

84. Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, Elam M, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Nov;154(5):1490-6;

85. Andreas S, Hajak G, von Breska B, R  ther E, Kreuzer H. Changes in heart rate during obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 1992 Jul;5(7):853-7;

86. Findley LJ, Boykin M, Fallon T, Belardinelli L. Plasma adenosine and hypoxemia in patients with sleep apnea. *J Appl Physiol.* 1988 Feb;64(2):556-561;

87. Ерошина В.А. Значение СОАС в развитии сердечно-сосудистых поражений. Автореф. дис. М. -2000. - С.42;

88. Shivalkar B, Van de Heyning C, Kerremans M, Rinkevich D, Verbraecken J, De Backer W, Vrints C. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1433-1439.

89. Fung JW, Li TS, Choy DK, Yip GW, Ko FW, Sanderson JE, Hui DS. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest.* 2002;121(2):422-429.

90. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;107(20):2589-2594.

91. Hedner J, Ejjnell H., Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *J. Hypertens.* - 1990. - Vol.8. - P.941-946;

92. Noda A., Okada T., Yasuma F., Nakashima N., Yokota M. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 1995;107:1538-1544.

93. Davies R., Crosby J., Prothero A., Stradling J., Ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy in subjects with untreated obstructive sleep apnea and snoring, compared with matched control subjects, and their response to treatment. *Clin. Sci* 1994;86:417-424.

Длительность артериальной гипертензии и факторы риска инсульта

Е.Г. Шацкая, М.А. Карпенко, В.Н. Солнцев

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Резюме

В исследовании сделана попытка изучения риска развития инсульта и соотношения параметров гемодинамики и метаболического статуса у больных с артериальной гипертензией (АГ), осложненной инсультом, в зависимости от длительности и особенностей течения АГ. Выявлены отличия основных факторов риска развития инсульта у больных с различной продолжительностью АГ: у больных с коротким «доинсультным» анамнезом АГ (до 4-х лет) риск развития инсульта обусловлен, прежде всего, состоянием гемостаза, а у больных с длительной «доинсультной» АГ риск развития ОНМК в наибольшей степени ассоциируется с ремоделированием сердца и сосудов, уровнем ночного диастолического АД и липидным метаболизмом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, продолжительность, инсульт.

Для проведения первичной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у больных с артериальной гипертензией (АГ) необходимо иметь четкое представление об основных факторах риска и возможностях купирования их негативного влияния. Не исключено, что у больных имеющих разную продолжительность АГ, основные факторы риска могут различаться.

В нашем исследовании мы попытались изучить риск развития инсульта и соотношение параметров гемодинамики и метаболического статуса у больных с АГ, осложненной инсультом, в зависимости от длительности и особенностей течения АГ.

Материалы и методы

В исследование были включены 41 больной АГ I–III степени, впервые перенесших ОНМК (14 женщин и 27 мужчин, средний возраст 57,9 лет). Критериями отбора являлись: наличие ОНМК и АГ I–III степени, отсутствие признаков вторичной АГ и тяжелых сопутствующих заболеваний.

Всем пациентам проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Сбор

жалоб, анамнеза, исследование объективного статуса проводились в день поступления. При сборе анамнеза у пациентов выясняли общую продолжительность АГ, т.е. время от момента манифестации АГ до развития инсульта и продолжительность стойкой АГ – время от установления стабильно высокого АГ до развития ОНМК.

Общеклинические анализы крови и мочи, биохимические анализы выполнены в первые два дня госпитализации. Биохимические показатели крови исследовались на анализаторе «Spectrum» фирмы «Abbott Seties II Reagent США». Уровень альбуминов мочи определяли методом конкурентного ингибирования (ELISA) с заменой антител на рекомбинантный альбумин-связывающий рецепторный белок (Гупалова Т.В. с соавт., 1992). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле.

Инструментальные исследования выполняли в течение первых двух недель от развития ОНМК. Суточное мониторирование АД проводилось с помощью монитора АД TONOPORT V (PAR Medizintechnik GmbH, Berlin). Эхокардиографическое исследование – на ультразвуковой системе Supress™ корпорации Acuson

(США). Оценка параметров системной гемодинамики осуществлялась методом интегральной реографии тела (Тищенко М.И., 1971) с помощью реоанализатора «Диамант». Диагностику ОНМК, типа инсульта и степени поражения МАГ выполняли с помощью ультразвуковых, рентгенологических и магнитнорезонансных методов. В ходе обследования исключался симптоматический (вторичный) характер гипертензии.

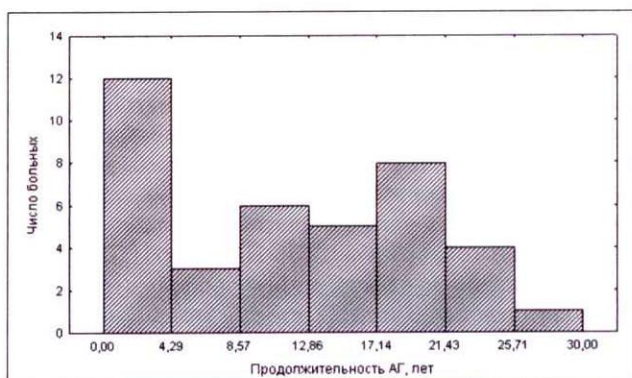
Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета Statistica for Windows v 6.0. При сравнении пациентов с различной продолжительностью АГ по отдельным количественным показателям использован дисперсионный анализ. Для доказательства существования полученных различий проводился дискриминантный анализ по всей совокупности показателей. При анализе распределений времен с момента манифестации АГ и с установления стабильно высокого АД до развития инсульта, а также характера их связей с исследуемыми показателями, применены методы анализа выживаемости и регрессионного анализа Кокса (Кок Д.Р., 1988; Плавинский С.Л., 2005).

Результаты

Для решения поставленной задачи был проведен предварительный анализ двух рядов времен: — времени с момента манифестации АГ (общая продолжительность АГ- пАГ) и времени с установления стабильно высокого АД (продолжительность стойкой АГ- псАГ) до развития инсульта. Было выявлено, что для псАГ удается построить достаточно хорошие аппроксимации, в то время как для пАГ подобрать адекватное распределение времен не удается.

На рис. 1 представлено распределение времен общей продолжительности АГ, где прослеживаются два пика: для малых времен (около 4-х лет) и для времен около 20 лет. Пик в районе 20 лет может быть объяснен психологией пациентов, «округляющих» информацию о давности их заболеваний. Пик в области малых времен заслуживает большего внимания. Именно в этой группе перенесших инсульт с пАГ до 4-х лет (n=12) был проведен дисперсионный анализ по набору количественных показателей (n=77), характеризующих синдром АГ, с целью выявления их отличия от показателей группы больных, имеющих большую продолжительность «доинсультной» АГ (n=29).

Рис. 1. Гистограмма распределения общей продолжительности АГ до развития ОНМК



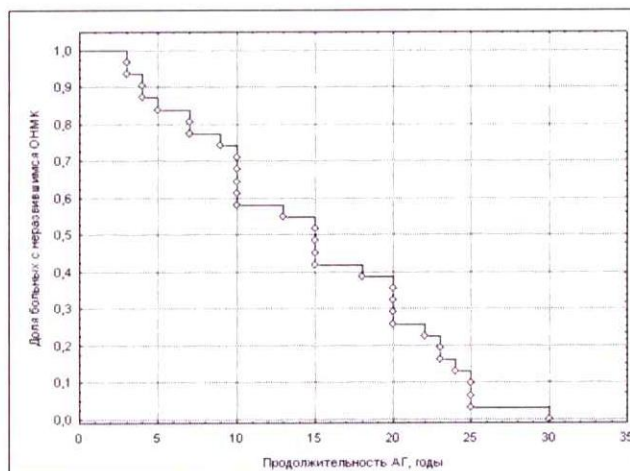
Дисперсионный анализ ANOVA показал, что значимые различия в этих двух группах имеют только два показателя: протромбиновый индекс (Протр. инд.) ($p=0.02$) и СОЭ ($p=0.006$), у которых средние значения для группы с короткой пАГ равны: протромбиновый индекс = $113 \pm 22\%$ и СОЭ = $5,5 \pm 1,1$ мм/час, а для остальной группы с более длительной пАГ протромбиновый индекс = $99 \pm 12\%$, а СОЭ = $15,4 \pm 9,6$ мм/час. Обращает внимание заметное различие вариабельностей этих показателей в двух группах.

Некоторую тенденцию к отличию удалось выявить также и для показателей ОПСС, Нб, Дес, ИВ ночного ДАД и СуТИ ДАД. Для набора из этих 7 показателей был проведен дискриминантный анализ, в результате которого построена линейная дискриминантная функция ($p=0.01$) и получена надежность дискриминации 89.7%. Наибольшую информативность показали три параметра: Протр. индекс, СОЭ и Дес. Для остальных показателей, включенных в дискриминантный анализ, средние равны: ОПСС — 1415 ± 717 и 1903 ± 699 дин/см/с⁻⁵; Нб — 148 ± 11 и 140 ± 13 г/л; ИВ ДАДн — $42,8 \pm 35,4$ и $66,0 \pm 31,3\%$; СуТИ ДАД — $13,2 \pm 5,4$ и $4,4 \pm 11,5\%$ (малые времена и большие времена пАГ, соответственно).

На основании полученных результатов можно предполагать, что у больных с коротким доинсультным анамнезом АГ риск развития инсульта обусловлен, прежде всего, состоянием системы гемостаза (протромбиновый индекс, гемоглобин). У пациентов с длительной «доинсультной» АГ риск развития цереброваскулярных катастроф в наибольшей степени ассоциируется с состоянием периферической гемодинамики и уровнем ДАД в ночной период времени.

Построение модели распределения длительностей АГ проводилось только для пациентов, имеющих общую продолжительность АГ 4 и более лет. График Каплана-Мейера для времен «дожития» приведен на следующем рисунке 2.

Рис. 2. Распределение продолжительности АГ, представленное в виде кривой «дожития» — зависимость доли больных с неразвившимся ОНМК от продолжительности АГ



Поиск наилучшей объясняющей регрессионной модели дал модель регрессии Кокса (пропорционального риска) для 6 показателей ($p=0.07$). Результаты построения параметрической регрессионной модели

Таблица 1
ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ СИНДРОМ АГ, ОСЛОЖНЕННЫЙ ОНМК, И ЗАВИСЯЩИЕ ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ АГ

Показатели	Коэф. регрессии	Стандартное отклонение коэф. регрессии	t-статистика	P
Возраст	-0,0314	0,021	-1,49	0,14
ОПСС	0,0007	0,0004	1,85	0,06
Холестерин	0,401	0,20	2,01	0,04
НЬ	0,0374	0,019	1,95	0,05
СОЕ	0,0514	0,026	1,97	0,05
СуИ ДАД	-0,01145	0,022	-0,52	0,60

зависимости показателей, характеризующих состояние пациентов с ОНМК от длительности АГ, представлены в табл. 1.

Следует отметить, что построенная модель является именно «объясняющей», и не может быть использована как прогностическая. Прогностической модель может быть, если информация о показателях измеряется в начале измеряемых временных интервалов. В нашем случае измерения производились в конце и значения параметров констатируют состояние пациента в период развившегося ОНМК. Коэффициенты регрессии показывают характер и степень связи между временем, прошедшим с момента манифестации АГ, и значениями соответствующих параметров в конце этого интервала времени, т.е. в период ОНМК. То, что наилучшей моделью оказалась модель пропорционального риска, говорит о том, что вероятность инсульта для больных АГ тем больше, чем больше времени прошло с момента манифестации АГ.

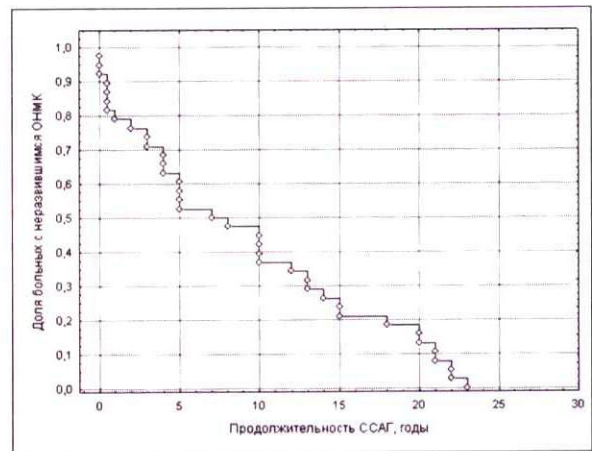
В соответствии с интерпретацией Д.Р. Кокса (1988) с течением времени риск возникновения неблагоприятного события (ОНМК), т.е. относительная величина возрастания вероятности его наступления увеличивается мультипликативно в зависимости от усиления факторов риска. В свою очередь, изменение показателей, линейная связь которых с функцией риска была выделена выше, свидетельствует об изменениях, происходящих в организме больного в зависимости от длительности изучаемого состояния (продолжительности АГ). Для четырех из шести показателей (величины ОПСС, уровней холестерина, гемоглобина и СОЕ) получена довольно естественная прямая пропорциональности между величинами накопленного к моменту ОНМК риска и значениями этих параметров. Следовательно, чем больше пАГ, тем выше значения этих показателей. Два параметра показали обратную пропорциональность: СуИ ДАД и возраст пациента в момент ОНМК, что подтверждает результаты дисперсионного анализа: чем больше пАГ, тем меньше степень ночного снижения АД. Последняя связь может показаться парадоксальной, однако возможна следующая интерпретация: у пациентов, имеющих больший возраст, самая короткая «доинсультная» продолжительность АГ.

Тот факт, что величина r для всей модели оказалась выше, чем для четырех (из шести) показателей, входящих в нее, говорит о том, что статистическая связь этих показателей с длительностью интервала времени (пАГ) в отдельности является более сильной, чем с их комбинацией, выраженной дискриминантной функцией.

Анализируя полученный результат, можно предполагать, что с общей продолжительностью АГ — времени от манифестации АГ до развития ОНМК — значимо взаимосвязаны показатели, характеризующие периферическую гемодинамику, состояние липидного обмена, системы гемостаза (вязкость крови), уровень ДАД в ночной период времени. Возможно, именно от величины этих, прогностически неблагоприятных, показателей зависит степень риска развития острых цереброваскулярных катастроф.

Аналогичный анализ для продолжительности стабильно стойкой АГ до развития ОНМК, по полному набору пациентов ($n=41$), дал в качестве наилучшей логнормальную модель для 10 показателей ($p=0,00007$). Логнормальная модель означает, что существует некоторое типичное (в данном случае — порядка 3 лет) время, через которое может случиться инсульт, но сильная положительная асимметрия распределения времен характеризует длинный «хвост» распределения справа. Возникает типичная для таких распределений ситуация: наиболее вероятный интервал времен — 2–5 лет, но медиана распределения — 7 лет, т.е. в половине случаев продолжительность стойкой «доинсультной» АГ оказывается менее 7 лет. Функция «дожития» для этого показателя представлена на рис. 3.

Рис. 3. Распределение продолжительности стабильно стойкой АГ, представленное в виде кривой «дожития» — зависимость доли больных с неразвившимся ОНМК от продолжительности стойкой АГ



Результаты построения параметрической регрессионной модели зависимости показателей, характеризующих состояние пациентов с ОНМК от длительности ССАГ, представлены в табл. 2.

Для логнормальной модели в пакете Statistica не реализовано вычисление p -значений для отдельных коэффициентов регрессии, однако сопоставление с предыдущим расчетом позволяет предположить, что индивидуально статистически значимыми будут коэффициенты, имеющие абсолютную величину t -статистики больше 2,5. Таких коэффициентов оказалось четыре: ОВЖ должный, хлор крови, ТЗС ЛЖ и СуИ ДАД. Первые два показателя с увеличением продолжительности сАГ в среднем уменьшаются, вторые два — возрастают.

Исходя из данного результата видно, что с продолжительностью сАГ, помимо показателей, ассоциированных также и с общей пАГ, значимо взаимосвязаны параметры,

Таблица 2
ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ СИНДРОМ АГ, ОСЛОЖНЕННЫЙ ОНМК И ЗАВИСЯЩИЕ ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ СТАБИЛЬНО СТОЙКОЙ АГ

Показатели	Коэф. регрессии	СО коэф. Регрессии	t-Статистика
Возраст	0,0527	0,03	1,72
ОВЖ_факт.	1,08	0,54	2,00
ОВЖ_долж.	-1,38	0,46	-2,98
Холестерин	0,76	0,47	1,61
ЛПНП	-0,96	0,52	-1,85
Нб	0,015	0,024	0,63
Хлор крови	-0,176	0,056	-3,13
ТЗС ЛЖ	6,32	1,89	3,34
ИММ ЛЖ	-0,018	0,007	-2,51
Сути ДАД	0,084	0,025	3,32

характеризующие ремоделирование сердца, что, возможно, свидетельствует о том, что у больных АГ ремоделирование сердечной мышцы происходит именно в период стойкой АГ. Полученные результаты делают более обоснованным наше предположение (гл. 3, разд. 3.1.) о том, что гипертрофия миокарда, возможно, не является патогномичным признаком, свидетельствующим о высокой вероятности развития острых цереброваскулярных осложнений у больных, страдающих АГ. Возможно, наличие гипертрофии миокарда как самостоятельного фактора сердечно-сосудистого риска в большей степени обуславливает высокую вероятность развития острых коронарных событий.

Заключение

У больных с различной продолжительностью АГ существуют отличия основных факторов риска развития

инсульта: у больных с коротким «доинсультным» анамнезом АГ (до 4-х лет) риск развития инсульта обусловлен, прежде всего, состоянием гемостаза, а у больных с длительной «доинсультной» АГ риск развития ОНМК в наибольшей степени ассоциируется с ремоделированием сердца и сосудов, уровнем ночного диастолического АД и липидным метаболизмом.

Литература

1. Кокс Д.Р. Анализ данных типа времени жизни : пер. с англ. / Д.Р. Кокс, Д. Оукс. - М.: Финансы и статистика, 1988. - 189с.
2. Плавинский С.Л. Биостатистика: планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS / С.Л. Плавинский. - СПб.: Издат. дом СПбМАПО, 2005. - 560с.

Перечень используемых сокращений

- Дес – замедление кровотока раннего наполнения левого желудочка
 Нб – гемоглобин
 АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 ИВ ДАДн – индекс времени ночного диастолического артериального давления
 ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 ЛПНП – липопротеиды низкой степени плотности
 ОВЖ – объем внеклеточной жидкости
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
 пАГ – продолжительность АГ
 пССАГ – продолжительность стабильно стойкой АГ
 Сути ДАД – суточный индекс диастолического артериального давления
 ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка.

Глюкозо-инсулиново-калиевая смесь при остром коронарном синдроме. Точку ставить рано

А.Н. Яковлев, Е.М. Нифонтов, Н.С. Щербак*, М.М. Галагудза*

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, * ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург

Резюме

Глюкозо-инсулиново-калиевая смесь (ГИКС) используется в кардиологии с 1960-х годов, но на сегодняшний день данные об эффективности подобной терапии остаются противоречивыми. В обзоре освещены механизмы кардиопротективного действия компонентов ГИКС, результаты основных экспериментальных и крупных клинических исследований. Представлены собственные данные об эффективности терапии ГИКС у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, демонстрирующие улучшение сократительной функции миокарда и антиишемическое действие, а также возможную роль взаимодействия эффектов терапии ГИКС и эндогенных механизмов кардиопротекции.

Ключевые слова: глюкозо-инсулиново-калиевая смесь, острый коронарный синдром.

Введение

Медикаментозная терапия при ишемической болезни сердца (ИБС) преимущественно направлена на уменьшение потребности миокарда в кислороде и увеличение перфузии посредством вазодилатации. Применение большинства антиангинальных средств вызывает из-

менение гемодинамических показателей, что само по себе ограничивает возможности подобного лечения. Воздействие непосредственно на метаболические процессы в кардиомиоцитах без существенного влияния на гемодинамику позволяет более эффективно использовать резервы энергопродукции в условиях дефицита