенность депрессивных симптомов, но и смертность [10]. Кроме того, физические тренировки после ИМ улучшают прогноз у больных с депрессией и/или низкой социальной поддержкой. У больных 70-78 лет участие в программах кардиореабилитации при 4-летнем наблюдении уменьшает риск смерти и ИМ [40]. Связь снижения смертности с участием в программах физических тренировок после ИМ также была показана и у лиц старше 70 лет в исследовании ОМЕGA. Однако сохранение депрессии уменьшает приверженность пациентов вторичной профилактике и физическим тренировкам после острых коронарных синдромов. В недавно опубликованной работе канадских исследователей показано, что позитивный настрой больных оказался способным снизить риск развития ИБС при последующем 10-летнем наблюдении (ОР 0,78; 95% ДИ 0,63-0,96; p=0,02). Поэтому превентивная стратегия должна быть направлена не только на снижение уровня депрессии, но и на выработку позитивного мышления у пациентов («не беспокойся, будь счастлив») [41]. В целом можно отметить, что применение кардиологической реабилитации и физических нагрузок у пациентов старших возрастных групп приводит к расширению социальных связей (что помогает избежать социальной изоляции), возрастанию удовлетворения от жизни и улучшает настроение, что позволяет избежать депрессии, приводит к более здоровому образу жизни. В результате удается не только улучшить качество жизни, но и снизить частоту осложнений имеющихся ССЗ.

У пожилых пациентов приходится учитывать и возрастное снижение познавательных функций, которое прогрессировать вплоть до развития дементных нарушений. Наличие деменции накладывает существенное бремя не только на пораженных лиц, но и на их близких и общество. Когнитивная дисфункция и болезнь Альцгеймера – важный источник заболеваемости и смертности во всем мире, около 30 млн человек в мире имеют выраженное снижение умственных способностей, при этом это число удваивается каждые 20 лет [42]. Почему об этом следует задумываться не только неврологам и психиатрам? Дело в том, что наиболее профилактические вмешательства эффективны на ранних стадиях когнитивных нарушений, а данная категория пациентов находится под наблюдением врачей терапевтического профиля. Госпитализация по поводу обострения соматического заболевания (это может быть и ИМ, и декомпенсация ХСН) может запустить механизм развития существенных когнитивных нарушений [37]. Физические тренировки, используемые в программах кардиологической реабилитации, оказываются весьма полезными и в данном отношении.

В большинстве обсервационных когортных исследований отмечено протективное влияние высокого уровня повседневной активности на сохранение когнитивных способностей. Низкая физическая активность в среднем возрасте (при оценке ее с помощью опросников) была связана с развитием выраженного снижения умственных возможностей в исследовании CAIDE [43, 44] и с когнитивной дисфункцией в исследовании Whitehall II [45]. В то время как низкий уровень физической активности удваивал риск развития болезни Альцгеймера [43, 46], выполнение физических нагрузок [47] и более высокий уровень повседневной деятельности [48] давали возможность сохранения интеллектуальных способностей. Даже умеренная повседневная активность вдвое снижала риск развития деменции [49]. К примеру, легкая ходьба в течение 1,5 ч в неделю имела благоприятное влияние на умственные способности обследуемых [50]. Этот эффект был кумулятивным, что подтверждает большая когнитивная производительность среди лиц, участвующих в программах долговременных регулярных физических тренировок [50]. Наоборот, низкий уровень физической активности в течение 11 лет был связан с повышенным риском снижения мыслительных способностей [45]. Связь между повседневной активностью и значительным снижением умственной деятельности особенно сильна среди лиц с низким физическим статусом [47, 49]. Другой положительный эффект от регулярных физических нагрузок в пожилом возрасте заключается в том, что они не только снижали риск развития болезни Альцгеймера, но и способствовала большей продолжительности жизни пациентов с уже имеющейся деменцией [51].

Изучение влияния физических тренировок на познавательно-мыслительную деятельность в старших

возрастных группах проводят преимущественно у лиц без исходных нарушений или с умеренной когнитивной дисфункцией. Среди работ последних лет обращает на себя внимание исследование в Австралии [52], включавшее 170 человек старше 50 лет с легкими когнитивными нарушениями. Программа тренировок продолжалась 6 мес, что при 1,5-летнем наблюдении позволило несколько улучшить состояние познавательных процессов, в отличие от контрольной группы, где происходило их дальнейшее ухудшение [52]. В исследовании LIFE физические тренировки у лиц в возрасте 70-89 лет проводили в течение года с достижением уровня нагрузки не менее 150 мин ходьбы в неделю. Улучшение когнитивного статуса было связано с улучшением физических возможностей. Так, результаты теста DSST существенно коррелировали с показателями батареи тестов физической производительности, с данными теста вставания со стула и скоростью ходьбы на расстоянии 400 м [53]. Еще в одной работе пожилые лица с легкой когнитивной дисфункцией были разделены на группу аэробных тренировок либо контрольную, в которой проводились упражнения на растяжение [54]. Аэробные тренировки заключались в групповых занятиях под руководством инструктора на уровне 75–85% от резерва ЧСС от 45 до 60 мин в день, 4 дня в неделю в течение 6 мес. В контроле интенсивность тренировок была меньше, не более 50% от резерва ЧСС. Реакция на тренировки имела гендерные различия. У женщин программа интенсивных аэробных тренировок приводила к улучшению производительности в когнитивных тестах, снижала уровень инсулина и кортизола. Для мужчин интенсивные аэробные тренировки повышали уровень в плазме инсулиноподобного фактора роста I и имели благоприятный эффект только на один из тестов [54].

Недавно опубликованы результаты метаанализа рандомизированных клинических исследований по влиянию физических тренировок на интеллектуальные функции [55]. Показано, что аэробные тренировки приводят к весьма умеренному улучшению высших корковых функций среди здоровых лиц старших возрастных групп, при этом не улучшая рабочую память. А при использовании комбинации аэробных нагрузок и силовых тренировок улучшение когнитивной функции было более выраженным, чем при чисто аэробных нагрузках. Эффект физических тренировок был больше у лиц с умеренными когнитивными нарушениями по сравнению с лицами без исходных когнитивных расстройств [55].

Несомненный интерес представляют пилотные исследования по физическим тренировкам у больных с уже развившейся болезнью Альцгеймера. В работе бразильских авторов [56] участвовали 16 больных с болезнью Альцгеймера (возраст 78,5±6,8 лет). В основной группе проводили систематические тренировки в течение 6 мес. Занятия осуществляли в группах в течение 60 мин, три раза в неделю под наблюдением инструктора. Упражнения были подобраны с целью способствования моторной и когнитивной стимуляции, одновременно или по отдельности. Применяли упражнения на растягивание, силовые нагрузки, тренажеры, элементы спортивных игр, танцевальные элементы, восстановительные процедуры. Дополнительно использовали отягощения, гимнастические палки, медболы, резиновые ленты и гимнастические мячи. В ходе занятий контролировали частоту сердечных сокращений с поддержанием пульса в пределах 60-80% от максимальной ЧСС.

После курса тренировок в основной группе значения теста MMSE не изменилось (16,4±6,7 и 15,8±6,6), в контроле произошло существенное снижение когнитивных функций (с 14,2±5,1 до 11,4±7,0). Авторы приходят к заключению, что физическая активность может быть важным нефармакологическим воздействием, способным улучшить когнитивную функцию при уже развившейся болезни Альцгеймера [56]. Теперь эти предварительные данные предстоит подтвердить в более масштабном исследовании в Великобритании, в которое планируется включить 146 больных с признаками деменции, при этом основой программы тренировок будет структурированная ходьба [57]. По-видимому, в будущих исследованиях необходимо и объективизировать данные о повседневной физической активности лиц старших возрастных групп, например с помощью специальных акселерометров, поскольку самоотчеты больных существенно завышают реальный уровень этого показателя [58].

Заключение

Проведенный нами обзор литературы свидетельствует о том, что проблема профилактики и физической реабилитации в старших возрастных группах весьма актуальна для здравоохранения и общества в целом. Проведение реабилитационных программ у данной категории пациентов является сложной медицинской и организационной задачей. Это обусловлено невысоким функциональным резервом, наличием коморбидных заболеваний, состояний, присущих людям преклонного возраста (саркопения, интеллектуально-мнестические нарушения), а также зачастую социальной дезадаптацией больных. Кроме того, непонятно, какие медицинские структуры должны быть ответственными за проведение таких реабилитационных программ. По-видимому, наиболее готова к ним существующая система госпиталей ветеранов войн и геронтологических отделений. Учитывая наличие подготовленных кадров и отлаженных методов геронтологической оценки, создание при этих учреждениях реабилитационных центров может быть вполне реальным пилотным проектом. Для этого необходимы дополнительные штатные единицы, помещения, современные тренажеры и методы контроля [2]. Опыт создания высокотехнологичных центров и развертывание сосудистой программы свидетельствует, что нет ничего невозможного при наличии и правильном распределении ресурсов. Необходимо, чтобы РосОКР стал активным участником этого направления, в частности в плане разработки программ физической реабилитации у кардиологических больных старших возрастных групп. Возможно, для координации научных работ в этой области имеет смысл создание специальной секции в рамках работы общества.

Литература

- 1. Оганов $\widehat{P}\mathcal{F}$, Масленникова $\mathcal{F}\mathcal{A}$. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения в России. Кардиоваск. тер. и вторичная профилакт. 2003; 1 (3): 5-7
- 2.Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Реальный путь снижения в России смертности от ишемической болезни сердца. Кардиосоматика. 2010: 1: 11–17.
- 3. Чазов Е.И. Кардиологическая реабилитация. Кардиосоматика. 2010; 1: 9-10.
- 4. Audelin MC, Savage PD, Ades PA. Changing clinical profile of patients entering cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 1996 to 2006. J Cardiopulm Rehabil Prev 2008; 28 (5): 299–306.

- 5. van Domburg RT, Reimer WS, Hoeks SE et al. Three life-years gained from smoking cessation after coronary artery bypass surgery: a 30-year follow-up study.Am Heart J 2008; 156 (3): 473–6.
- 6. Afilalo J, Duque G, Steele R et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. JACC 2008;
- 51 (1): 37–45. 7. Rabilly-Tierney CR, Lawler EV, Scranton RE, Gaziano JM. Cardiovascular benefit of magnitude of low-density lipoprotein cholesterol reduction: a comparison of subgroups by age. Circulation 2009; 120
- 8. GrKnsbo K, Melander O, Wallentin L et al. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. JACC 2010; 55 (13): 1362-9.
- 9. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358 (18): 1887-98.
- 10. Milani RV, Lavie CJ. Impact of cardiac rebabilitation on depression and its associated mortality. Am J Med 2007; 120 (9): 799–806. 11. Suaya JA, Stason WB, Ades PA et al. Cardiac rehabilitation and survival in older coronary patients. JACC 2009; 54 (1): 25-33.
- 12. Onishi T, Shimada K, Sato H et al. Effects of phase III cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events in elderly patients with stable coronary artery disease. Circ J 2010; 74 (4): 709-14. 13. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A et al. Standards for the use of
- cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rebabilitation. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009; 16 (3): 249-67
- 14. De Feo S, Tramarin R, Lorusso R, Faggiano P. Six-minute walking test after cardiac surgery: instructions for an appropriate use. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009; 16 (2): 144–9
- 15. Fleg JL, Morrell CH, Bos AG et al. Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. Circulation 2005; 112
- 16. Hollmann W, Struder HK, Tagarakis CV, King G. Physical activity and the elderly. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14 (6): 730-9. 17. Audelin MC, Savage PD, Ades PA. Exercise-based cardiac rehabilitation for very old patients (> or =75 years): focus on physical function. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2008; 28 (3): 163-73.
- 18. Werner C, Furster T, Widmann T et al. Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall. Circulation 2009; 120 (24): 2438-47.
- 19. Albinet CT, Boucard G, Bouquet CA, Audiffren M. Increased heart rate variability and executive performance after aerobic training in the elderly. Eur J Appl Physiol 2010; 109 (4): 617-24.
- 20. Eder B, Hofmann P, von Duvillard SP et al. Early 4-week cardiac rehabilitation exercise training in elderly patients after heart surgery. J Cardiopulm Rehabil Prev 2010; 30 (2): 85–92.
- 21. JAnger C, Rauch B, Schneider S et al. Effect of early short-term cardiac rehabilitation after acute ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction on 1-year mortality. Curr Med Res Opin 2010; 26 (4): 803-11.
- 22. Сыркин АЛ., Полтавская М.Г., Свет А.В. и др. Интервальные тренировки у больных с хронической сердечной недостаточностью.Кардиология. 2008; 48 (7): 65-71.
- 23. Konopka AR, Douglass MD, Kaminsky LA et al. Molecular Adaptations to Aerobic Exercise Training in Skeletal Muscle of Older Women. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2010; 65 (11): 1201-7.
- 24. Jones TE, Stephenson KW, King J.G et al. Sarcopenia mechanisms and treatments. J Geriatr Phys Ther 2009; 32 (2): 39-45.
- 25. Misic MM, Valentine RJ, Rosengren KS et al. Impact of training modality on strength and physical function in older adults. Gerontology 2009; 55 (4): 411-6.
- 26. Сумин А.Н. Физические тренировки с использованием электростимуляции скелетных мышц в кардиологии. Кардиология. 2010; 3: 83-90.
- 27. Sbruzzi G, Ribeiro RA, Schaan BD et al. Functional electrical stimulation in the treatment of patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010; 17 (3): 254–60.
- 28. Fritzsche D, Fruend A, Schenk S et al. Electromyostimulation (EMS) in cardiac patients. Will EMS training be helpful in secondary prevention? Herz 2010; 35 (1): 34-40.
- 29. Karavidas A, Parissis JT, Matzaraki V et al. Functional electrical stimulation is more effective in severe symptomatic heart failure patients and improves their adherence to rehabilitation programs. J Card Fail 2010; Ī6 (3): 244–9.
- 30. Сумин А.Н., Безденежных А.В., Байдина О.М. и др. ПАссивные ТРенировки при Инфаркте миокАРда у пожилы̂Х (Исследование ПАТРИАРХ): влияние на внутрисердечную гемодинамику и аритмогенный статус. Кардиоваск. тер. и профилакт. 2010;

- 3: 29-37.
- 31. Fruend A, Fritzsche D, Cadus M et al. Electromyostimulation and its influence on maximum oxygen consumtion in patients with coronary artery disease. Eur J Cardiovasc Prev Rebabil 2010; 17 (Suppl. 2): S24.
- 32. Maggioni MA, Ce E, Rampichini S et al. Electrical stimulation versus kinesitherapy in improving functional fitness in older women: a randomized controlled trial. Arch Gerontol Geriatr 2010; 50 (3): e19–25.
- 33. Carvalbo VO, Roque JM, Xavier R et al. Hemodynamic response to one session of strength exercise with and without electrostimulation in heart failure patients: A randomized controlled trial. Eur J Cardiovasc Prev Rebabil 2010; 17 (Suppl. 2): S22.
- 34. Crognale D, Crowe L, Devito G et al. Neuro-muscular electrical stimulation training enbances maximal aerobic capacity in healthy physically active adults. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2009; 2009: 2137–40.
- 35. Caminiti G, Volterrani M, Arisi A et al. Tai chi added to endurance training vs endurance training alone in elderly patients with chronic heart failure: a randomized pilot study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010; 17 (Suppl. 2): S87.
 36. Caminiti G, Volterrani M, Marazzi G et al. Hydrotherapy added to
- 36. Caminiti G, Volterrani M, Marazzi G et al. Hydrotherapy added to endurance training versus endurance training alone in elderly patients with chronic heart failure: A randomized pilot study. Int J Cardiol 2009 (Epub ahead of print)
- 37. Buurman BM, Parlevliet JL, van Deelen BA et al. A randomised clinical trial on a comprehensive geriatric assessment and intensive home follow-up after hospital discharge: the Transitional Care Bridge. BMC Health Serv Res 2010; 10: 296.
- 38. Opasich C, Patrignani A, Mazza A et al. An elderly-centered, personalized, physiotherapy program early after cardiac surgery. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010; 17 (5): 582–7.
- 39. Isaac V, Stewart R, Artero S et al. Social activity and improvement in depressive symptoms in older people: a prospective community cobort study. Am J Geriatr Psychiatry 2009; 17 (8): 688–96.
- 40. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. Circulation 2010; 121 (1): 63–70.
- 41. Davidson KW, Mostofsky E, Whang W. Don't worry, be bappy: positive affect and reduced 10-year incident coronary beart disease: the Canadian Nova Scotia Health Survey. Eur Heart J 2010; 31 (9): 1065–70.
- 42. Ferri C.P, Prince M, Brayne C et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet 2005; 366 (9503): 2112–7.
- 43. Kivipelto M, Rovio S, Ngandu T et al. Apolipoprótein E epsilon4 magnifies lifestyle risks for dementia: a population-based study. J Cell Mol Med 2008; 12 (6B): 2762–71.
- 44. Rovio S, KMreholt I, Viitanen M et al. Work-related physical activity and the risk of dementia and Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychi-

- atry 2007; 22 (9): 874-82.
- 45. Singh-Manoux A, Hillsdon M, Brunner E, Marmot M. Effects of physical activity on cognitive functioning in middle age: evidence from the Whitehall II prospective cohort study. Am J Public Health 2005; 95 (12): 2252–8.
- 46. Abbott RD, White LR, Ross GW et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. JAMA 2004; 292 (12): 1447–53.
- 47. Larson EB, Wang L, Bowen JD et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. Ann Intern Med 2006; 144 (2): 73–81.
 48. Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH et al. Physical activity, APOE ge-
- 48. Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH et al. Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. Am J Epidemiol 2005; 161 (7): 639–51.
- 49. Taaffe DR, Irie F, Masaki KH et al. Physical activity, physical function, and incident dementia in elderly men: the Honolulu-Asia Aging Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2008; 63 (5): 529–35.
- 50. Weuve J, Kang JH, Manson JE et al. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. JAMA 2004; 292 (12): 1454–61.
- 51. Scarmeas N, Luchsinger JA, Brickman AM et al. Physical Activity and Alzheimer Disease Course. Am J Geriatr Psychiatry 2010 (Epub abead of print)
- 52. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. JAMA 2008; 300 (9): 1027–37.
- 53. Williamson JD, Espeland M, Kritchevsky SB et al. LIFE Study Investigators. Changes in cognitive function in a randomized trial of physical activity: results of the lifestyle interventions and independence for elders pilot study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2009; 64 (6): 688–94.
- 54. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. Arch Neurol 2010: 67 (1): 71–9.
- 55. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. Psychosom Med 2010; 72 (3): 239–52. 56. Hernandez SS, Coelho FG, Gobbi S, Stella F. Effects of physical acti-
- 56. Hernandez SS, Coelho FG, Gobbi S, Stella F. Effects of physical activity on cognitive functions, balance and risk of falls in elderly patients with Alzbeimer's dementia. Rev Bras Fisioter 2010; 14 (1): 68–74. 57. Cerga-Pashoja A, Lowery D, Bhattacharya R et al. Evaluation of exercise on individuals with dementia and their carers: a randomised controlled trial. Trials 2010; 11: 53.
- 58. Banda JA, Hutto B, Feeney A et al. Comparing Physical Activity Measures in a Diverse Group of Midlife and Older Adults. Med Sci Sports Exerc 2010; 42 (12): 2251–7.

Влияния адаптации к периодической барокамерной гипоксии на показатели электрической нестабильности миокарда у больных с начальными стадиями хронической сердечной недостаточности

М.К.Дмитриева¹, А.Б.Прокофьев²

¹ГОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ; ²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Резюме. В работе исследованы показатели дисперсии интервала Q—Т, вариабельности сердечного ритма и ЭКГ высокого разрешения и их изменения под влиянием адаптации к периодической барокамерной гипоксии у 100 больных с ранними стадиями хронической сердечной недостаточности. Выявлена значимая связь этих параметров с данными эхокардиографии. Показана высокая эффективность воздействия гипокситерапии на улучшение показателей электрической нестабильности миокарда в сравнении с классической физической реабилитацией.

Ключевые слова: электрическая нестабильность сердца, хроническая сердечная недостаточность, реабилитация.

Influences of intermittent hypobaric hypoxic adaptation on myocardial electrical instability in patients with initial stages of chronic heart failure

M.K.Dmitriyeva¹, A.B.Prokofyev²

Orenburg State Medical Academy, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation; ²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

Summary. In this work late potentials, heart rate variability and Q–T dispersion, and their change under the influence of adaptation to periodic hypoxia in a pressure chamber at 100 patients with early stages of chronic heart failure are investigated. Significant correlation of these parameters with the data of echocardioscopy is revealed. The big efficiency of influence of the hypoxitherapy on improvement of indicators of electric instability of a myocardium in comparison with classical physical rehabilitation is shown.

Key words: cardiac electrical instability, chronic heart failure, rehabilitation.

Сведения об авторах

Дмитриева Марина Константиновна – ассистент каф. сестринского дела Γ ОУ ВПО ОГМА Минздравсоцразвития РФ

Прокофьев Алексей Борисович – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ. E-mail: prokofyev56@gmail.com

роническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из глобальных проблем ⊾современной медицины, поскольку характеризуется широкой распространенностью и крайне неблагоприятным прогнозом [10]. Основными причинами развития данной патологии служат в 88% случаев артериальная гипертензия (АГ) и в 59% случаев ишемическая болезнь сердца (ИБС). При этом однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 12%. Такой высокий уровень летальности определяет актуальность оценки факторов риска неблагоприятных исходов заболевания. Один из показателей последнего – электрическая нестабильность миокарда при ХСН ишемической этиологии, которая присутствует даже на ранних стадиях заболевания [3].

Анализ причин смерти от ХСН по материалам международного многоцентрового исследования MERIT-HF (1999) г.) выявил, что частота случаев, определенных как «внезапная сердечная смерть», уменьшается с 64% при умеренной ХСН (II функционального класса – ФК) до 33% при наиболее тяжелой (IV ФК) [4]. Это значит, что примерно 1/2 летальных случаев среди больных с I и II ФК ХСН приходится на внезапную сердечную смерть, которая у большинства больных обусловлена желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков. Желудочковые аритмии – важный прогностический показатель и фактор риска преждевременной смерти.

Традиционно вероятность развития фатальных желудочковых нарушений ритма при ИБС связывают с желудочковой экстрасистолией (ЖЭ), которую на фоне органического поражения миокарда Bigger (1984 г.) обозначил как «потенциально злокачественное нарушение ритма». Однако опасность ЖЭ как фактора, провоцирующего жизнеугрожающие нарушения ритма, становится значимой только в тех случаях, когда ЖЭ может вызвать в измененном мио-

карде проявление зон функциональной блокады как субстрата механизма ре-ентри, лежащего в основе желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [11].

Параметры электрической нестабильности миокарда являются предметом пристального внимания ученых в свете их прогностической ценности [19]. Единого общепринятого определения понятия электрической нестабильности сердца (ЭНС) пока не существует. В целом это - стереотипная реакция сердца при воздействии на него различных патогенных факторов. Она заключается в существенном изменении электрофизиологических свойств сердечной мышцы, проявляется клинически нарушениями ритма и прогностически характеризуется различной степенью риска развития фатальных кардиальных событий. В настоящее время большинство исследователей придерживаются точки зрения, согласно которой электрическая нестабильность миокарда рассматривается как состояние, имеющее многофакторную природу. Поэтому для надежного ее прогноза необходим комплексный анализ всех возможных причин и пусковых факторов (тригтерных и модулирующих), в том числе баланса вегетативной регуляции, характера эктопии, электрофизиологических параметров и оценки сократительной способности сердца. Конечным результатом взаимовлияния этих многочисленных проаритмических факторов становится нарушение фундаментальных биоэлектрических процессов на мембранах кардиомиоцитов. В связи с этим именно ишемия миокарда, его повреждение, постинфарктное ремоделирование сердца с развитием ХСН служат наиболее частыми причинами возникновения электрической нестабильности миокарда и внезапной сердечной смерти [12].

Для больных XCH, основной причиной которой остается постинфарктный кардиосклероз, характерны нарушения симпатического и парасимпатического контроля работы сердца и снижение вариабельности ритма, что прогностически неблагоприятно в плане жизнеугрожающих аритмий. Для более точного прогнозирования аритмических событий у пациентов с XCH используют такие современные методы исследования, как ЭКГ высокого разрешения, которая позволяет регистрировать поздние потенциалы желудочков (ППЖ), что говорит о наличии аритмогенного субстрата в миокарде [5], а также определение дисперсии интервала Q-T ($Q-T_{\rm d}$), удлинение которого указывает на электрическую нестабильность миокарда [13].

Однако, несмотря на определенные успехи в медикаментозной коррекции этого состояния, эффективность ее ее пока недостаточна. Сегодня большое внимание уделяется возможности использования адаптации организма к периодическому гипоксическому воздействию при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. В ряде исследований было показано, что адаптация к гипоксии является мощным фактором профилактики и реабилитации, обладающим значимым антиаритмогенным эффектом при экспериментальных повреждениях сердца [8, 9].

В связи с этим целью данной работы стало определение влияния метода адаптации к периодической барокамерной гипоксии (АПБГ) на показатели электрической активности миокарда у больных с начальными стадиями ХСН.

Материалы и методы исследования

Обследованы 100 мужчин в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст 51,12±6,97 года) с I и IIA стадиями и I–II ФК ХСН на фоне постинфарктного кардиосклероза. Критерии исключения:

- наличие на ЭКГ блокад ножек пучка Гиса;
- мерцательная аритмия;
- невозможность точного определения продолжительно-

сти зубца T;

• тяжелая сопутствующая патология.

Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию (β-блокаторы, нитраты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, дезагреганты).

В основной группе (65 больных) в качестве реабилитации был применен метод АПБГ в барокамере «Урал-1». Курс адаптации состоял из 22 ежедневных 3-часовых сеансов на «высоте» 3500 м. Скорость «подъема» и «спуска» составляла 2−3 м/с. Реабилитацию пациентов с инфарктом миокарда указанным методом проводили на основании письменного разрешения республиканской проблемной комиссии «Недостаточность кровообращения и нарушения ритма сердца. О целесообразности применения методов гипоксической терапии у больных инфарктом миокарда №23-3/61 от 03.04.01 г.» и заключения этического комитета Оренбургской областной клинической больницы №2 от 20 апреля 2001 г. Допуск к бароадаптации осуществляла специальная отборочная комиссия.

Пациенты контрольной группы выполняли физические тренировки по общепринятым режимам физической активности [1, 14].

Пациентам проводилось суточное мониторирование ЭКГ на аппарате «Кардиотехника-4000» (АО «Инкарта», Санкт-Петербург). Величину $Q-T_{\rm d}$ измеряли автоматически на кардиокомплексе Shiller-200 как разницу между максимальной и минимальной величинами интервала Q-T, найденными по всем 12 отведениям. Патологическими считали значения $Q-T_{\rm d}$ более 80 мс. Для выявления ППЖ применяли методику M.Simson (1983 г.). Исследования были проведены на 12-канальном кардиографе «Инкарт-ЭКГВР» с компьютерным анализом данных. Регистрация показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) производилась на аппаратно-программном комплексе компьютерной ритмокардиографии - АПК-РКГ (Челябинск), минимум через 2 ч после еды, примерно в одно и то же время суток, на фоне отмены препаратов с вегетотропным действием. Регистрировались 5-минутные записи ЭКГ с определением временных (RR – средняя величина межсистолического интервала, SDNN - стандартное отклонение NN-интервалов, ARA – амплитуда дыхательной аритмии) и спектральных (HF%, LF%, VLF% доля коротких, средних и длинных волн в общем спектре колебаний сердечного ритма) показателей ритма сердца. Всем больным проводили эходопплеркардиографию (ЭхоКГ) на аппарате «Vivid-3» по общепринятой методике. Оценка клинического статуса и лабораторно-инструментальные исследования состояния сердечно-сосудистой системы были проведены до и сразу после завершения курса реабилитации (4-5 нед).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.1. Достоверность различий рассчитана по парному критерию t Стьюдента для зависимых выборок и Z Уилкоксона. Корреляционные взаимодействия описаны параметрическим критерием Пирсона. Результаты представлены в виде средней ± стандартное отклонение (стандартная ошибка средней).

Результаты исследования и обсуждение

В табл. 1 представлены показатели, отражающие состояние механизмов регуляции сердечного ритма, полученные у больных до и после реабилитационного воздействия.

В целом состояние регуляции сердечной деятельности у исследуемых больных оценивалось как неудовлетворительная адаптация. Из табл. 1 видно, что показатели ВСР у больных основной группы практически не отличались от таковых у лиц контрольной группы и характеризовались

Таблица 1. Динамика показателей ВСР							
Показатели	Осно	вная группа (n=65)	Контрольная группа (n=35)				
Показатели	до АПБГ	после АПБГ	р	до лечения	после лечения	р	
RR, мс	895,2±111,0 (15,7)	912,7±74,9 (10,5)	0,06	918,6±144,3 (36,0)	890,4±77,2 (19,3)	0,38	
SDNN, MC	60,9±19,3 (2,7)	68,6±20,0 (2,8)*	0,0004	53,6±20,5 (5,1)	58,6±15,2 (3,8)	0,29	
ARA, MC	30,4±13,2 (1,8)	36,9±15,5 (2,1)*	0,0004	34,2±19,2 (4,8)	32,9±21,7 (5,4)	0,7	
VLF	0,056±0,019 (0,002)	0,06±0,018 (0,002)	0,06	0,048±0,018 (0,004)	0,05±0,009 (0,002)	0,72	
LF	0,014±0,007 (0,0009)	0,017±0,005 (0,0008)*	0,02	0,016±0,009 (0,002)	0,013±0,006 (0,001)	0,15	
LF/ HF	1,29±0,72 (0,1)	1,3±0,47 (0,06)	0,92	1,37±0,68 (0,17)	1,34±0,45 (0,11)	0,85	
HF	0,012±0,005 (0,0007)	0,015±0,008(0,001)*	0,04	0,012±0,008 (0,002)	0,01±0,004 (0,001)	0,16	
VLF%	86,97±8,05 (1,13)	86,47±6,85 (0,96)	0,75	84,8±7,75 (1,93)	88,81±6,52 (1,63)*	0,02	
LF%	8,09±6,72 (0,95)	7,48±3,29 (0,46)*	0,47	9,18±6,18 (1,54)	6,86±4,84 (1,21)	0,06	
LF/HF%	2,2±2,45 (0,34)	2,19±1,46 (0,2)	0,96	2,17±1,79 (0,44)	2,11±1,35 (0,33)	0,9	
HF%	4,94±3,57 (0,5)	6,05±5,89 (0,83)	0,27	6,03±4,11 (1,02)	4,33±3,51 (0,87)	0,1	
Примечание: *-	различия с исходными дан	ными статистически значи	ІМЫ.	1	1		

Показатели	Осно	вная группа (n=65)	Контрольная группа (n=35)			
показатели	до АПБГ	после АПБГ	р	до лечения	после лечения	р
ППЖ+	9	1		5	2	
QRStot	105,44±18,75 (3,03)	94,00±13,7 (2,28)*	0,001	103,1±14,41 (3,22)	104,15±10,54 (2,35)	0,65
RMS-40	61,88±37,19 (6,04)	67,77±35,14 (5,85)**	0,001	45,7±24,37 (5,44)	46,3±21,1 (4,71)	0,77
Las-40	22,88±18,49 (3,00)	20,44±14,16 (2,36)	0,27	29,35±16,4 (3,66)	27,6±9,09 (2,03)	0,53

Показатели	Осно	вная группа (n=65)	Контрольная группа (n=35)			
	до АПБГ	после АПБГ	р	до лечения	после лечения	р
ФВ (%)	60,95±9,09 (1,14)	63,9±9,09 (1,12)*	0,004	56,44±8,03 (1,46)	58,55±9,43 (1,72)	0,17
КДР (см)	5,23±0,6 (0,07)	5,16±0,52 (0,06)	0,24	5,3±0,6 (0,11)	5,45±0,67	
(0,12)	0,12					
ИКДР (см/м2)	2,68±0,33 (0,05)	2,62±0,32 (0,04)	0,07	2,65±0,31 (0,05)	2,64±0,21 (0,06)	0,35
КДО (см3)	133,56±34,98 (4,44)	130,36±32,88 (4,17)	0,38	137,47±38,32 (7,24)	150,28±44,54 (8,05)*	0,03
КСР (см)	3,49±0,6 (0,07)	3,34±0,59 (0,07)*	0,006	3,69±0,59 (0,1)	3,75±0,72 (0,13)	0,48
КСО (см3)	53,34±23,75 (3,01)	48,29±23,71 (3,01)*	0,018	61,03±27,24 (5,14)	65,26±33,07 (5,97)	0,24
ВИВР	122,18±25,14 (3,27)	111,32±20,94 (2,66)*	0,001	121,42±17,72 (3,35)	108,07±16,84 (3,01)*	0,01

преобладанием нейрогуморальных влияний (VLF%) на регуляцию сердечной деятельности и избыточной ее централизацией, что характерно для ХСН [17]. При этом показатели симпатической активности (LF, LF%) были гораздо выше показателей, отражающих парасимпатические влияния (НЕ, НЕ%), что подтверждал коэффициент их соотношения (LF/HF%>2). Под влиянием АПБГ у больных отмечен достоверный рост показателей парасимпатической активности (ARA, HF) и снижение симпатических влияний (LF%). Это привело к увеличению и общей вариабельности ритма (SDNN), что, несомненно, является положительным прогностическим критерием. У лиц контрольной группы за аналогичный период времени существенных изменений в изучаемых параметрах не происхолило.

Полученные результаты о влиянии АПБГ на показатели ВСР у исследуемых больных подтверждены многочисленными экспериментальными данными Ф.З.Меерсона и соавт. [8, 9] о снижении повышенной активности симпатоадреналовой системы и ограничении стресс-реакции на нагрузку у животных под воздействием гипокситерапии. Достоверный рост показателей парасимпатической активности и снижение симпатических влияний привели к увеличению общей вариабельности ритма, что, вероятно, положительно скажется на прогнозе ХСН.

Кардиальные механизмы адаптации к гипоксии, с одной стороны, проявляются умеренной гипертрофией, увеличением мощности системы энергообеспечения и изменением метаболизма на уровне кардиомиоцитов и, как следствие, увеличением функциональных возможностей сердца, а с другой стороны, объясняются индуцированным периодической гипоксией ростом емкости коронарного русла и увеличением коронарного кровотока [23]. Адаптивный эффект также включает в себя целый ряд сложных реакций, затрагивающих на разных структурнофункциональных уровнях дыхательную систему, системы крови, гуморальной регуляции и т.д., что ведет к увеличению мощности стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем - их центральных и локальных звеньев [7]. В коре больших полушарий и в области вегетативных центров избирательно активизируется синтез нуклеиновых кислот, белка и происходит сдвиг нейроглиальных отношений [6].

По данным ЭКГ ВСР в основной группе ППЖ выявлены у 24,6% пациентов. После курса АПБГ ППЖ обнаружены у 2,7% пациентов. В контрольной группе ППЖ выявлены у 25,1% мужчин; после курса физической реабилитации этот показатель уменьшился до 13,2%. Кроме того, отмечалось достоверное уменьшение QRStot и Las-40 у больных после АПБГ, что не зарегистрировано у пациентов контрольной группы (табл. 2).

До начала реабилитации в основной группе больных $Q-T_{\rm d}>80$ мс выявлена у 21 пациента, а после АПБГ – у 7 пациентов, отмечено достоверное снижение этого показателя с 93.87 ± 10.54 (2.63) до 60.25 ± 23.26 (5.81) мс.

В контрольной группе число больных с $Q-T_{\rm d}$ >80мс уменьшилось с 11 до 6 человек, отмечено менее выраженное достоверное снижение $Q-T_{\rm d}$ с 97,00±11,04 (3,49) до 83,00±14,39 (4,55) мс. Таким образом, в 2 группах произошло уменьшение патологически удлиненного показателя $Q-T_{\rm d}$, однако под влиянием барогипоксии оно было более выраженным. Возможно, это свидетельствует о значимых изменениях в регуляции электрической активности миокарда, происходящих на фоне адаптационной терапии.

Обнаруженное нами достоверное улучшение количественных показателей ЭКГ ВР и $Q-T_{\rm d}$ под влиянием АПБГ, видимо, связано с уменьшением негомогенности миокарда вследствие улучшения коронарной перфузии. Кроме того, установлено, что под влиянием АПБГ возрастает потенциал покоя кардиомиоцитов, увеличиваются амплитуда и длительность потенциала действия [8], что уменьшает вероятность медленной диастолической деполяризации и возникновения эктопических очагов возбуждения, а увеличение длительности потенциала действия кардиомиоцитов означает удлинение рефрактерной фазы, т.е. уменьшает вероятность возникновения преждевременных импульсов [9].

По результатам ЭхоКГ в основной группе произошло статистически значимое увеличение ФВ% и уменьшение конечно-систолических размера и объема (КСР, КСО) и времени изоволюмического расслабления (ВИВР), а уменьшение индекса конечнодиастолического размера (ИКДР) было на грани достоверного. В контрольной группе получено статистически значимое снижение ВИВР и увеличение конечно-диастолического объема (КДО), при этом рост ФВ% был недостоверным (табл. 3).

У всех пациентов при холтеровском мониторировании была выявлена ЖЭ различной степени выраженности (1–4-я группы по классификации В.Lown и М.Wolf (1971 г.). У больных основной группы количество ЖЭ уменьшилось более значительно (с 456 ± 112 в сутки до 178 ± 48 , p<0,05) по сравнению с контрольной (с 418 ± 82 до 235 ± 34 , p<0,05).

С целью выявления степени взаимосвязи между параметрами ЭНС и выраженностью желудочковой аритмии был проведен корреляционный анализ, который показал отсутствие связи между выраженностью ЖЭ и ППЖ (r=0,12, p=0,32). Аналогичные результаты опубликованы Т.Farell и соавт., которые также не обнаружили достоверных корреляций между частотой выявления ППЖ и степенью ЖЭ [20]. Нами также не было найдено корреляции между отдельными параметрами ППЖ у больных с разной степенью выраженности ЖЭ. Корреляционный анализ подтвердил наличие положительной связи средней силы (r=0,48, p=0,01) ЖЭ с Q-T_d, что отмечено и в других исследованиях [22]. Не было выявлено взаимосвязи Q-T_d с показателями СУ ЭКГ и ВСР.

Обнаружена корреляционная взаимосвязь параметров ЭКГ ВР с данными ЭхоКГ: коэффициент корреляции г фракции выброса (ФВ%) с Las-40 составил -0,25 (p=0,02), ФВ% и RMS-40-0,37 (p=0,0004), ФВ% и ППЖ(+/-) - -0,32 (p=0,003). Выявлена обратная взаимосвязь ФК ХСН с RMS-40 - r=-0,22 (p=0,04). Заслуживает внимания и статистически значимая связь КСР и КСО с ППЖ (r=0,28, p=0,01) и с

RMS-40 (r=-0,26, p=0,02), а также толщины задней стенки левого желудочка и QRSFtot (r=-0,25, p=0,03).

Полученные данные корреляционного анализа, а именно отсутствие связи между ЖЭ и ППЖ, вероятно, можно объяснить тем, что они отражают разные стороны ЭНС. ППЖ указывают на существование аритмогенного субстрата, появляющегося вследствие наличия зон замедленного проведения в области рубца или участка гибернации на участках жизнеспособного миокарда и предрасполагают к возникновению re-entry, а ЖЭ выступает как пусковой механизм, реализующий аритмическую готовность [16]. Достоверное увеличение $Q-T_{\rm d}$ по мере утяжеления ЖЭ, по-видимому, объясняется более серьезными нарушениями процессов реполяризации, которые и отражают данный параметр, у больных с более выраженными желудочковыми аритмиями [18].

Значимая взаимосвязь утяжеления ХСН (ФВ%, ФК) и показателей ППЖ связана, вероятно, с наличием негомогенности миокарда на фоне постинфарктного кардиосклероза как основной причины ХСН у этих больных, хотя в литературе описана подобная взаимосвязь и у больных стенокардией [2]. Достоверные положительные сдвиги геометрии сердца по данным ЭхоКГ позволяют предположить влияние АПБГ на «обратное» ремоделирование его за счет изменения деятельности нейрогуморальных систем, ответственных за формирование ХСН. Последнее, безусловно, является мощным положительным фактором данного метода реабилитации, тесно связанным с коррекцией электрической нестабильности миокарда при этой патологии.

Выводы

- Адаптация к периодической барокамерной гипоксии по сравнению с физической реабилитацией способствует более значительному улучшению показателей вариабельности сердечного ритма, ЭКГ высокого разрешения и дисперсии интервала Q-T.
- 2. Одним из факторов, способствующим снижению ЭНС у больных ХСН является улучшение геометрии левого желудочка и сократительной способности миокарда после курса АПБГ.
- 3. Отсутствие корреляции между выраженностью ЖЭ и параметрами ЭКГ ВР, а также наличие таковой с $Q-T_{\rm d}$, наряду с отсутствием взаимосвязи $Q-T_{\rm d}$ и данных ЭКГ ВСР указывает на независимость данных показателей ЭНС.

Список использованной литературы

- 1. Аронов ДМ., Бубнова МГ., Погосова Г.В. Постстационарный этап реабилитации больных ишемической болезнью. Сердце. 2005; 4 (2): 103–7.
- 2. Барбараш ОЛ., Монингер И.Г., Бернс СА. и др. Взаимосвязь проаритмических факторов у больных с показателями систолической и диастолической дисфункций миокарда у больных ИБС. Бюлл. СО РАМН. 2003; 4: 11–4.
- 3. Гришаев СЛ. Электрическая нестабильность миокарда у больных ишемической болезнью сердца: особенности клиникоинструментальной диагностики и прогнозирование течения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2006.
- 4. Гуревич МА. Нарушения сердечного ритма и их коррекция при хронической сердечной недостаточности. Рос. кардиол. журн. 2005; 3.
- 5. Леонова ИА, Болдуева СА. Поздние потенциалы желудочков как один из предикторов внезапной кардиальной смерти у больных после инфаркта миокарда. Вестн. аритмол. 2004; 33: 12–7.
- 6.Лукьянова ЛД. Митохондриальная дисфункция типовой патологический процесс, молекулярный механизм гипоксии. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. Под ред.ЛДЛукьяновой, И.Б.Ушакова. М.: PAMH. 2004.
- 7. Меерсон Ф.З.Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1981.

8Меерсон Ф.З., Вовк В.И. Роль изменений биоэлектрической активности кардиомиоцитов в антиаритмическом эффекте адаптации к гипобарической гипоксии. Физиол. журн. СССР. 1990; 10: 1298–302.

9. Меерсон ФЗ, Устинова Е.Е. Предупреждение нарушений электрической стабильности сердца при экспериментальном инфаркте миокарда с помощью адаптации к гипоксии. Бюлл. эксперим. биологии. 1988; 4: 401–3.

10. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная недостаточность. 2010; 11 (1): 3–62.

11. Недоступ А. Принципы лечения и профилактики жизнеугрожающих аритмий. Врач. 2001; 1: 36–8.

12. Никитин А.Э., Гришаев С.Л., Свистов А.С., Никифоров В.С. Электрическая нестабильность миокарда: причины, диагностика, лечение. СПб.: Агенство «ВиТ-Принт», 2010.

13. Пшеничников И., Шипилова Т., Карай Д. и др. Связь интервала QT и дисперсии интервала QT с факторами, определяющими прогноз сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в популяции женщин 56–65 лет города Таллин. Кардиология. 2009: 4: 46–51.

14. Рекомендации по физической реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда: Методические рекомендации МЗ РСФСР. М., 1986.

15. Современные методы реабилитации больных ишемической болезнью сердца на постстационарном (диспансернополиклиническом) этапе. Пособие для врачей. МЗРФ. М., 2004. 16. Чирейкин Л.В., Быстров Я.Б., Шубик Ю.В. Поздние потенциалы желудочков в современной диагностике и прогнозе течения заболеваний сердца. Вест. аритмол. 1999; 13: 61–74. 17. Явелов И.С. Вариабельность ритма сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд клинициста. Сердце. 2006; 5 (1): 18–23.

18. Cowan JC, Yusoff K, Moore M et al. Importance of lead selection in QT interval measurement. Am J Cardiol 1988; 61: 83–7.

19. Cuddy TE, Halli PS, Tate RB. QT dispersion and heart rate predict the risk of sudden unexpected cardiac death in men: the Manitoba Follow-Up Study. Prev Cardiol 2009; 12 (1): 27–33.

20. Farell TG, Bashir Y, Cripps T et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal averaged-electrocardiogram. J AM Coll cardiol 1991; 18: 687–97.

21.Kim NH et al. The separate and joint effects of prolonged QT interval and beart rate on mortality. Atherosclerosis 2009; 1.

22. Oicarinen L, Viitasalo M, Toivonen L. Dispersions of the QT interval in postmyocardial infarction patients presenting with ventricular tachycardia or with ventricular fibrillation. J AM Coll cardiol 1998; 81: 694–7.

23. Rakusan K, Ostadalova I, Ostadal B, Kolar F. The effect of ras on coronary vascular growth response to hypobia in newborn rats 5-th international conference «Hypoxia in medicine». Innsbruck, Austria. Hypox Med J 2003.

Динамика эффективности лечения артериальной гипертензии в Якутии

К.И.Иванов¹, Т.М.Климова², И.В.Корнильева¹

¹Кардиологический диспансер ГУ Республиканская больница № I – Национальный центр медицины Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия);

²ФГНУ Институт здоровья, Якутск

Резюме. Цель работы — изучение 3-летней динамики распространенности, информированности и лечения артериальной гипертензии у взрослого населения Якутска. Материалом исследования явились одномоментные клинико-эпидемиологические обследования выборки из неорганизованного мужского и женского населения Якутска в рамках протоколов программы CINDI (2004-2005 гг.) и РОСЭПИД (2008 г.). По данным 2 исследований, артериальная гипертензия выявлена у 40% обследованных. Информированность увеличилась на 3,3% (p>0,05), при этом у мужчин она существенно ниже, чем у женщин (p=0,001). За 3-летний период возросла доля лиц, принимающих антигипертензивные препараты (40,3 и 54% соответственно, p<0,01), контроль артериальной гипертензии повысился до 36,5%. Наблюдается положительная динамика в смертности населения Якутии от цереброваскулярных болезней.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, распространенность, информированность, лечение, эффективность, смертность от цереброваскулярных болезней, Якутия.

Dynamics of efficacy in the management of hypertension in Yakutia

K.I.Ivanov¹, T.M.Klimova², I.V.Kornileva¹

¹Cardiology Dispensary State Republican Hospital NoI - National Centre for Medicine,

Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia);

²Federal State Scientific Institution Institute for Health, Yakutsk

Summary. Study aim: 3-year study of the dynamics of the prevalence, awareness and treatment of hypertension in the adult population of Yakutsk. The material of the study was cross-sectional clinical-epidemiological examination of a target sample from informal male and female population of Yakutsk under the protocols of the program CINDI (2004–2005) and ROSEPID (2008). According to the two studies hypertension was diagnosed in 40% of patients. Awareness has increased by 3,3% (p>0,05), and in men it is substantially lower than in women (p=0,001). For the three-year period the proportion of persons receiving antihypertensive agents (40,3 and 54% respectively, p<0,01) has increased, control of hypertension improved to 36,5%. There is some reduce in cerebrovascular disease mortality in Yakutia.

Key words: hypertension, prevalence, awareness, treatment, effectiveness, cerebrovascular disease mortality, Yakutia.

Сведения об авторах

Иванов Кюндюл Иванович – д-р мед. наук, дир. кардиологического диспансера ГУ Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины Министерства здравоохранения Республики Caxa. E-mail: kivanoff@km.ru, kardio14@mail.ru

Климова Татьяна Михайловна — канд. мед. наук, руководитель группы профилактики и мониторинга ССЗ ФГНУ Институт здоровья. E-mail: tklimova@rambler.ru

Корнильева Ирина Владимировна — канд. мед. наук, зам. дир. кардиологического диспансера ГУ Республиканская больница №1 — Национальный центр медицины Министерства здравоохранения Республики Саха. E-mail: kardio14@mail.ru

Неговория на успехи современной фармакотерапии, артериальная гипертензия (АГ) до сих пор остается плохо контролируемым заболеванием и сохраняет роль основного фактора риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [1–3].

Научные основы профилактики осложнений АГ включают в себя активное выявление больных и полноценную антигипертензивную терапию [1, 2]. Результаты контролируемых клинических исследований показывают реальность достижения целевых уровней артериального давления (АД) и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений [4]. Основными препятствиями для адекватного контроля АД являются низкая приверженность пациентов лечению и трудность подбора медикаментозной терапии [5].

Для контроля над эпидемиологической ситуацией в отношении АГ проводятся мониторинговые исследования, которые дают возможность оценки эффективности предпринимаемых мер и коррекции направления вмешательства [6].

Цель работы – изучение динамики эффективности лечения АГ в Республике Саха (Якутия) на примере 2 независимых одномоментных исследований в репрезентативных выборках населения Якутска 35–64 лет.

Материал и методы

Материалом для настоящего исследования послужили результаты обследования 2 случайных репрезентативных выборок (2005, 2008 гг.) из неорганизованного населения Якутска.

В 2004-2005 гг. в рамках научно-исследовательских работ при участии Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия) и ФГНУ Институт здоровья проведено изучение распространенности поведенческих факторов риска неинфекционных заболеваний среди населения Якутска по протоколам Программы интегрированной профилактики неинфекционных заболеваний - CINDI. Обследована случайная репрезентативная выборка из неорганизованного населения 2 административных округов Якутска (Октябрьского и Сайсарского) в возрасте 25-64 лет. Многоступенчатая выборка («округ-участок-респондент») формировалась на основе списков избирателей с использованием метода случайных чисел. В исследовании приняли участие 2019 человек, в том числе 976 мужчин и 1043 женщины. Отклик составил 76,8%. Для сравнительного анализа использованы данные 1209 респондентов 35-64 лет (453 мужчины и 756 женщин). Средний возраст обследованных составил 48,5±7,6 года.

В 2007–2008 гг. в рамках Российского многоцентрового эпидемиологического исследования РОСЭ-ПИД-2007 обследовано неорганизованное население Якутска обоего пола 35–64-летнего возраста. Многоступенчатая выборка («поликлиника—уча-

сток-респондент») формировалась с использованием генератора случайных чисел на основе списков населения, прикрепленного к лечебным учреждениям. Всего обследовано 1266 человек (отклик 70,3%). В сравнительный анализ включены данные 1229 человек (473 мужчины и 756 женщин). Средний возраст респондентов составил 48±7,7 года.

Обследование проводилось обученным медицинским персоналом с использованием стандартных методов исследования. Программа обследования включала медико-социологический опрос; измерение АД (двукратное), частоты сердечных сокращений (ЧСС); антропометрию; учет статуса курения, употребления алкоголя. Эффективным лечением АГ считали достижение целевого уровня АД (140/90 мм рт. ст. и менее) на фоне антигипертензивной терапии.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Statistica 8.0. При сравнении групп по качественным признакам использовался критерий Пирсона χ^2 . Критическое значение уровня значимости (p) принималось равным 5%. Показатели стандартизованы по возрастной структуре населения Европы (2001 г.).

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены данные о распространенности АГ среди взрослого населения Якутска. В целом, по данным 2 исследований, повышенные уровни АД установлены у 40% обследованных (486 и 482 человека в 2005 и 2008 гг. соответственно). При этом не выявлено гендерных различий и динамики стандартизованных по возрасту показателей распространенности АГ по годам исследований. В то же время в мужской выборке 2008 г. показатели распространенности АГ в группе 45–54 лет ниже, а в группе 55–64 лет выше, чем в 2005 г. В 2 группах (мужчин и женщин) отмечается увеличение показателя распространенности АГ в более старших возрастных группах (р=0,01).

В табл. 2 представлены данные, характеризующие информированность респондентов в отношении АГ, охват лечением и его эффективность. Среди мужчин в 2 исследованиях осведомленность о наличии заболевания была существенно ниже, чем у женщин (p=0,001). В динамике среди женщин отмечается незначительное увеличение доли информированных о наличии АГ (с 79 до 85%, p=0,05), у мужчин показатель сохраняется на прежнем уровне (67%).

Мужчины реже, чем женщины, принимали антигипертензивные препараты (p=0,001). Среди лиц с АГ к 2008 г. доля получающих гипотензивную терапию увеличилась у мужчин с 27 до 40% (p=0,01), у женщин – с 48 до 63% (p=0,001). Из них эффективно лечились в 2005 г. 20% мужчин, в 2008 г. – 30% (p=0,2). Среди женщин, больных АГ, доля эффективно лечащихся в динамике несколько увеличилась, но различия также

	Мужчины			Женщины				Оба пола				
Возраст, лет	20	05 г	200	08 г.	200	05 г.	200)8 г.	200)5 г.	200)8 г.
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
35-44	35	24,8	44	24,9	57	22	48	18,9	92	23	92	21,4
45-54	82	44,1	70	38,9	149	45,6	129	42,7	231	45	199	41,3
55-64	68	53,9	74	63,8	95	55,9	117	58,2	163	55,1	191	60,3
35-64#	185	40,2	188	41	301	40,3	294	39	486	40,2	482	39,2

F	My.	жчины	Жен	щины	Оба пола	
Годы	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Информированно	ОСТЬ	1				
2005	124	67	239	79	363	74,7
2008	125	66,5	251	85,4	376	78
Доля больных АГ,	принимающих гипоте	нзивные препараты				
2005	49	26,5	147	48,8	196	40,3
2008	75	39,9**	185	62,9***	260	54**
Эффективность л	ечения у лиц, приним	ающих гипотензивные	препараты			
2005	10	20,4	52	35,4	62	31,6
2008	23	30,7	72	38,9	95	36,5

не достигали уровня статистически значимых (36 и 39% соответственно, p=0,6). В целом эффективность лечения АГ в Якутске достаточно высокая и увеличилась за анализируемый период с 31,6 до 36,5%.

Частота применения различных классов гипотензивных препаратов для лечения АГ, как в 2005-м, так и в 2008 гг., не зависела от половой принадлежности пациентов. По данным 2 исследований, в 79% случаев в 2005 г. и в 88% случаев в 2008 г. для лечения больных АГ использовался только один препарат – монотерапия (рис. 1). В подавляющем большинстве случаев это были ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), на втором месте – β-адреноблокаторы (БАБ). ИАПФ использовались в 68% случаев в 2005 г. и в 78% – в 2008 г. (p=0,03). В динамике отмечается снижение доли БАБ в спектре используемых препаратов с 21 до 13% (р=0,03). Антагонисты кальция (АК) использовались в 4% случаев в 2005 г. и в 6% – в 2008 г. (*p*=0,3). Существенно уменьшились случаи использования в качестве монотерапии препаратов центрального действия, в частности адельфана. Так, если в 2005 г. его принимали 11 человек, то в 2008 г. – только 1 пациент (р=0,01).

Стандартизованная по возрасту распространенность АГ среди населения Якутска в целом составила 40% у мужчин и женщин, что сопоставимо с результатами в целом по России. По данным С.А.Шальновой, согласно результатам обследования репрезентативной выборки российского населения, распространенность АГ составляет у мужчин 37,2%, у женщин – 40,4% [6].

По данным ГНИЦ профилактической медицины МЗСР РФ, в последнее время увеличилось количество больных АГ, знающих о наличии у них этого заболевания (в 2005 г. этот показатель увеличился среди мужчин с 37 до 75%, среди женщин – с 58 до 80%). Несмотря на то что пациенты стали чаще лечиться, эффективность терапии все еще неудовлетворительная. На сегодня адекватный контроль АД зарегистрирован только у 20,5% мужчин и у 22,5% женщин [6, 7].

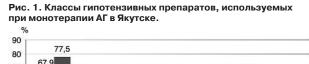
Частота достижения целевого уровня АД в популяции, по данным Chobanian и соавт., за последние годы увеличилась, но по-прежнему не достигает 50% [8]. Так, в Европейской популяции больных АГ в 60-72% случаев не удается достичь целевого уровня АД. И даже в США контроль АД достигается только у половины пациентов, получающих антигипертензивную терапию, что, безусловно, превосходит показатели европейских стран, но также не является достаточным

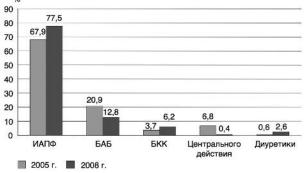
Таким образом, приведенные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о получении сопоставимых результатов эффективности лечения АГ в Якутии с европейскими странами. Научной и методологической основой этих достижений в практическом здравоохранении региона явилась реализация с 2000 г. республиканской целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии» и Доктрины здорового образа жизни среди населения [10].

Повышение эффективности лечения АГ в амбулаторных условиях, по нашему мнению, опосредованно повлияло на динамику смертности населения Якутии от цереброваскулярных болезней (ЦВБ). Так, за 2005-2009 гг. этот показатель снизился на 13,3% (рис. 2) [10].

Хотелось бы отметить и некоторые успехи в терапии АГ. Так, совместные усилия ученых, врачей и организаторов здравоохранения позволили изменить частоту использования различных классов лекарственных препаратов: в 1999 г. в России 37% больных лечились устаревшими малоэффективными препаратами, а сегодня 66% больных получают ИАПФ, 30% – БАБ, 12% – АК, 40,4% – диуретики [6, 7]. Результаты проведенного нами исследования в целом также согласуются с российскими данными, хотя доля применения БАБ и АК значительно ниже.

При сравнении данных настоящего исследования с результатами других недавних региональных исследований (Рязанская область 2002-2007 гг., Брянская





Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БАБ – β-адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов

область 2004-2008 гг.) необходимо отметить схожие показатели распространенности АГ в данных регионах, но некоторые различия в медикаментозной терапии.

Так, распространенность АГ среди городских жителей Рязанской и Брянской областей в динамике увеличилась и составила в 2008 г. 39,1% [11, 12].

Число пациентов, принимающих антигипертензивные препараты, увеличилось с 61,9 до 83,8% (*p*<0,001) в Рязанской и с 77,5 до 82,9% (*p*<0,01) в Брянской областях, что превысило показатели Якутска (54%), а также российские показатели (55%) в исследовании ЭПОХА [13] и показатель 59,4% в обследовании, проведенном в рамках Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» [6].

За 5 лет в Рязанском регионе существенно сократилось число пациентов с АГ, принимающих один лекарственный препарат, – с 52,5 до 36,5% (р<0,01), что противоречит нашим данным (88%) [12].

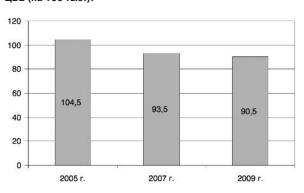
Как в Якутии, так и в Рязанской и Брянской областях, в подавляющем большинстве случаев пациенты получают ИАПФ: 78, 62,6 и 59,0% соответственно. Вместе с тем в Якутске в динамике отмечается снижение доли БАБ (с 21 до 13%), что отличается от результатов, полученных в Рязанской области, где доля БАБ увеличилась с 17,6 до 34,2% (р<0,001). Среди городских жителей Брянской области использование БАБ уменьшилось с 34,2 до 31,6% (p>0,05) [11, 12].

Эффективность лечения АГ среди городских жителей Рязанской и Брянской областей составила, соответственно, 24,6 и 29,8% [11, 12], что несколько ниже результатов Якутского исследования – 36,5%.

Выводы

- 1. Распространенность АГ в Якутии на примере столицы региона в динамике за период 2005–2008 гг. не изменилась и составила 40%.
- 2. Среди городской популяции Якутска отмечаются увеличение показателей приверженности и эффективности лечения АГ. Информированность увеличилась до 78%. Доля больных АГ, принимающих антигипертензивные препараты, возросла с 40,3 до 54% (р<0,01). Эффективность лечения АГ составила 36,5%.

Рис. 2. Смертность населения Республики Саха (Якутия) от ЦВБ (на 100 тыс.).



- 3. При лечении АГ в Якутии 1-е место занимают ИАПФ (78%), 2-е место – БАБ (13%). В то же время в антигипертензивной терапии преобладает монотерапия (88%).
 - 4. Повышение эффективности лечения АГ на популяционном уровне положительно влияет на динамику отдельных демографических показателей: к 2010 г. смертность населения Якутии от ЦВБ снизилась на 13,3%.

Литература

1. Шальнова СА. Проблемы лечения артериальной гипертонии. Кардиоваск. тер. профил. 2003; 2 (3): 17-21.

2.2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105-87.

3. The 7th report of the joint National Committee on prevention, evaluation, detection and treatment of high blood pressure. The JNS Report. JAMA 2003; 289 (19): 2560-72.

4. Шальнова СА., Марцевич С.Ю., Деев АД. и др. Рабочая группа программы ПРОЛОГ. Артериальная гипертония в России: исследование ПРОЛОГ как способ доказательства возможностей современной терапии. Кардиология. 2005; 1: 15-20. 5. Конради А.О., Полунина Е.В. Hedocmamочная приверженность лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. Cons. Med. 2004; 10 (3).

б. Шальнова СА., Баланова ЮА., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомлейность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос. кардиол. журн. 2006; 4: 45-50.

7. Шальнова СА., Деев АД., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Проф. забол. и укреп. здор. 2001; 4 (2): 63-7.

8. Chobanian et al. Hypertension 2003; 42: 1206-52.

9. Wolf-Maier K et al. Ĥypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. Hypertension 2004:43:10.17

10. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Республики Саха (Якутия) в 2009 г. Якутск, 2010; офсет 120. 11. Ерченкова В.Е., Константинов В.В., Тимофеева Т.Н. и др. Эпидемиологическая ситуация по артериальной гипертонии среди населения Брянской области: распространенность, информированность, лечение, эффективность. Кардиоваск. тер. профил. 2010; 9 (1): 4-9.

12. Смирнова ЕА. Артериальная гипертония в Рязанской области. Рос. кардиол. журн. 2009; 5: 68-73.

13. Фомин Й.В. Артериальная гипертония в Российской Федерации – последние 10 лет. Что дальше? Сердце. 2007; 3: 120–2.

Лерканидипин – блокатор кальциевых каналов III поколения

А.А.Кириченко ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития РФ, кафедра терапии

Резюме. Обзор посвящен эффективности, безопасности и переносимости лерканидипина – блокатора кальциевых каналов 3-го поколения. Препарат отличает высокая липофильность и селективность, что обеспечивает его накопление в клеточных мембранах гладких мышц сосудов. По антигипертензивной эффективности не уступает ни одному из основных современных препаратов для лечения артериальной гипертензии. Антигипертензивное действие развивается постепенно, без резких перепадов давления и увеличения частоты сердечных сокращений, что позволяет его применять и у пациентов с ишемической болезнью сердца. Высокая антигипертензивная эффективность при приеме 1 раз в сутки, низкая частота неблагоприятных эффектов (в том числе способность вызывать отечность конечностей) способствуют увеличению приверженности пациентов лечению. Практически полное отсутствие влияния на миокард и проводящую систему сердца, частоту сердечных сокращений, органопротективные свойства наряду с хорошей переносимостью делают препарат особенно привлекательным для лечения пожилых пациентов. **Ключевые слова:** артериальная гипертензия, блокатор кальциевых каналов.

Lercanidipine is a third-generation calcium channel blocker

A.A.Kirichenko

Summary. The review deals with the efficacy, safety, and tolerance of lercanidipine, a third-generation calcium channel blocker. The drug is noted for its high lipophilicity and selectivity, which ensures its accumulation in the cell membranes of vascular smooth muscles. In terms of its antihypertensive efficacy, it is as good as current main drugs in treating arterial hypertension. Its antihypertensive effect develops gradually without drastic pressure falls and higher heart rate, which enables it to be used in patients with coronary heart disease. The high antihypertensive efficacy of the drug taken once daily and its low rate of adverse reactions (including its ability to induce limb edema) favor a better patient compliance. The practically utter absence of its effect on the myocardium, cardiac conduction system, and heart rate and its organ-protective properties along with its good tolerability make the drug more attractive for the treatment of elderly patients.

Key words: arterial hypertension, calcium channel blocker.

Сведения об авторе

Кириченко Андрей Аполлонович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии РМАПО. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru

орошо известно, что повышение АД приводит к возрастанию частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, однако лишь 22% больных артериальной гипертонией (АГ) лечатся эффективно. Основная причина этого – непонимание пациентами того, что, несмотря на часто бессимптомное течение, АГ относится к заболеваниям с неблагоприятным прогнозом, и при нерегулярном приеме или прекращении приема препаратов возможны развитие осложнений [1-4] и плохая переносимость лекарственных средств. Это приводит к частому нарушению режима лечения. Примерно 1/4 часть больных в течение 1-го года лечения перестают принимать назначенный препарат из-за возникающих побочных эффектов [5-8].

В наибольшей степени проблема эффективного и безопасного лечения АГ актуальна для пациентов с мягкой и умеренной АГ, когда само по себе наличие повышенного артериального давления (АД) зачастую бессимптомно. В подобных случаях крайне важно, чтобы лечение АГ не доставляло больному больше неприятностей, чем само заболевание.

Решение этой проблемы достигается обычно двумя путями: использованием препаратов с минимальным числом побочных эффектов и комбинированием антигипертензивных препаратов (АГП) в дозах, редко вызывающих побочные эффекты. Целесообразность комбинированной терапии связана с тем, что увеличение дозы препарата при монотерапии может привести к появлению дозозависимых побочных эффектов, субъективно неприятных для пациента: нарушения сна с тревожными сновидениями, изменения настроения, эректильная дисфункция, приливы, прибавка веса, ночной диурез и многое другое. Рациональная комбинация невысоких доз гипотензивных лекарств, потенцирующих действие друг друга, позволяет повысить эффективность терапии и свести число побочных эффектов к минимуму [9].

Актуально и создание новых препаратов с улучшенными свойствами, близкими к «идеальному» лекарству.

Длительно действующие блокаторы кальциевых каналов (БКК) относятся к основной группе лекарственных препаратов для лечения АГ [10-13].

Будучи метаболически нейтральными, т.е. не имеющими неблагоприятного действия на липидный, углеводный или электролитный обмен и не влияющими на инсулинрезистентность, все широко используемые дигидропиридиновые БКК имеют общие побочные эффекты - тахикардию, отеки лодыжек и приливы [14]. Отеки лодыжек (наиболее широко встречаемое побочное действие БКК) и другие более редкие и неопасные побочные эффекты часто беспокоят больных и могут стать причиной отказа от лечения.

Верапамил, дилтиазем и нифедипин - первые и наиболее известные представители трех основных подгрупп антагонистов кальция (АК) L-типа, так называемые препараты-прототипы (АК I поколения), были введены в клиническую практику почти 50 лет назад. В многочисленных исследованиях установлена их высокая антигипертензивная эффективность. Однако обнаружены и существенные общие недостатки: недостаточная тканевая селективность, низкая биодоступность и быстрая элиминация, которая обусловливает их непродолжительное клиническое действие, из-за чего препараты необходимо принимать 3-4 раза в сутки. Непродолжительное и быстрое антигипертензивное действие приводит к частому развитию побочных эффектов, связанных с вазодилатацией, и активации симпатоадреналовой и ренин-ангиотензиновой систем. Более того, чрезмерная вазодилатация на максимуме действия препаратов и повышение активности нейрогуморальных систем делают небезопасным длительное применение АК I поколения, в особенности нифедипина, у пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца.

Несколько лучшей переносимостью обладают АК II поколения. Увеличение продолжительности действия достигается путем создания лекарственных форм с замедленным высвобождением активного вещества. Большинство АК II поколения не обеспечивает стабильного терапевтического эффекта на протяжении суток, поэтому их приходится назначать 2 раза в день.

В 1990-е годы появились препараты со сверхдлительным антигипертензивным действием (АК III поколения) – амлодипин, лацидипин, лерканидипин и манидипин.

Особенности БКК дигидропиридинового ряда связаны с различиями в растворимости внутри двухслойных мембран гладкомышечных клеток сосудов. Неодинаковые липофильность и мембранный коэффициент распределения объясняют различия во времени возникновения антигипертензивного действия отдельных БКК ди-

гидропиридинового ряда [15]. Длительно действующие БКК дигидропиридинового ряда, такие как лерканидипин и амлодипин, имеют высокую липофильность и более высокий мембранный коэффициент распределения [16].

Липофильность лерканидипина значительно превышает таковую других АК. Лерканидипин глубоко проникает в липидный бислой клеточных мембран, где накапливается в высоких концентрациях, образуя своего рода депо, и оттуда постепенно диффундирует в просвет кальциевого канала. Этим объясняются постепенное начало и длительность (24 ч) его антигипертензивного действия. Содержание лерканидипина в клеточных мембранах в 10-15 раз выше, чем амлодипина. Именно высокое накопление лекарнидипина в клеточных мембранах определяет особенности фармакокинетики, отличающие его от других БКК (так называемая фармакокинетика, контролируемая мембраной. При этом фармакологическая активность препарата определяется содержанием не в плазме, а в сосудистой стенке, где лерканидипин может сохраняться достаточно долго. Находясь в мембранных структурах, лерканидипин постепенно взаимодействует с кальциевыми каналами артериальных гладкомышечных клеток [17]. Высокий мембранный коэффициент распределения обеспечивает наиболее плавное начало и самую высокую продолжительность действия препарата [15, 17]. Снижение АД после первого приема лерканидипина наблюдается через несколько дней, антигипертензи-



23317, Россия, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ "Башня на Набережной", Блок Б

вый эффект постепенно нарастает в течение 4–8 нед. Лерканидипин в сравнении с другими дигидропиридинами, включая амлодипин, значительно медленнее вымывается из тканей. Продолжительность действия препарата сохраняется в течение 30–40 ч после последнего приема. Благодаря столь плавному развитию антигипертензивного действия он не вызывает активации симпатоадреналовой системы и увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Лерканидипин оказывает 24-часовое антигипертензивное действие при приеме 1 раз в сутки [18–20]. Комбинация таких свойств, как постепенное начало действия и длительная продолжительность эффекта, объясняют признанную безопасность и хорошую переносимость лерканидипина [17].

АК III поколения отличаются высокой тканевой селективностью к медленным кальциевым каналам гладкомышечных клеток сосудов по сравнению с кальциевыми каналами миокарда, благодаря которой практически не оказывают влияния на сократимость миокарда, функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость. Наибольшую вазоселективность имеет лерканидипин: 730:1 (193:1 – у лацидипина, 95:1 – у амлодипина, 6:1 – у фелодипина и 3:1 – у нитрендипина) [21]. В терапевтических дозах лерканидипин действует на кальциевые каналы гладкомышечных клеток сосудов и не влияет на кальциевые каналы в сердечной мышце, что не приводит к нарушению процессов возбуждения и сокращения миокарда. В соответствии с вазоселективностью лерканидипин проявляет менее выраженную отрицательную инотропную активность, чем фелодипин, нитрендипин, лацидипин и амлодипин [21]. Благодаря высокой вазоселективности и минимальному кардиодепрессивному действию лерканидипин можно считать наиболее безопасным АК для лечения АГ или стенокардии у больных с систолической дисфункцией левого желудочка.

Антигипертензивная эффективность лерканидипина оценивалась в ряде исследований, в том числе сравнительных, у пациентов с разной степенью тяжести АГ

В 2002 г. было завершено многоцентровое открытое исследование ELYPSE, в котором приняли участие более 9000 больных с 1–2-й степенью АГ [22]. Оценивалась антигипертензивная эффективность монотерапии лерканидипином в дозе 10 мг 1 раз в день на протяжении 3 мес лечения. Уже через 1 мес приема препарата АД достоверно снизилось: систолическое АД (САД) – на 13,5±11,5, а диастолическое АД (ДАД) – на 9,4±7,7 мм рт. ст., а через 3 мес лечения у 64% пациентов был достигнут целевой уровень САД (менее 90 мм рт. ст.). Нормализация АД (менее 140/90 мм рт. ст.) достигнута у 32% пациентов. Прием лерканидипина не приводил к развитию рефлекторной тахикардии: частота сердечных сокращений (ЧСС) достоверно снизилась с 77 до 75 уд/мин.

Сопоставление эффективности лерканидипина в дозе 10–20 мг/сут и других препаратов из группы БКК в перекрестных двойных слепых исследованиях продемонстрировало такую же антигипертензивную эффективность у больных с мягкой и умеренной АГ в течение 2–16 нед лечения, как у нифедипина замедленного высвобождения (SR) в дозе 20–40 мг 2 раза в день [23], нифедипина GITS в дозе 30–60 мг 1 раз в день [24], амлодипина в дозе 10 мг/сут [25], фелодипина в дозе 10–20 мг/сут [24] и верапамил SR в дозе 240 мг/сут [26]. Сравнительный анализ профиля АД по данным суточного мониторирования показал, что снижение среднего пикового ДАД после 16 нед лече-

ния лерканидипином в дозе 10 мг/сут составило 18 мм рт. ст. и было сопоставимо с эффектом нифедипина SR 20 мг 2 раза в день (18 мм рт. ст.). Эффект нифедипина GITS в дозе 60 мг 1 раз в день был несколько более выражен и составил 20 мм рт. ст. [27]. По этому же показателю другие БКК уступали в эффективности лерканидипину: эффективность амлодипина в дозе 10 мг 1 раз в день составила 15 мм рт. ст., верапамила SR в дозе 240 мг 1 раз в день – 12 мм рт. ст., фелодипина в дозе 10 мг 1 раз в день – 8 мм рт. ст. [27]. Остаточное снижение ДАД (через 24 ч после приема последней дозы препарата) было значительно более выражено на фоне приема лерканидипина (15 мм рт. ст.) по сравнению с другими БКК (4-13 мм рт. ст.). По САД остаточный эффект терапии лерканидипином (16 мм рт. ст.) был сопоставим с таковым на фоне приема исследованных БКК (13–17 мм рт. ст.).

Терапия лерканидипином АГ 1-2-й степени позволяет достигнуть нормализации АД в 72-89% случаев [23, 24]. При отсутствии снижения АД до целевого уровня после 4 нед лечения увеличение дозы лерканидипина до $20 \, \mathrm{mr/cyr}$ приводит к дополнительному антигипертензивному эффекту [23, 28].

Монотерапия лерканидипином возможна и у больных тяжелой АГ: в небольшом рандомизированном исследовании с включением 50 пациентов назначение лерканидипина в дозе 20–40 мг/сут привело к снижению ДАД на 22 и 29 мм рт. ст. через 30 и 60 дней лечения [29]. Двукратный прием препарата в сутки был более эффективен, чем однократный.

Клинические исследования подтверждают безопасность и эффективность БКК дигидропиридинового ряда у больных АГ. Их особенно рекомендуют при лечении пожилых пациентов с систолической АГ, со стенокардией, заболеваниями периферических сосудов и сахарным диабетом (СД) типа 1 и 2. БКК имеют преимущества перед другими АГП в снижении частоты возникновения инсультов у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ и демонстрируют высокую эффективность и хорошую переносимость при комбинированном назначении с β-адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [10, 14, 30–32].

Эффективность лерканидипина продемонстрирована у пожилых пациентов (средний возраст – 66,7 года) с изолированной систолической АГ: применение в суточной дозе 10 или 20 мг через 8 нед привело к значимому (по сравнению с плацебо) снижению АД на 32 мм рт. ст. [30].

Анализ эффективности современных АГП предусматривает не только их способность в должной мере контролировать уровень АД, но и возможность улучшить функциональное и структурное состояние органов-мишеней.

После 6 мес регулярной антигипертензивной терапии (АГТ) лерканидипином на фоне нормализации АД отмечено значительное улучшение состояния микроциркуляции: нормализация диаметра и увеличение числа функционирующих капилляров, уменьшение выраженности агрегации и восстановление нормальной скорости движения эритроцитов. Влияние АГТ на улучшение функционирования микроциркуляторного русла не зависело от длительности АГ и возраста пациентов. На фоне АГТ и достижения целевых значений АД параметры микроцируляции приблизились к показателям сопоставимой по возрасту группы лиц с нормальным уровнем АД.

Имеются сообщения об органопротективных свойствах лерканидипина. В нескольких небольших иссле-

дованиях приводятся данные, свидетельствующие о способности лерканидипина подвергать обратному развитию гипертрофию миокарда левого желудочка у больных АГ. Этот эффект был столь же выражен, как на фоне терапии блокатором рецепторов ангиотензина (БРА) лозартаном [33] и ИАПФ эналаприлом [34].

Лерканидипин способен проявлять нефропротективную активность. Хорошо известно, что снижение АД вне зависимости от класса АГП замедляет прогрессирование патологии почек [35–40]. В ходе крупного исследования ААЅК (African American Study Kidney Disease) показано, что у больных АГ без СД скорость прогрессирования нарушений азотовыделительной функции почек определяется в первую очередь величиной гипотензивного эффекта. Замедление снижения скорости клубочковой фильграции наблюдалось на фоне лечения препаратами различных классов при условии адекватного контроля уровня АД. Повторные биопсии продемонстрировали возможность обратного развития структурных изменений в почках на фоне стойкой нормализации АД.

Кроме того, показано, что ИАПФ и БРА обладают дополнительным нефропротективным эффектом, независимо от их антигипертензивного действия [15, 25–30]. Назначение ИАПФ приводит к достоверно более отдаленному наступлению «почечной смерти» (диализ или трансплантация почек) как при диабетической нефропатии, так и при АГ с протеинурией без СД (исследование GISEN). Такие значимые эффекты ИАПФ на замедление прогрессирования функции почек обусловлены тем, что они воздействуют практически на все основные факторы прогрессирования поражения почек — системную и внутриклубочковую гипертензию, замедление процессов тубулоинтерстициального некроза (нефросклероза), а также уменьшают протеинурию.

Наиболее важным в действии ИАПФ принято считать ослабление эффекта циркулирующего ангиотензина II на эфферентные артериолы.

Результаты исследования INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goalin Hypertension Treatment) позволяют предположить, что АГТ антагонистами калия также имеет ренопротективный эффект [41]. С другой стороны, в ряде исследований с использованием АК амлодипина, несмотря на высокую антигипертензивную эффективность, не было отмечено нефропротективного эффекта у больных с диабетической и недиабетической патологией почек [42–44].

Неоднозначное действие АК на почечную функцию объясняют их влиянием на сосуды почек, поскольку они преимущественно расширяют афферентные клубочковые артериолы. Это не способствует устранению клубочковой гипертензии — ведущему механизму протективного действия ИАПФ и БРА [45].

В то же время есть сообщения о том, что лерканидипин, обладающий высокой липофильностью, расширяет эфферентные артериолы у крыс со спонтанной АГ [46]. Гипотеза, предполагающая наличие у лерканидипина нефропротективного действия, нашла поддержку в результатах двух клинических исследований ZAFRA и DIAL. Исследование ZAFRA продемонстрировало снижение выраженности протеинурии и повышение клиренса креатинина на фоне добавления лерканидипина к терапии ИАПФ (63,4%) или БРА (36,6%) у пациентов с АГ и хронической почечной недостаточностью, а DIAL – достоверное и практически одинаковое снижение скорости экскреции альбумина при сопоставление эффективности терапии

лерканидипином (10-20 мг/сут) или рамиприлом (5-10 мг/сут) в течение 12 ч у пациентов с АГ и СД типа 2 с наличием микроальбуминурии. Предполагается, что нефропротективное действие может быть связано с его прямым действием на эфферентные артериолы, обеспечивающим баланс пре- и постгломерулярной дилатации [47,48].

Подобно другим БКК лерканидипин обладает потенциальными антиатерогенными эффектами, которые, как считают, не зависят от его антигипертензивной эффективности. В условиях эксперимента продемонстрированы его антипролиферативные свойства и способность уменьшать выраженность атеросклеротических поражений [49]. В клиническом исследовании при лечении пациентов с СД типа 2 установлена также его антиоксидантная активность [50].

Сравнительные клинические исследования свидетельствуют о том, что терапия лерканидипином так же эффективна, как терапия другими БКК последнего поколения. Однако антигипертензивная эффективность некоторых препаратов не всегда сочетается с хорошим профилем переносимости, что особенно актуально при лечении пожилых пациентов, страдающих АГ. Поэтому сведения о переносимости АГП чрезвычайно важны.

В клинических испытаниях лерканидипин продемонстрировал хорошую переносимость, а наиболее частые нежелательные побочные эффекты были обусловлены вазодилатацией.

В двух крупных исследованиях, включающих 9059 [51] и 7046 [52] пациентов с мягкой и умеренной АГ, побочные эффекты на фоне терапии лерканидипином в дозе 10–20 мг/сут наблюдали в 1,6 и 6,5% случаев. Среди нежелательных эффектов наиболее частыми были головные боли, приливы и отек лодыжек.

При обобщенном анализе данных 20 клинических исследований, в которые были включены почти 1800 пациентов с АГ, было установлено, что нежелательные побочные эффекты имели 11,8% принимавших 10 или 20 мг лерканидипина однократно в сутки (n=1317) по сравнению с 7% пациентов, получавших плацебо (n=227). Доля пациентов, прекративших терапию из-за плохой переносимости, в обеих группах была сопоставимой (5 и 3%).

Имеющиеся данные свидетельствуют и о хорошей переносимости лерканидипина у пожилых пациентов. Частота побочных эффектов у них была одинаковой на фоне приема 10 мг (7,1–11,2%) и 20 мг (8,3–11,1%) лерканидипина в сутки [53–55]. Важно, что в проведенных клинических исследованиях лерканидипин не вызывал увеличения ЧСС (что имеет большое клиническое значение, поскольку увеличение ЧСС является доказанным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений) и не было отмечено негативного влияния лерканидипина на параметры электрокардиограммы.

Лерканидипин не оказывает влияния на ЧСС, функцию сердца и атриовентрикулярное проведение. У больных со стенокардией он не вызывает увеличения ЧСС или двойного произведения (ЧССхАД) как в покое, так и при физической нагрузке [56].

В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании СОНОЯТ были проанализированы эффективность и переносимость лерканидипина при длительном лечении (от 6 мес до 2 лет) в сопоставлении с широко используемым дигидропиридиновым БКК амлодипином, а также с другим липофильным дигидропиридином лацидипином у 828 пожилых лиц [57]. Наиболее выраженное различие отмечено в

развитии частого неблагоприятного действия дигидропиридинов - отеков нижних конечностей, по-видимому, связанных с артериальной дилатацией, повышением интракапиллярного давления и поступлением жидкости из внутрисосудистого пространства в интерстиций. У пациентов, получавших лерканидипин, периферические отеки развивались значимо реже (9%), и они реже преждевременно прекращали терапию из-за их появления (2,1%) по сравнению с получавшими амлодипин (19 и 8,5%). В большинстве случаев отеки возникали в первые 6 мес, но различия между препаратами по частоте возникновения отеков стали очевидны уже в начале лечения.

О лучшей переносимости лерканидипина по сравнению с некоторыми БКК свидетельствуют и результаты другого исследования, в котором у пациентов наблюдались нежелательные побочные реакции на фоне приема дигидропиридиновых АК (амлодипина, нифедипина GITS, фелодипина или нитрендипина). После перевода таких пациентов на терапию 10 или 20 мг/сут лерканидипина через 1 мес частота возникновения отеков снизилась на 46%, частота возникновения приливов, головной боли, высыпаний – более чем на 50%. При возвращении к лечению другими БКК частота побочных эффектов возвращалась к исходному уровню [58].

Представленные результаты исследований позволяют считать, что лерканидипин так же эффективен, как и другие современные АГП. Благодаря высокой липофильности и сосудистой селективности лерканидипин способен обеспечивать постепенно развивающийся и продолжительный антигипертензивный эффект, что позволяет с успехом применять его у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Соблюдение режима лечения при использовании АГП – один из главных факторов в достижении целевого уровня АД. Лерканидипин обладает небольшим количеством побочных эффектов и продолжительностью действия, позволяющей принимать препарат один раз в сутки. Это является важными предпосылками соблюдения режима лечения и увеличения количества больных с достигнутым целевым АД при долгосрочной АГТ. В России лерканидипин выпускается под торговым названием Леркамен®.

Литература

- 1. Garfield FB, Caro JJ. Compliance and hypertension. Curr Hypertens Rep 1999; 1: 502-6.
- 2. Hill MN, Bone LR, Kim MT et al. Barriers to hypertension care and control in young urban black men. Am J Hypertens 1999; 12: 951-8.
- 3. Miller NH. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. Am J Med 1997; 102: 43–9.
- 4. Burke LE, Dunbar-Jacob JM, Hill MN. Compliance with cardiovascular disease prevention strategies: a review of the research. Ann Behav Med 1997; 19:
- 5. Dusing R, Weisscr B, Mcngden T et al. Changes in antihypertensive therapy the role of adverse effects and compliance. Stood Press 1998; 7: 313–5 6. Aranda P, Tamargo J, Aranda FJ et al. Use and adverse reactions of antiby-pertensive drugs in Spain. Blood Pros 1997; l (Suppl.): ll–6.
- 7. Caro JJ, Salas M, Speckman JL et al. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. SMAJ 1999; 160: 31–7.
- 8. Payne KA, Esmonde-White S. Observational studies of antibypertensive medication use and compliance: is drug choice a factor in treatment adherence? Curr Hypertens Rep 2000; 2: 515-24.
- 9. Epstein M, Bakris G. Newer approaches to antibypertensive therapy: use of fixed-dose combination therapy. Arch Int Med 1996; 156: 1969–78.
- 10. Epstein M. Calcium antagonists in the management of hypertension. In: Epstein M. (ed). Calcium Antagonists in Clinical Medicine. 2nd ed. Philadelphia. Hanley & Belfus 1998: 155–76.
- 11. Singh V, Christiana J, Frishman WH. How to use calcium antagonists in bypertension: putting the JNC-VI guidelines into practice.Drugs 1999; 58.
- 12. Corry DB, Tuck ML. Insulin and glucoregulatory bormones: implications for antibypertensive therapy. In: Epstein M. (ed). Calcium Antagonists in Clinical Medičine. 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus 1998: 215–42.

- 13. Goldberg RB, Florez H. Effects of calcium antagonists on lipids. In: Epstein M. (ed). Calcium Antagonists $^{\rm rst}$ Clinical Medicine. 2nd ed. Philadelphia: Hanley&Belfus 1998: 359-68.
- 14. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
- 15. Specchia G, Saccaggi SP, Ghezzi C. Cardiovascular safety of lercanidipine in patients with anginapectoris: are view of six randomized clinical trials CURR. Ther Res 2001; 62: 3–15.
- 16. van der LeeR, Pfaffendorf M, Zwieten PA. The differential time course of the vasodilator effects of various 1,4-dibydropyridines in isolated buman small arteries are correlated to their lipophilicity. J Hypertens 2000; 18: 1677-82. 17. Ahernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonistdrugs. N Engl J Med 1999; 341: 1447-5
- 18. Gasser R, Koppel H, Klein W. Lercanidipine, anew third generation Ca-antagonist in the treatment of hypertension. J Clin Basic Cardiol 1999; 2: 169–74. 19. Leonardi A, Poggesi E, Tiiddei C et al. In vitro calcium antagonist activity of lercanidipine and its enantiomers. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl. 1): S10-S18.
- 20. Ninci MA, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in elderly patients with mild to moderate hypertension in a placebo-controlled, double-blind study. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl. 2): S40-4.
- 21. Angelico P, Guarneri L, Leonardi A et al. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4-dibydropyridines in isolated rabbit tissues. J Pharm Pharmacol 1999; 51: 709-14.
- 22. Barrios V, Navarro A, Esteras A et al. Antibypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. Blood Press 2002; 11 (2): 95–100.
- 23. Policicchio D, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and to lerability of lercani-dipine in patients with mild to moderate essential bypertension: acomparative study with slow-releas enifedipine. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl.
- 24. Romito R, Pansini MI, Perticone F et al. Comparative effect of oflercanidip-inelercandipine, felodipine and nifedipine GITS on blood pressure and beart rate in patients with mild to moderate arterial bypertension: the Lercandipine in Adults (LEAD) study. J Clin Hypertens 2003; 5 (4): 249–53.
- 25. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Nuti M et al. Heterogenous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in bypertensive patients. J Hypertens 2003; 21: 1969-7.
- 26. Cavallini A, Terzi G. Effect so fanti hypertensiv et herapy with lercanidipine and verapamil on cardia celectrical activity in patients with hypertension: arandomized, double-blindpilotstudy. Curr Ther Res 2000; 61 (7): 477–87. 27. Macchianulo C, Pieri R, Mitolo DC et al. Antihypertensive effects of six calcium antagonists: evidence from Fourier analysis of 24-hour ambulatory blood pressure recordings. Curr Ther Res 2001; 62 (4): 236-53.
- 28. Fogari R, Malamani GD, Zoppi A et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: a double-blind, randomized, parallel group study. Curr Ther Res Clin Exp 2000; 61: 850–62.
- 29. Paterna S, Licata A, Arnone S et al. Lercanidipine in two different dosage regimens as a sole treatment for severe essential bypertension. J Cardiovasc Phan macol 1997; 29 (Suppl. 2): S50-3.
- 30.Barbagallo M,BarbagalloSangiorgi G.Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. Aging
- Clin Exp Res 2000; 12 (5): 375–9. 31. Kizer IR, Kimmel SE. Epidemiologic review of calcium channel blocker drugs. Arch Intern Med 2001; 161: 1145–58.
- 32. Joint National Committeeon Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-46.
- 33. Fogari R, Mugellini A, Corradi L et al. Efficacy of lercanidipinevs losartan on left ventricular bypertropby in bypertensive type 2 diabetic patients [abstract NºP1.191]. J Hypertens 2000; 18 (Suppl. 2): \$65.
- 34. S'anchez A, Sayans R, Alvarez JL et al. Left ventricular hypertrophy regression after a short antihypertensive treatment with lercanidipine vs. enalapril [abstract №12]. Fourth European Meeting on Calcium Antagonists. Amsterdam, 1999.
- 35. Parving RH. The impact of hypertension and antihypertensive treatment on the course and prognosis of diabetic nephropathy. J Hypertens 1990; 8:
- 36. Peterson JE, Adler S, Burkart LM et al. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease: the odification of diet in renal disease study. Ann Intern Med 1995; 123: 754–62.
- 37. Toto RD, Mitchell NC, Smith RO. «Strict» blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive ephrosclerosis. Kidney Int 1995; 48:
- 38. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemrnelder MH et al. Antiproteinuric effect of blood pressure lowering agents: a metaanalysisof comparative trials. Nepbrol Dial Transplant 1995; 10: 1963–74
- 39. Mald DD, Ma IZ, Louis TA, Kasiske BL. Long-term effects of antiby pertensive agents on proteinuria and renal function.Arch Intern Meet 1995; 155: 1073-80.
- 40. Weidmann P, Schneider M, Bohlen L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated metaanalysis. Nepbrol Dial Transplant 1995; 10 (Suppl. 9): 39–45.
- 41. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the international nifedipine GITS study: intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366–72. 42. Lewis E, Huncksicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the an-

giotensinreceptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl. J Med 2001; 345: 851–60. 43. Parving III-I, Lehnert I-I, Brochner-Mortenscn I et al. For the study group

43. Parving III-I, Lebnert I-I, Brochner-Mortenscn I et al. For the study group Irbesartun in patients with type 2 diabetes and microalbumlnuria. N Engl J Med 2001; 345: 870–8.

44. Agodoa LY, Appel I, Bakris GL et al. Effect of ramiprilvs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 2719–28.

45. Epstein M. Calcium antagonists and renal protection: emerging perspectives. J Hypertens 1998; J8 (Suppl. 4): 817–25.

46. Sabbatini M, Leonardi À, Testa R et al. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously bypertensive rats. Hypertension 2000; 35: 775–9.

47.Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonists on the progression of renal disease: the nephross study. Nephrol Dial Transplant 2001; J6: 2158–66.

48. Robles NR, Ocon J, Gomez ČF et al. Лерканидипин у пациентов с хронической почечной недостаточностью: исследование ZAFRA. Кардиоваск. тер. и профилакт. 2010; 9 (4) 81–7.

49. Soma MR, Natali M, Donetti E et al. Effect of lercanidipine its (R)-enantiomer on atherosclerotic lesions induced in bypercholesterolemic rabbits. Br J Pharmacol 1998; 125: 1471–6.

50.Lozano JV, Sanchis C, Llisterri JL. Efficacy of lercanidipine in poorly controlled hypertensive patients who follow a home blood pressure measurement training program [abstract NoR190]. J Hypertens 2002; 20 (Suppl. 4): S376. 51.Barrios V, Navarro A, Esteras A et al. Antihypertensive efficacy and tolerabili-

ty of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. Blood Press 2002; 11 (2): 95–100.

52. Schwinger RHG, Schmidt-Mertens A. The new lipophilliccal ciumchannel blocker lercanidipine combines hig hanti hypertensive efficacy with low side effects [abstract №1-7]. Dtsch Med Wochenschr 2002; 127 (Suppl. 1): S13.

Jetts (abstract) NPT-/J. Disch Med wocherschi 2002; 12/ (Stappt. 1): 315.

53. Romito R, Pansini MI, Perticone F et al. Comparative effect of oflercanidip-inelercandipine, felodipine and nifedipine GTTS on blood pressure and beart rate in patients with mild to moderate arterial bypertension: the Lercandipine in Adults (IEAD) study. J ClinHypertens 2003; 5 (4): 249–53.

54. Morisco C, Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparisontoand in combination with at enolol in patients with mild to moderate byter testicing the desired by the moderate byte the state of the Company of the moderate byter testicing the desired by the moderate byter testicing the state of the company of the moderate byter testicing the desired byte testicing the state of the company of the moderate byter testicing the state of the company of the state of the company of the com

54. Morisco C, Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in compar isontoand in combination with at enolol in patients with mild to moderate bypertension in a double blind controlled study. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl. 2): S26–30. 55. Barbagallo M, Sangiorgi G. Efficacy and to lerability of lercanidipine in

55. Barbagallo M, Sangiorgi G. Efficacy and to lerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. Aging Clin Exp Res 2000; 12 (5): 375–9.

56. Acanfora D, Gheorgiade M, Rotiroti D et al. Acute dose-response, doubleblind, placebo-controlled pilot study of Iercanidipine in patients with angina pectoris. Curr Ther Res 2000; 61: 255–65.

⁵7. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC et al. Tolerability of longterm treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. Am J Hypertens 2002; 15 (11): 932–40.

58. Borghi C, Prandin MG, Dormi A et al. Improved to lerability of the dibydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: the lercanidipine challen getrial. Blood Press 2003; 12 (Suppl. 1): 1–8.

Опыт коррекции уровня липидов и сосудистой жесткости в поликлинических условиях

Е.Н.Гуляева, С.А.Чорбинская ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ

Резюме. Дислипидемия является одним из наиболее изученных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Новым изучаемым фактором риска развития и прогрессирования ССЗ является сосудистая жесткость. Статья посвящена опыту коррекции уровня липидов генерическим аторвастатином с использованием методики контурного анализа пульсовой волны для оценки динамики показателей сосудистой жесткости. Показано, что 8-недельная терапия генерическим аторвастатином, помимо липидснижающего действия, позволила достоверно снизить показатели индекса ригидности.

Ключевые слова: дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, сосудистая жесткость, аторвастатин, генерик, пульсовая волна.

Experience in correcting lipid levels and vascular stiffness in outpatient settings

E.N.Gulyaeva, S.A.Chorbinskaya
Training-and-Research Medical Center, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation

Summary. Dyslipidemia is one of the most studied risk factors for cardiovascular disease (CVD). A new risk factor studied the development and progression of CVD is vascular stiffness. The article is devoted to the experience level of the correction of lipid generic atorvastatin using the technique of pulse wave contour analysis to assess the dynamics of vascular stiffness. It is shown that 8 weeks of therapy with atorvastatin generic, in addition to lipid-lowering actions allowed significantly reduce the performance index of stiffness.

Key words: dyslipidemia, cardiovascular disease, vascular stiffness, atorvastatin, generic, pulse wave.

Сведения об авторах

Светлана Алексеевна Чорбинская – д-р мед. наук, проф., зав. каф. семейной медицины с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБУ Учебно-научный медицинский центр управления делами Президента РФ. Елена Николаевна Гуляева – ассистент каф. семейной медицины с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБУ Учебно-научный медицинский центр управления делами Президента РФ. Тел./факс: (499) 146-82-34.

В настоящее время дислипидемия является одним из наиболее изученных факторов риска (ФР) развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [1, 5, 9, 14]. Помимо дислипидемии

обязательной коррекции подлежат и другие модифицируемые ФР сердечно-сосудистых заболеваний — артериальная гипертензия (АГ), курение, сахарный диабет (СД), избыточная масса тела. Продолжается изуче-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, получавших аторвастатин (Липтонорм) Показатели					
Показатель	Количество, абс.	%			
Возраст, лет	68,4±8,2				
Мужчины	17	51,5			
Женщины	16	48,5			
ИБС	33	100			
АГ	33	100			
Избыточная масса тела	33	100			
СД типа 2	6	18,2			
Хронический гастрит	5	15,2			
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	4	12,1			

	Таблица 2. Динамика липидного профиля при лечении аторвастатином (Липтонорм) (ммоль/л)						
Исходно	4-я неделя лечения	8-я неделя лечения					
6,4±1,1	4,6±0,28*	4,3±1,06*					
2,2±0,94	1,9±0,48*	1,82±0,24*					
1,12±0,36	1,14±0,12	1,16±0,2					
4,38±0,86	2,68±0,4*	2,54±0,85*					
	6,4±1,1 2,2±0,94 1,12±0,36	6,4±1,1 4,6±0,28* 2,2±0,94 1,9±0,48* 1,12±0,36 1,14±0,12					

Таблица 3. Динамика SI при лечении аторвастатином (Липтонорм) в дозе 10 мг в течение 8 нед							
Показатель	Исходно	Лечение					
SI	11,2±2,04	8,7±2,42*					
Примечание. * <i>p</i> <0,05.	Примечание. *p<0,05.						

ние так называемых новых ФР, на которые можно активно воздействовать (дисфункция эндотелия, гомоцистеин, С-реактивный белок, артериальная ригидность – АР) [1, 2, 4, 11, 12, 16, 18, 21, 23–25].

АР – это изменение диаметра сосуда в ответ на изменение давления (см/мм рт. ст). Скорость распространения пульсовой волны (Pulse Wave Velocity) является «золотым стандартом» измерения АР и независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности [7, 13, 15–18, 21, 22, 24, 25].

Результаты субисследования CAFE (Conduit Artery Functional Evaluation), выполненного в ходе одного из наиболее крупных исследований у пациентов с АГ и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (CCO) ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), убедительно показали, что улучшение эластичности крупных сосудов ассоциируется с лучшим прогнозом для жизни пациентов [7, 8].

К лекарственным препаратам, применяемым для коррекции дислипидемии, сейчас предъявляются требования, выходящие за рамки их собственно липиднормализующего действия. Проводимая терапия, помимо нормализации уровня липидов, должна приводить к замедлению темпа прогрессирования атеросклероза и уменьшению поражения органов-мишеней (в том числе и сосудов). В современных рекомендациях по коррекции нарушения обмена липидов отмечено, что показания к назначению лекарственных препаратов определяются не только концентрацией липидов в плазме крови, но и наличием ишемической болезни сердца (ИБС) и ФР неблагоприятного прогноза ССО. Все пациенты с высоким коронарным риском нуждаются в коррекции дислипидемии [1].

Несколько классов современных гиполипидемических препаратов в той или иной степени удовлетворяют представленным требованиям и перечислены в Национальных клинических рекомендациях (2007) г.). Наиболее широко назначаемыми у пациентов с дислипидемией сегодня являются статины [1].

Действие всех препаратов этой группы основано на обратимом ингибировании ключевого фермента синтеза холестерина (ХС) 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы. В результате снижения внутриклеточного содержания XC печеночная клетка увеличивает количество и активность мембранных рецепторов к липопротеидам низкой плотности (ЛПНП) на своей поверхности. Это приводит к уменьшению в плазме концентрации общего холестерина (OXC), триглицеридов (TГ), ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Одновременно повышается уровень антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Применение статинов позволяет снижать уровни ЛПНП на 20-60%, ТГ – на 10-20%, а также увеличивать уровень ЛПВП на 5-15% [1].

На современном фармацевтическом рынке имеется большое количество различных статинов. Они представляют собой гетерогенную группу препаратов, отличных между собой как по химической структуре, особенностям фармакокинетики и фармакодинамики, так и по наличию доказательной базы [1, 3].

Важной особенностью препаратов данного класса являются их дополнительные эффекты, не зависящие от основного механизма действия и обеспечивающие положительные результаты уже в первые месяцы лечения, так называемая плейотропия. Статины оказывают антиишемический, антитромботический, противовоспалительный, антипролиферативный эффекты. Под их влиянием наблюдается снижение концентрации провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка, уменьшение количества макрофагов и секреции ими металлопротеиназ. Статины позитивно влияют на эндотелиальную дисфункцию за счет увеличения продукции азота клетками эндотелия путем активации естественного ингибитора NO-синтазы ассиметричного диметиларгинина; предотвращают окислительную модификацию липопротеидов и повышают концентрацию естественных антиоксидантов; обладают иммуномодулирующими свойствами (за счет увеличения числа Т-лимфоцитов); влияют благоприятно на минеральную плотность костей и уменьшают литогенные свойства желчи [1, 4, 8, 12, 19, 20, 22].

По данным экспериментальных и клинико-лабораторных исследований плейотропия присуща всем статинам. Способность статинов оказывать липиднормализующее действие, а также замедлять развитие и прогрессирование атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний расценивается как класс-эффект. Однако органопротективные эффекты отдельных статинов, в том числе их генериков, нуждаются в изучении.

Цель исследования: изучить влияние генерического аторвастатина (Липтонорм) на уровни липидов и сосудистую ригидность у пациентов с дислипидемией, наблюдаемых в поликлинике.

Материалы и методы

В исследование были включены 33 пациента (17 мужчин, 16 женщин) с дислипидемией типа IIb и высоким риском ССО. Средний возраст исследуемых составил 68,4±8,2 года. Все больные страдали ИБС и АГ и имели избыточную массу тела, у 18% диагностирован СД типа 2 (табл. 1). Пациенты находились на стабильной гипотензивной терапии весь период наблюдения.

Всем больным назначали аторвастатин в дозе 10 мг/сут (препарат Липтонорм). Длительность терапии составила 8 нед.

Для диагностики дислипидемии использовали критерии, предложенные Российскими рекомендациями (2007): OXC>5 ммоль/л, ЛПНП>3,0 ммоль/л, ЛПВП<1,0(мужчины) и ммоль/л <1.2 ммоль/л (женщины), $T\Gamma > 1,7$ моль/л. Целевыми уровнями липидов для пациентов с ИБС и ее эквистали OXC<4.5 валентами ммоль/л, ЛПНП<2,5 ммоль/л.

В исследование не включали больных с наследственной гиперхолестеринемией, симптоматической АГ, болезнями печени в период обострения и онкозаболеваниями.

У всех пациентов исходно, а также через 4 и 8 нед лечения определяли параметры липидного спектра крови и индекс ригидности – Stiffness Index (SI). Для контроля безопасности терапии оценивали уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансфе

разы (АЛТ), креатининфосфокиназы (КФК). Критерием для отмены терапии было повышение трансаминаз в 3 раза, а КФК – в 5 раз выше верхних границ нормы.

Определение липидного спектра крови проводили с помощью энзиматического метода с использованием автоанализаторов «HICOM-60»и диагностических наборов Thermo Clinical Lab Systems фирмы Kone (Финляндия).

SI определяли фотоплетизмографически с помощью прибора Pulse Trace PCA (MicroMedical, Великобритания) в соответствии с протоколами теста, рекомендованными фирмой-производителем с параллельным измерением уровня АД на противоположной руке тонометром Omron 705 IT (Omron health care, Великобритания).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета статистического анализа SPSS 6.0.

В таблицах данные представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение (M±SD) для количественных переменных и в виде процентных отношений для качественных переменных.

Достоверность различий определяли попарному и непарному критериям Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p \le 0,05$.

Результаты

Согласно полученным данным, на фоне приема аторвастатина (Липтонорм) в дозировке 10 мг уровень ОХС достоверно снизился на 28,1% (4-я неделя), а к исходу 8-й недели на 32,8% (р<0,05). В хо-



ОАО «Фармстандарт», 141700, г. Долгопрудный, МО, Лихачевский пр-д, д. 5 Б, тел./факс: +7(495)970-00-30/32

де проведенной терапии уровень ЛПНП снизился к концу 4-й недели на 38,8% (p<0,05). Снижение ЛПНП составило 42% при контроле липидного профиля через 8 нед от начала лечения (p<0,05). Также у пациентов регистрировали достоверное (р<0,05) снижение TГ – на 13,6 и 17,3% (4-я и 8-я недели соответственно). Необходимо отметить, что изменение средних уровней ЛПВП на фоне лечения было незначительным на всем протяжении исследования. К 4-й неделе терапии увеличение ЛПВП составляло только 1,8%, а к исходу 8-й – 3,6%. Полученный эффект можно объяснить тем, что у большинства пациентов исходный уровень ЛПВП был близок к нормальному (табл. 2).

Исходно среднее значение показателя SI составляло 11,2. К исходу 8-й недели терапии было отмечено его достоверное снижение до 8,7 (p<0,05). Таким образом, нами было отмечено достоверное снижение исследуемого показателя на фоне проводимой терапии на 22,3% по отношению к исходному уровню (табл. 3).

Анализ показателей, характеризующих безопасность, не выявил повышения АСТ, АЛТ и КФК выше рекомендованных норм ни у одного из пациентов за 8-недельный период наблюдения.

Обсуждение

Полученные в нашем исследовании данные демонстрируют достоверное снижение уровней ОХС, ЛПНП и ТГ на фоне терапии генерическим аторвастатином (Липтонорм) в дозе 10 мг у пациентов с дислипидемией типа IIb и высоким риском ССО.

К исходу 8-й недели лечения аторвастатином (Липтонормом) наиболее выраженным было снижение ЛПНП, которое составило 42% по отношению к исходному уровню. Снижение ОХС составило 32,8%, а $T\Gamma - 17,3\%$.

Наши данные согласуются с результатами отечественных авторов (С.В.Недогода, В.В.Цома, Т.А.Чаляби, У.А.Брель, 2007), исследовавших эффективность аторвастатина (Липтонорм 10 мг, 12 нед) у пациентов с дислипидемией типа IIa/IIb и высоким риском развития ССО. В данном исследовании снижение ЛПНП к окончанию периода наблюдения составило 45,3%, ОХС – на 32,9%, ТГ – на 15,1% от исходного уровня [8].

Помимо оценки динамики профиля липидов при терапии аторвастатином (Липтонорм) нами изучался показатель ригидности сосудистой стенки с использованием аппарата Pulse Trace PCA (Великобритания). Отмечено, что SI исходно составлял 11,2 и превышал средние значения показателя у практически здоровых лиц, для которых, по данным исследователей из Новосибирского НИИ терапии СО РАМН (А.Н.Рябиков и соавт., 2007), рабочими критериями повышенного SI следует считать значение более 9 [7, 10].

В ходе проведения 8-недельной терапии аторвастатином (Липтонорм) нами констатировано достоверное снижение SI по отношению к исходному на 22,3%, что свидетельствует об уменьшении ригидности стенок сосудов.

В ранее цитируемом исследовании (С.В.Недогода и соавт., 2007) [8], помимо оценки влияния аторвастатина (Липтонорм в дозировке 10 мг) на липидный спектр, также было проведено изучение параметров жесткости сосудистой стенки по изменению скорости распространения пульсовой волны (аппарат COLSON). Исследователи продемонстрировали, что аторвастатин (препарат Липтонорм) достоверно улучшает эластичность сосудов крупного и мелкого калибра, что ассоциируется с улучшением показателей, характеризующих функцию эндотелия.

Заключение

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что аторвастатин (Липтонорм) позволяет в достаточно короткие сроки оказывать липиднормализующее действие и позитивно влиять на ригидность сосудистой стенки у пациентов с дислипидемией типа IIb и высоким риском ССО. Последний эффект, возможно, связан со способностью аторвастатина (Липтонорма) уменьшать эндотелиальную дисфункцию.

Литература

- 1.Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Все российское научное общество кардиологов, секция атеросклероза. М.,
- 2.Затейщикова АА., Затейщиков ДА. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса, методы исследования и клиническое значение. Кардиология. 1998; 9: 68–80.
- 3.Ивлева АЯ, Арутюнов АГ., Блохин АБ, Медведев Д.С. Обоснование выбора статинов для формулярного списка ЛПУ на основе фармакоэкономического анализа. Рус. мед. журн. 2003; 11 (5): 76–9.
- 4. Карпов ЮА, Сорокин И.В. Атеросклероз и факторы воспаления: нелипидный механизм действия статинов. Рус. мед. журн. 2001; 9 (10): 418-22
- 5.Кухарчук В.В.Атеросклероз.Актуальные вопросы терапии и профилактики. Кардиоваск. тер. и профилакт. 2003; 2 (3): 80–5.
- 6. Марцевич С.Ю. Атеросклероз. Клиническая значимость и возможность предупреждения.Лечащий врач. 2004; 2: 38-42.
- 7. Новые возможности оценки артериальной ригидности раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний. Мат. симпозиума.М.: Русский врач, 2007
- 8.Недогода С.В., Цома В.В., Чаляби Т.А., Брель У.А., Аторвастатин и улучшение эластичности сосудов при гиперлипидемии. Болезни сердца и сосудов. 2007; 2 (1): 33-5.
- 9. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России: успехи, неудачи, перспективы. Tep. apx. 2004; 76 (6): C35-8. 10. Рябиков АН, Малютина С.К., Иванов С.В. Жесткость сосудистой стенки и отражение пульсовой волны: связь с установленными и обсуждаемыми детерминантами сердечно-сосудистых заболеваний. Мат. симпозиума «Новые возможности оценки артериальной ригидности – раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний» Москва, 19 апреля 2007 г. XIV Рос. нац, конгресс «Человек и лекарство» 11 Сидоренко БА, Затейщиков ДА. Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений. Кремлевская медицина. 1999; 2:
- 12. Сусеков А.В. Плейотропные (нелипидные) эффекты флувастатина. Карбиология. 2002; 4: 16–8.
- 13. Теренс Мартин. Артериальное давление и артериальная ригидность в 21 веке. Материалы симпозиума: Новые возможности оценки артериальной ригидности – раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний. Москва, 19 апреля 2007 г. XIV Рос. нац, конгресс «Человек и лекарство».
- 14. Чорбинская СА, Кравцова Н.Н., Чернышева Г.В., Вахлаков А.И. Развитие концепции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кремлевская медицина. 2003; 1: 11-
- 15. Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. Impact of Aortic Stiffness on Survival of Patients in End-Stage Renal Disease. Circulation 1999; 99: 2434-9.
- 16. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Primary Coronary Events in Hypertensive Patients. A Longitudinal Study. Hypertension 2002; 39: 10-5.
- 17. Cruicksbank K, Riste L, Anderson SG et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? Circulation 2002; 106: 2085–90.
- 18. Fukuda D, Yoshiyama M, Shimada K et al. Relation between aortic stiffness and coronary flow reserve in patients with coronary artery disease. Heart 2006; 92 (6): 759–62.
- 19. Halcox JP, Deanfield JE. Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy. Circulation 2004; 1 (Suppl. 1): 42-8.
- 20. Jadbav SB, Jain GK et al. Statins and osteoporosis: new role for old drugs. J Pharm Pharmacol 2006; 58 (1): 3–18.
- 21. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension 2001; 37: 1236–41.
- 22. Liao JK. Clinical implications for statin pleiotropy. Curr Opin Lipidol 2005;
- 23. Libby P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. Am J Cardiol 2000; 86: 3-9.
- 24. Meaume S, Benetos A, Henry OF et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 2046-50.
- 25. Stefanadis C, Dernellis J, Tsiamis E et al. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease. Eur Heart I 2000; 21: 390-6.

Рандомизированное проспективное исследование лекарственного препарата Кудевита (коэнзима Q₁₀) в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью II–III функционального класса (реферат)

Д.М.Аронов¹, Д.Г.Иоселиани², В.Б.Красницкий¹, Е.В.Ярных², Т.В.Ковтун² ¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ

²Московский научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии

Randomized prospective trial of coenzyme Q10 Kudevit in the treatment of coronary heart disease patients with Functional Class II–III heart failure

D.M.Aronov¹, D.G.Ioseliani², V.B.Krasnitsky¹, E.V.Yarnykh², T.V.Kovtun²

¹State Research Center of Preventive Medicine, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation;

²Moscow Scientific-and-Practical Center for Interventional Cardioangiology

роническая сердечная недостаточность (ХСН), особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), является одной из основных причин инвалидизации и смерти. В мире идет постоянный поиск новых лекарственных возможностей помощи таким больным.

Коэнзим Q_{10} (KoQ_{10}) — эндогенно образуемый субстрат, действующий как переносчик электронов в транспортной цепи митохондрий. Основной функцией KoQ_{10} в организме является обеспечение достаточного энергообразования (аденозинтрифосфорной кислоты) в митохондриях клеток для их нормального функционирования. Установлено, что при ХСН по мере снижения сократительной способности миокарда соответственно снижается уровень KoQ_{10} . Степень тяжести седечной недостаточности (СН) достоверно коррелирует со степенью снижения уровня KoQ_{10} . В то же время его концентрация в организме снижается с возрастом. В связи с этим логично предположить, что экзогенный KoQ_{10} , введенный извне, может оказаться полезным при лечении ХСН.

Настоящее исследование, предпринятое для изучения этого вопроса, является открытым рандомизированным контролируемым с формированием основной (исследуемой) и контрольной групп.

Цель исследования – изучение клинической эффективности и безопасности применения препарата Кудевита у пациентов с ИБС и СН II–III функционального класса (ФК).

Пациенты и методы

В исследование включены 40 пациентов, рандомизированных в основную (n=20) и контрольную (n=20) группы. Больные страдали ИБС, имели в анам-

незе документированный инфаркт миокарда, а также XCH II–III ФК с фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) сердца менее 45% по данным ультразвукового исследования.

Всем включенным в исследование в начале по окончанию наблюдения проводили электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), 6-минутный нагрузочный тест, измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), клинический анализ крови и биохимические анализы крови на аспартатаминотрасферазу, аланинаминотрансферазу, креатининкиназу, фракции липидов, глюкозу, мочевую кислоту, электролиты (натрий, калий, кальций), С-реактивный белок, церуллоплазмин, натрийуретический пептид, KoQ_{10} , а также общую антиоксидантную активность. Были проведены анкетирование с целью оценки клинического состояния пациента (по шкале ШОКС), качества жизни и опрос в процессе врачебного обследования по клинической симптоматике и поддерживающей терапии по основному заболеванию.

Пациенты основной группы принимали исследуемый препарат Кудевита в дозе 150 мг в сутки: по 2 капсулы (60 мг) утром и 3 капсулы (90 мг) вечером для амбулаторного приема, пациенты контрольной группы получали стандартную терапию, показанную при данном заболевании. Длительность наблюдения составила 3 мес.

В процессе исследования не назначали препараты, влияющие на метаболизм миокарда, кардиопротекторы и антиоксиданты: (триметазидин, милдронат, мексикор, рибоксин, аденозинтрифосфат, кокарбоксилаза, витаминные и иные метаболические средства).

Результаты исследований

При анализе динамики объективных показателей были выявлены следующие изменения. Амплитудные и временные параметры ЭКГ в обеих группах не изменились, за исключением числа отведений, в которых был зафиксирован отрицательный зубец Т. Этот показатель достоверно (p<0,05) уменьшился в основной группе, причем разница в его динамике оказалась в такой же мере достоверной и при межгрупповом сравнении. Интерпретировать этот результат можно как возможное следствие положительного влияния лечения исследуемым препаратом Кудевита на метаболизм миокарда и функционирование дыхательной цепи митохондрий кардиомиоцитов, в частности.

Очень важным функциональным параметром организма является физическая работоспособность. По результатам пробы с 6-минутной ходьбой в основной группе наблюдался достоверный прирост пройденного расстояния на 14%, хотя при межгрупповом сравнении не достигший степени достоверности. При качественном анализе пробы (увеличение/ уменьшение пройденного расстояния) через 3 мес достоверная разница в пользу основной группы была выявлена как при межгрупповом сравнении, так и при раздельном подсчете: увеличение пройденного расстояния в основной и контрольной группах произошло, соответственно, у 89% против 55% пациентов и уменьшение – у 5,6% против 40% (все p<0,05). По результатам пробы в динамике в основной группе, в отличие от контрольной, достоверно уменьшилась доля пациентов, у которых в конце нагрузки наблюдалась выраженная одышка: с 56 до 33% (р<0,05). Эта динамика также была достоверной при межгрупповом сравнении. Примечательно, что в основной группе через 3 мес лечения на старте (в покое) достоверно уменьшился показатель гемодинамической нагрузки: ЧСС – на 4% (p<0,05). В конце пробы выявлено снижение диастолического АД на 7 мм рт. ст. (р<0,05) по сравнению с контрольной группой. Таким образом, в целом по результату 6-минутного теста работоспособность в основной группе улучшилась.

При изучении ЭхоКГ-показателей можно отметить, что достоверные изменения некоторых из них в лучшую сторону были зафиксированы только в основной группе. Так, систолический объем ЛЖ уменьшился на 4,3%, а фракция выброса увеличилась на 3,7% (все p < 0.05). Это свидетельствует об улучшении региональной (в зонах хронической ишемии) и глобальной сократимости ЛЖ. Примечательно, что при этом в основной группе достоверно уменьшился градиент давления (сброс крови) на уровне «правый желудочек/правое предсердие» на 3.8% (p<0.05), что может свидетельствовать об уменьшении легочной гипертензии, которая, по расчетам, наблюдалась в обеих группах в пределах небольшой степени выраженности (в среднем менее 40 мм рт. ст.). Эти изменения говорят об улучшении сократимости сердца и внутрисердечной гемодинамики. В контрольной группе никаких изменений не было зафиксировано.

По данным лабораторных анализов можно утверждать, что в основной группе было зафиксировано улучшение липидного профиля, значительное повышение концентрации КоQ₁₀, снижение интенсивности перекисного окисления липидов. Кроме того, следует обратить внимание на то, что не возникло негативных изменений основных биохимических показателей, что объективно подтверждает безопасность исследуемого препарата.

Клинический опрос выявил положительную динамику в основной группе по частоте приступов боли в груди, в том числе при физической нагрузке, по ее выраженности, а также по частоте приема таблеток нитроглицерина.

Переносимость препарата оценивалась на основании субъективных жалоб пациента и объективных данных, полученных в процессе лечения. Учитывали динамику лабораторных показателей и частоту возникновения и характер побочных явлений.

Факт хорошей приверженности лечению исследуемым препаратом подтверждался данными лабораторного анализа крови - увеличением концентрации КоQ₁₀. Переносимость препарата оценивалась по объективным и субъективным данным.

У пациентов основной группы по воздействию КоQ₁₀ на показатели периферической крови, включая число эозинофилов, печеночные ферменты и креатинфосфокиназу, а также на уровни глюкозы крови, мочевой кислоты, электролиты крови не отмечалось нежелательных побочных эффектов, и переносимость его была хорошей. Двое пациентов из основной группы выбыли из исследования по немедицинским причинам.

Выводы

- 1. Препарат Кудевита (производство ООО «ПИК-ФАРМА») при применении в составе комплексной терапии у больных ИБС с СН II-III ФК способствует достоверному улучшению:
- физической работоспособности;
- сократительной функции сердца и гемодинамики по данным ультразвукового исследования
- картины ЭКГ, указывающей на положительные сдвиги в метаболизме миокарда;
- липидного профиля плазмы крови;

Кроме этого, необходимо отметить уменьшение количества и выраженности приступов боли в груди и уменьшение частоты приема нитроглицерина.

- 2. Препарат Кудевита достоверно снижает диастолическое АД.
- 3. Лечение препаратом Кудевита в течение 3 мес больных с данной патологией не сопровождалось негативными сдвигами параметров ЭКГ, а также биохимических маркеров активности воспаления и повреждения клеток по данным лабораторных анализов.
- 4. Препарат Кудевита может быть рекомендован для применения в терапии больных СН II-III ФК, страдающих ИБС.



запусти каскад энергии!



Отпускается из аптек без рецепта

- Эффективен в комплексной терапии у больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью
- Улучшает сократимость сердца и внутрисердечную гемодинамику
- Оказывает антиангинальное действие
- Улучшает физическое состояние и системную гемодинамику
- Улучшает липидный профиль крови

