

популярностью пользуются масла лаванды (18,4%), бергамота (7,8%) и эвкалипта (7,0%).

Выбор состава модельной смеси эфирных масел обусловлен данными мониторинга опроса потребителей эфирных масел в аптеках г. Белгород, который был нами проведен. По полученным данным из исследования, определено, что наибольшим спросом в аптеках г.Белгорода пользуются эфирные масла: лаванда – 18,4%, бергамот – 7,8 %, эвкалипт – 7,0 %, нероли – 2,2 %, роза – 1,2% [3].

В нашей работе были проведены исследования по определению состава модельной смеси эфирных масел, обладающей ароматом, наиболее благоприятно воспринимаемым комиссией.

За основу аромамакетинговой композиции были приняты наиболее знакомые посетителям аптек эфирные масла, не ассоциирующиеся с заболеваниями. В комиссию вошло 20 человек. Опробовали 5 смесей эфирных масел с различным соотношением ингредиентов, которые были даны комиссии для оценки. Требования к тестированию: за 1 час перед тестированием не курить, не употреблять острую пищу, не иметь заложенности носа; для того, чтобы запахи не смешивались (не накладывались друг на друга), респондентам предоставлялись кофейные зерна для разжевывания.

Был проведен анализ запаха модельной смеси эфирных масел на бумаге, по регламентируемым правилам ГФ и анализ модельной смеси эфирных масел в воде и на бумаге. Из исследуемых модельных смесей наиболее благоприятным для восприятия ароматом обладает смесь эфирных масел розы, лаванды, нероли, эвкалипта и бергамота №1 в соотношении 2:1:1:1:1.

Данная аромакомпозиция использовалась в летний период 2008 г. в аптеке БелГУ, а именно предназначалась для пропитки стикеров, которые размещались у кассового аппарата, у вращающихся витрин с предметами гигиены и в отделе парафармацевтики. Результаты, полученные в ходе данного исследования показывают, что такое использование аромамакетинга позволило увеличить объем продаж аптеки на 12,5% по сравнению с летними периодами 2006 и 2007 гг.

Важно отметить, что такое нововведение, как использование аромамакетинга в фармацевтических организациях, является особенно актуальным в сложившейся обстановке жесткой конкуренции. Также мы предлагаем точечное использование эфирных масел с целью привлечения и увеличения времени пребывания клиентов в местах продаж, повышения эффективности труда работников, способствования концентрации внимания, снятия эмоционального напряжения. В инициативных планах научной работы кафедры ФТУЭЗ БелГУ – дальнейшее исследование маркетинговых аспектов применения аромакомпозиций в фармацевтических организациях.

Литература

1. www.propel.ru
2. Григорьев Н.Г. Целебные ароматы. СПб.: Вест. 2001.
3. Новикова М.Ю., Тимошенко Е.Ю. // Материалы международной конференции «Нетрадиционные и редкие растения, природные соединения и перспективы их использования». г. Белгород, 2006. Т.2, С. 420–425.
4. Саков И.В. Аромапсихология. Ростов н/Д.: Феникс. 2006.

УДК 616.24+616.12-092.3-084:616.8+616.43/45

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ И ИММУНОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

В.Т. БУРЛАЧУК, Н.О. ЖДАНОВА, А.В. БУДНЕВСКИЙ*

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) рассматривается как заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость и снижение физической активности, отеки и др.), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задерж-

кой жидкости в организме. Первопричиной является ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем [1,4]. Несмотря на значительный прогресс в терапии ХСН за последние десятилетия, смертность от этого заболевания остается крайне высокой. Особо остро эта проблема стоит перед отечественным здравоохранением. По данным российского исследования ЭПО-ХА-О-ХСН, однолетняя смертность больных ХСН остается по-прежнему высокой, достигая 30% в год. В связи с этим разработка новых методов профилактики и лечения ХСН представляет собой актуальную медико-социальную проблему. В последние несколько лет изменились взгляды на патогенетические механизмы развития и прогрессирования ХСН. Общепризнанной является нейрогуморальная модель, в которой ведущая роль в возникновении и прогрессировании ХСН принадлежит состоянию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadренальной системам. Признание этой концепции патогенеза ХСН и введение понятия «ремоделирование» позволили объяснить суть процессов в миокарде левого желудочка (ЛЖ) независимо от причины, вызвавшей заболевание. Нейрогуморальные маркеры (ренин, альдостерон, норадреналин, эндотелин-1, натрийуретические пептиды) [5,8] имеют прогностическое значение при ХСН. Данные последних исследований в области иммунологии указывают на важную роль активации системы цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и др.) в патогенезе ХСН [2,3]. Но межиндивидуальные различия, неуточненный диапазон их значений для начальных стадий, делают актуальным изучение в связи с клиническим течением заболевания на основе системного подхода ХСН [6].

В настоящее время отсутствуют комплексные исследования по оценке клинического течения ХСН на ранних стадиях с учетом влияния нейрогуморальных факторов и формирования иммуно-воспалительных реакций у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ ХСН, не до конца изучена прогностическая ценность нейрогуморальных маркеров и цитокинов у пациентов в зависимости от варианта проводимой терапии с учетом многофакторности лечебно-диагностического процесса [3]. В последние годы время «повысился» статус антагонистов рецепторов к ангиотензину (АРА), в первую очередь кандесартана, эффективность которого подтверждена в многоцентровой многонациональной программе CHARM. Кандесартан может использоваться наравне с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) у больных ХСН. Комбинация иАПФ с АРА и нередко при дополнительном назначении β-адреноблокаторов (БАБ) способна в большей степени блокировать нейрогормоны и процессы ремоделирования, что показано для кандесартана. В то же время нет убедительных доказательств в способности кандесартана предотвращать развитие ХСН и его эффективности в лечении пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ [7,10].

Таким образом, актуальность данного исследования заключается в необходимости проведения анализа особенностей клинического течения ХСН у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ с учетом нейрогуморальных и иммунорегуляторных факторов для обоснования алгоритмов лечебно-профилактических мероприятий при данном заболевании.

Таблица 1

Распределение больных ХСН 1-й и 2-й групп в зависимости от ФК ХСН

Показатели	1-я группа, n=40				2-я группа, n=56			
	ХСН, ФК I		ХСН, ФК II		ХСН, ФК I		ХСН, ФК II	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До терапии	18	45,0	22	55,0	20	35,7	36	64,29
Через 6 мес.	23	57,5	17	42,5	16	34,78	40	65,22
Через 12 мес.	28*	70,0	12	30,0	17	30,36	39	69,64

* - p<0,05 – различия достоверны до и через 12 мес. терапии

Цель – повышение эффективности лечебных мероприятий у больных ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ с учетом нейроиммуноэндокринных факторов.

Материал и методы. В исследование было включено 45 мужчин и 51 женщина (средний возраст 54,10±0,87 лет), у которых основной причиной ХСН была артериальная гипертензия (АГ) II стадии. Давность ХСН составила 3,11±0,18 лет. Методом случайных чисел больных ХСН были рандомизированы на 2

* Воронежская ГМА им. Н.Н. Бурденко, 394000, Воронеж, Студенческая, 10, т. 8(4732)598990

группы. Пациентам 1-й группы (n=40) был назначен наряду с БАБ (биспролол в суточной дозе 5 мг или небиволол в суточной дозе 5 мг однократно) антагонист рецепторов к ангиотензину II – кандесартан (атаканд) в суточной дозе 8 мг. Пациенты второй группы (n=56) для лечения АГ и ХСН получали БАБ (биспролол в суточной дозе 5 мг или небиволол в суточной дозе 5 мг однократно) и иАПФ (эналаприл в суточной дозе 20 мг в 2 приема). При оценке тяжести ХСН по NYHA (классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца) I ФК выявлен у 18 пациентов 1-й группы (45,0%) и 20 2-й группы (35,7%), II ФК – у 22 (55,0%) пациентов 1-й и 36 (64,3%) 2-й группы.

Всем больным при включении в исследование, через 6 и 12 месяцев проводилось комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование, иммуноферментным методом определяли уровень мозгового натрийуретического пептида (МНП), альдостерона, провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β). Математическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statgraphics Plus 5.1 и STATISTICA 6.0 с использованием параметрических и непараметрических критериев.

При выборе метода сравнения данных учитывалась нормальность распределения признака в подгруппах с учетом критерия Шапиро – Уилкса. Нулевая гипотеза при сравнении групп отклонялась при уровне значимости $<0,05$. Проверка гипотез о различиях между группами проводилась с использованием критерия χ^2 для категориальных переменных и Краскелла – Уоллиса для количественных и порядковых, с последующим применением точного критерия Фишера. Гипотезы о различиях проверялись с использованием точного критерия Фишера для категориальных переменных и Вилкоксона – для количественных и порядковых.

Результаты. Оценка клинического течения ХСН через 12 мес. терапии показала, что у больных 1-й группы через 6 и 12 мес. терапии БАБ в сочетании с кандесартаном отмечалось достоверное увеличение доли пациентов с I ФК ХСН ($\chi^2=5,12$, $p=0,0237$), а во 2-й группе статистически не значимо ($\chi^2=0,36$, $p=0,5467$) увеличилась доля больных со II ФК ХСН (табл. 1).

У больных 1-й группы увеличилась толерантность к физической нагрузке, в то время как во второй группе этот показатель достоверно снизился. До лечения пациенты проходили $387,98 \pm 10,44$ м, через 6 мес. – $467,68 \pm 9,84$ м и через 12 мес. – $465,6 \pm 10,21$ м ($F=18,93$, $p=0,00001$), в то время как пациенты 2-й группы на этапе включения в исследование проходили $379,14 \pm 7,26$ м, через 6 мес. – $356,21 \pm 7,89$ м, через 12 мес. – $355,30 \pm 8,01$ м ($F=3,47$, $p=0,0335$) (рис. 1).

Помимо этого, у больных 1-й группы (БАБ+кандесартан) достоверно снизилось число госпитализаций по поводу патологии сердечно-сосудистой системы с $1,15 \pm 0,08$ и $0,18 \pm 0,08$ раза в год, у лиц 2-й группы, получавших терапию БАБ+иАПФ достоверных изменений количества госпитализаций не выявлено ($1,19 \pm 0,09$ и $1,08 \pm 0,07$ раза соответственно) ($F=52,69$, $p=0,00001$ и $F=1,12$, $p=0,2711$). Оценка эхокардиографических параметров показала достоверное увеличение фракции выброса (ФВ) левого желудочка у лиц 1-й группы с $54,5 \pm 0,43$ до $56,3 \pm 0,39$ мл ($F=4,44$, $p=0,0139$), и достоверное снижение с $53,13 \pm 0,32$ до $50,77 \pm 0,22$ мл у пациентов, входивших во 2-ю группу ($F=17,04$; $p=0,00001$).

Таблица 2

Нейрогуморальные и иммуновоспалительные показатели у больных ХСН

Показатели	1-я группа до терапии	2-я группа до терапии	1-я группа через 6 мес.	2-я группа через 6 мес.	1-я группа через 12 мес.	2-я группа через 12 мес.
Альдостерон, пг/мл	268,2 $\pm$ 7,2	310,9 $\pm$ 7,8	104,8 $\pm$ 7,4*	299,3 $\pm$ 9,2***	92,9 $\pm$ 6,5*	312,5 $\pm$ 8,4***
МНП, пг/мл	468,9 $\pm$ 23,8	505,7 $\pm$ 48,4	100,4 $\pm$ 5,8*	539,3 $\pm$ 49,5**	87,1 $\pm$ 2,9*	528,6 $\pm$ 50,7**
ФНО- α , пг/мл	58,3 $\pm$ 1,2	59,2 $\pm$ 1,0	40,3 $\pm$ 0,7*	48,2 $\pm$ 0,8***	39,8 $\pm$ 0,6*	46,9 $\pm$ 0,7***
ИЛ-1 β , пг/мл	69,2 $\pm$ 1,2	68,4 $\pm$ 1,3	44,6 $\pm$ 0,9	55,3 $\pm$ 0,6***	41,2 $\pm$ 0,5*	51,2 $\pm$ 0,6***

* – $p < 0,05$ – различия достоверны через 6 и 12 мес. терапии внутри группы, ** – $p < 0,05$ – различия достоверны через 6 и 12 мес. между группами больных

Оценка динамики уровня альдостерона, МНП показала достоверное снижение уровня этих нейрогуморальных факторов у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой (табл. 2). В 1-й группе через 12 мес. терапии уровень альдостерона снизился в 2,9 раза, МНП – в 5,4 раза, ФНО- α – в 1,5 раза, ИЛ-1 β – в 1,7 раза. У лиц 2-й группы достоверного изменения уровня альдостерона и МНП через 6 и 12 мес. лечения БАБ+иАПФ не выявлено, досто-

верно снизился уровень провоспалительных цитокинов – ФНО- α и ИЛ-1 β (в 1,25 и 1,3 раза соответственно). При этом в 1-й группе больных уровень ФНО- α и ИЛ-1 β через 6 и 12 мес. терапии кандесартаном в сочетании с БАБ был статистически значимо ниже, чем во 2-й группе (табл. 2).

Высокой эффективности использования комбинации АРА (кандесартана с БАБ) может быть дано следующее теоретическое обоснование. В организме человека синтез ангиотензина II (АТII) осуществляется посредством АПФ. В то же время в подавляющем большинстве случаев АТII синтезируется с участием других ферментов – химазы, химостатинчувствительного ангиотензинобразующего фермента (CAGE), катепсина G, тканевого активатора плазминогена, эластазы, тонина и др. [9]. При длительном применении иАПФ активность ангиотензин-превращающего фермента остается подавленной, но уровень АТII и альдостерона растет, что сопровождается снижением антигипертензивного действия иАПФ.

Особенность механизма действия кандесартана (атаканд) – высокоселективная блокада рецепторов 1-го типа к АТII, что идет с предотвращением неблагоприятных последствий активации РААС (вазоконстрикции, секреции альдостерона и кортизола, гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферации эндотелия и др.). При блокаде одного типа рецепторов активность АТII реализуется путем взаимодействия с рецепторами 2-го типа (АТ₂). Этот механизм обеспечивает эффекты, обратные стимуляции АТ₁: спад уровня МНП и альдостерона, вазодилатацию, высвобождение NO, торможение активности коллагеназы и пролиферативных процессов в миокарде и сосудах.

Выявленные клинические (снижение ФК ХСН), инструментальные (увеличение фракции выброса левого желудочка), медико-экономические (снижение числа госпитализаций) параллели связаны со способностью кандесартана влиять за счет вышеперечисленных механизмов на нейрогуморальный континуум и цитокиновый потенциал крови, и, тем самым, предотвращать развитие интерстициального и периваскулярного фиброза (а значит, и процессы дизадаптивного ремоделирования) у пациентов с ХСН.

Улучшение клинического течения ХСН в процессе терапии кандесартан+БАБ связано со снижением нейрогуморальной активации и выраженности системного воспаления, что необходимо учитывать при разработке лечебно-диагностических алгоритмов у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

Выводы. Комплексная терапия ХСН (кандесартан+БАБ) у лиц с сохраненной систолической функцией ЛЖ позволяет снизить функциональный класс ХСН и число госпитализаций в год, повысить толерантность к физической нагрузке, фракцию выброса левого желудочка, что связано со спадом нейрогуморальной активации и снижением уровня провоспалительных цитокинов. У больных ХСН неинфарктного генеза на ранних стадиях для профилактики прогрессирования заболевания может быть рекомендовано использование кандесартана в суточной дозе 8 мг совместно с селективными БАБ (небиволол или биспролол).

Литература

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. // Сердечная недостаточность. – 2004. Т. 5, № 1. С. 4–7.
2. Барт Ю.В. Динамика клинико-функционального состояния и структурно-морфометрических параметров левого желудочка сердца у больных хронической сердечной недостаточностью при различных вариантах лечения в поликлинических условиях: Автореф. дис...к. м. наук. М., 2006. 26 с.
3. Смурова Ю.В. Хроническая сердечная недостаточность: клиническое значение нейроиммуно-эндокринных показателей при ишемическом и неинфарктном вариантах заболевания: автореф. дис...канд. мед. наук. М., 2008. 29 с.
4. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2007. Т. 8, № 2. С. 1–35.
5. Панфилова Е.Ю. // Фарматека. 2008. № 12. С. 4–18.
6. Хорева В.А. Клинико-фармакологические аспекты изучения уровня мозгового натрийуретического пептида в плазме при декомпенсации хронической сердечной недостаточности: Автореф. дис...канд. мед. наук. М., 2007. 23 с.
7. Granger C.B. et al. // Lancet. 2003. Vol. 362. P. 772–776.
8. McMurray J.J. et al. // Lancet. 2003. Vol. 362. P. 767–771.
9. Umeta H., Boehm K.D., Philip A. et al. // J. Clin. Invest. 1993. Vol. 91. P. 1269–1281.
10. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al. // Lancet. – 2003. Vol. 362. P. 777–781.