

ноцицептивного контроля на уровне околоспинального серого вещества и ядер шва. Супрасегментарные регулирующие влияния на МР в определенной степени осуществляются также со стороны корковых структур и базальных ядер [3].

Несмотря на тот факт, что у больных с «эпизодическим» вариантом СБН параметры МР достоверно не отличались от аналогичных показателей контрольной группы, проведенные нами функциональные дыхательные пробы позволили нам выявить явное растормаживание позднего компонента МР. Данный факт, вероятнее всего, свидетельствует о слабости механизмов тормозного контроля на уровне бульбарных и супрабульбарных отделов мозга, которые проявляются при минимальных функциональных пробах.

Анализ электромиографических параметров МР у больных с постоянным вариантом СБН показал, что даже в стандартных условиях регистрации рефлекса наблюдается достоверное уменьшение латентного времени и увеличение амплитудно-временных характеристик позднего (R2) рефлекторного ответа и появление

у части пациентов сверхпозднего (R3) рефлекторного разряда.

**Заключение.** Выявленные электромиографические особенности поздних компонентов МР у больных с постоянным вариантом синдрома беспокойных ног позволяют предположить наличие гиперрефлексии проприорецептивных нейронов ствола мозга и слабости тормозного контроля со стороны ряда супрабульбарных образований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лиманский, Ю.П. Физиология боли / Ю.П. Лиманский. — Киев: Здоровье, 1986. — 94 с.
2. Ekbom, K.A. Restless legs syndrome / K.A. Ekbom // Neurology. — 1960. — Vol. 10, № 3. — P.868—873.
3. Esteban, A. A neurophysiological approach to brainstem reflex. Blink reflex / K.A. Ekbom // Neurophysiol. Clin. — 1999. — Vol. 29, № 2. — P.7—38.
4. Wallers, A.S. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the «Night-Walkers» survey / A.S. Wallers, K. Hickey, J. Maltzman // Neurology. — 1996. — Vol. 46, № 1 — P.92—95.

© И.А.Латфуллин, Г.П.Ишмурзин, З.Ф.Ким, А.Н.Ардышев, Л.М.Аскарова, Л.Р.Каримуллина, 2009

УДК 616.127-005.8-036.11-085.22(Zofenopril)+616.12-008.331.1-07

## ЗОФЕНОПРИЛ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

**ИЛЬДУС АНВАРОВИЧ ЛАТФУЛЛИН**, докт. мед. наук, проф. кафедры внутренних болезней № 2 ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»,

МУЗ «Государственная больница скорой медицинской помощи № 1», Казань

**ГЕННАДИЙ ПЕТРОВИЧ ИШМУРЗИН**, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 2 ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»

**ЗУЛЬФИЯ ФАРИТОВНА КИМ**, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 2 ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»

**АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ АРДЫШЕВ**, студент 6-го курса педиатрического факультета ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»

**ЛАНДЫШ МУЛЛАХМАТОВНА АСКАРОВА**, студентка 6-го курса педиатрического факультета ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»

**ЛЕЙСАН РАЙСОВНА КАРИМУЛЛИНА**, студентка 6-го курса педиатрического факультета ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»

**Реферат.** В статье изложены новые данные о влиянии зофеноприла на вариабельность ритма сердца (ВРС), поздние потенциалы желудочков (ППЖ) и качество жизни больных в остром периоде инфаркта миокарда в сочетании с гипертонической болезнью.

**Ключевые слова:** зофеноприл, вариабельность ритма сердца, поздние потенциалы желудочков, инфаркт миокарда.

## ZOFENOPRIL IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND HYPERTENSION

**I.A.LATFOULLIN, G.P.ISHMOURZIN, Z.F.KIM, A.N.ARDYSHEV, L.M.ASKAROVA, L.R.KARIMOULLINA**

**Abstract.** In the article expounded new information about influencing of zofenopril on heart rate variability, ventricular late potentials and quality of life of patients with acute myocardial infarction and hypertension.

**Key words:** acute myocardial infarction, ventricular late potentials, zofenopril, heart rate variability.

**И**нгибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) синтезированы уже более 30 лет и широко применяются при заболеваниях сердечно-сосудистой системы как препараты с кардиопротективным эффектом. В частности, при ишемической болезни сердца (ИБС) данные доказательной медицины свидетельствуют о высокой их эффективности в плане конечных точек при первичной и вторичной профилактике. Учитывая эти свойства иАПФ, сегодня их рекомен-

дуют назначать всем пациентам с ИБС при отсутствии противопоказаний. Среди широкого круга препаратов этой группы на мировом фармацевтическом рынке относительно недавно появился препарат *зофеноприл*, который характеризуется селективным ингибированием сердечного АПФ, высокой липофильностью, антиоксидантным и органопротективным свойствами. Антиоксидантный эффект зофеноприла связан с содержанием в его молекуле SH-группы, участвующей в захвате

свободных радикалов. Важным эффектом зофеноприла является его способность блокировать именно тканевое звено ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Известно, что как раз при остром инфаркте миокарда (ОИМ) тканевой АПФ селективно активируется в миокарде, что приводит к различной степени выраженности дисфункции миокарда [1, 2].

Первый положительный клинический опыт применения зофеноприла при ОИМ был получен в пилотном исследовании SMILE-I, итогом которого было достоверное улучшение как краткосрочных, так и долгосрочных исходов при раннем назначении препарата при передней локализации ОИМ и продолжении лечения в течение 6 нед. В этом же исследовании было показано, что назначение зофеноприла в первые часы ОИМ ослабляет возможное развитие хронической сердечной недостаточности и ее клинических последствий.

В качестве одного из методов, позволяющих оценить противоишемическую активность препарата, могут выступать поздние потенциалы желудочков (ППЖ), выявляемые электрокардиографией высокого разрешения (ЭКГ ВР). В настоящее время установлено, что субстратом возникновения и регистрации ППЖ служат электрофизиологическая и анатомическая неоднородность миокарда, когда здоровые кардиомиоциты перемежаются с ишемизированными или участками некроза и фиброза.

Математический анализ сердечного ритма, лежащий в основе кардиоинтервалографии (КИГ), является принципиально новым методологическим подходом к оценке функционального состояния различных звеньев регуляции в живом организме. Ритм сердца при этом рассматривается как универсальный индикатор нейровегетативных реакций. Клиническое значение variability ритма сердца (ВРС) было впервые оценено в 1965 г., когда E.H. Hon и S.T. Lee отметили, что дистрессу плода предшествовала альтернация интервалов между сокращениями до того, как произошли какие-либо различимые изменения в собственно сердечном ритме. Двадцать лет спустя B.M. Sayers и соавт. обратили внимание на присутствие физиологических ритмов в сигнале сердечбиения. В конце 1970-х гг. D.J. Ewing и соавт. предложили несколько простых тестов, с помощью которых по кратковременным изменениям RR-интервалов выявлялась вегетативная нейропатия у больных сахарным диабетом. Взаимосвязь большего риска смерти у больных, перенесших ИМ со сниженной ВРС, была впервые продемонстрирована M.M. Wolf и соавт. в 1977 г. Сегодня определение ВРС представляется перспективным методом в плане объективного метода изучения влияния различных препаратов на течение и прогноз при многих болезнях.

Методологической концепцией метода КИГ является установка, что более высокие уровни управления ингибируют активность более низких уровней, а период колебаний ритма сердца тем больше, тем выше уровень управления. При оптимальном регулировании управление ритма сердца происходит в автономном контуре, который характеризуется повышением тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). При этом четко выявляется дыхательная аритмия, вклад недыхательного компонента невелик. Централизация управления сердечным ритмом характеризуется усилением тонуса симпатического отдела ВНС, активацией более высоких уровней управления. При

этом усиливается недыхательный компонент, появляются медленные волны с большими периодами.

Количественная оценка степени централизации управления ритмом сердца возможна на основе изучения зависимостей между предыдущими и последующими кардиоинтервалами. В зависимости от применяемого метода могут быть изучены либо особенности деятельности синусового узла (корреляционная ритмография), либо характер центральных влияний (автокорреляционный анализ). Для количественной оценки скрытой периодичности вариаций сердечного ритма необходимо применение спектрального анализа. В доступной литературе имеются только короткие сообщения о влиянии на ВРС и АПФ: они уменьшают активность симпатической НС и повышают вклад высокочастотного спектра ВРС.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение влияния *зофеноприла* (*зокардис*, Берлин Хеми Менарини) и *эналаприла* на variability ритма сердца и поздние потенциалы желудочков сердца у больных ОИМ и гипертонической болезнью (ГБ), а также качество их жизни на фоне лечения.

**Материал и методы.** Основную группу составили 13 больных ОИМ (6 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 43 до 86 лет [(62,6±0,44) года]. У 5 (38,46%) больных диагностирован ОИМ без зубца Q, у 8 (61,54%) — с зубцом Q; для 3 (23,08%) пациентов ОИМ оказался повторным. Из них ИМ передней стенки левого желудочка — 8 (61,5%) больных, нижней — 5 (38,5%) пациентов. Всем пациентам после стабилизации гемодинамики (в среднем через 12 ч от начала болевого синдрома) в стандартную терапию ОИМ (анальгетики, прямые антикоагулянты, β-адреноблокаторы, статины, дезагреганты, нитраты) был добавлен зофеноприл в стартовой дозе 7,5 мг; при необходимости дозу препарата титровали до 15 и 30 мг/сут. Группу сравнения составили 13 пациентов с ОИМ и ГБ, где был назначен другой ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) — эналаприл в среднесуточной дозе 10—20 мг. Для определения ВРС нами использовалась система, состоящая из датчика пульса, персонального компьютера фирмы IBM с пакетом прикладных программ. Программа предусматривала выполнение вариационной пульсометрии и спектрального анализа. Регистрировали не менее 300 RR-интервалов на 1, 3, 7 и 11-й дни болезни, за исключением эктопических. В эти же сроки (на 1, 3, 7 и 14-е сут госпитализации) всем пациентам проводили регистрацию компьютерной ЭКГ с последующим анализом и исследованием ППЖ без временного и пространственного усреднения кардиосигналов. ППЖ диагностировали при выявлении 2 из предложенных ниже критериев (Simson M.B.):

1. Продолжительность фильтрованного комплекса QRS после усреднения (FQRSd > 114 мс).
2. Продолжительность сигнала малой амплитуды ниже 40 мкВ (LAS 40), более 38 мс.
3. Среднеквадратичное значение напряжения в последние 40 мс комплекса QRS (RMS40), менее 25 мкВ [3].

Для исследования качества жизни пациентов применяли «Опросник Миннесотского университета» в 1-е и 10-е сут госпитализации. Результаты оценивали в баллах, при этом 0 баллов соответствовал идеальному качеству жизни пациента, а 105 — самому плохому. Кроме того, учитывали изменения потребности в нитратах и количестве приступов стенокардии до лечения и на его фоне.

**Результаты и их обсуждение.** Назначение препарата в первые сутки не выявляла достоверной разницы

по длительности RR-интервалов (M, с), которая в контрольной группе составила  $M=(0,78\pm 0,02)$  с и в основной группе  $(0,72\pm 0,04)$  с. Достоверно не отличались группы и по частоте сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин): в контрольной группе ЧСС= $(84\pm 1,8)$  уд/мин и в основной группе —  $86,4\pm 3$ , ( $p>0,05$ ). Различия были выявлены по показателю активности процессов регуляции (ПАПР, у.е.), отражающему процессы напряжения в центральном контуре управления сердечным ритмом: в контроле —  $(32,3\pm 2,8)$  у.е., в основной —  $(75,4\pm 5,6)$  у.е., причем в большей степени при передней локализации инфаркта. На третий день приема препарата статистическая достоверность ЧСС в группах по длительности RR-интервалов не выявлялась, но по сравнению с первым днем ЧСС снизилась до  $63,01\pm 5,6$  и  $67\pm 4,3$  соответственно (все пациенты получали  $\beta$ -адреноблокаторы). ПАПР сохранялась статистически достоверной в основной группе по сравнению с контрольной группой. На 7-е и 11-е сут назначения препарата исчезли все достоверные различия показателей математического анализа ВРС в исследуемых группах. Спектральный анализ показал, что зокардис оказывал достоверное влияние на общую мощность (S,  $mc^2$ ), которая увеличивалась по дням приема препарата:  $S1=(47,7\pm 3,6)$   $mc^2$ ;  $S3=(66,7\pm 7,0)$   $mc^2$ ;  $S7=(88,8\pm 4,7)$   $mc^2$ ;  $S11=(96,8\pm 4,9)$   $mc^2$ . Достоверно повышалась и плотность высоких частот ( $Sb$ ,  $mc^2$ ), отражающих снижение влияния симпатической нервной системы на синусовый узел:  $Sb1=(25,6\pm 0,08)$   $mc^2$ ;  $Sb3=(27,6\pm 0,23)$   $mc^2$ ;  $Sb7=29,8$   $mc^2$ ;  $Sb11=32,4$   $mc^2$  ( $p<0,05$ ).

ППЖ зарегистрированы у 11 (42,31%) пациентов: 6 (46,15%) — в основной группе и 5 (38,46%) — в контрольной. При разделении больных на подгруппы по степени поражения миокарда выяснилось, что ППЖ несколько чаще встречались у пациентов с перенесенным ранее ИМ (53,85%) и ОИМ с зубцом Q (46,15%). В случае развития ОИМ без зубца Q ППЖ зарегистрированы в 30,77% случаев, также как и при гипертрофии левого желудочка (30,77%) и при нарушениях сердечного ритма (26,92%).

Частота регистрации ППЖ динамична и уменьшается на фоне медикаментозной терапии и восстановления гомогенности электрофизиологических свойств миокарда. При поступлении в стационар ППЖ обнаружены у 9 (34,62%) пациентов с ОИМ и ГБ. Еще у 2 пациентов ППЖ обнаружены лишь на 3-и сут госпитализации. Таким образом, исходно (на 1—3-и сут госпитализации) ППЖ выявлены у 11 (42,31%) человек. На фоне медикаментозного лечения и стабилизации состояния частота регистрации ППЖ уменьшилась до 30,77% (8 человек) к 7-м сут и до 23,08% (6 пациентов) — к 14-м сут госпитализации.

Заметим, что исходная частота выявления ППЖ (в 1—3-и сут госпитализации) сопоставима в обеих группах. На фоне проводимой терапии доля пациентов с замедленной фрагментированной активностью желудочков в группе зофеноприла значительно отличается от контрольной группы — 23,08% против 38,46% на 7-е сут и 15,39% против 30,77% — на 14-е сут ОИМ.

При анализе динамики частоты приступов стенокардии выяснилось, что к 10-м сут госпитализации у пациентов группы зофеноприла потребность в нитроглицерине значительно ниже. Так, более половины больных (53,85%), принимавших зофеноприл, испытывали ангинозный приступ менее 1 раза в нед, тогда как в группе сравнения боли за грудиной беспокоили 1—2 раза в нед 30,77% пациентов и столько же (30,77%) — более 3 раз в нед ( $p>0,05$ ).

Такая же закономерность прослеживалась и при анализе динамики ограничения физической активности пациентов. К 10-м сут госпитализации «умеренное ограничение активности» отметили 30,77% пациентов группы зофеноприла и 38,46% — эналаприла, «отчасти» — 38,46 и 30,77% соответственно. Доля пациентов с «легким» ограничением активности в обеих группах была одинакова — 30,77%.

Если при поступлении в стационар среднее количество баллов, оценивающих качество жизни, составило 54,9 и 55,1, то к 10-м сут госпитализации выявлено улучшение этого показателя, более выраженное в группе зофеноприла — 36,1 против 42,4 в группе сравнения. Напомним, что количество баллов обратно коррелирует с качеством жизни больного.

Полученные данные математического анализа ВРС согласуются с предшествующими исследованиями. Так, однозначно можно указать, что как в контрольной, так и в основной группах достоверных различий по ЧСС обнаружено не было. Снижение ЧСС мы рассматриваем как эффект  $\beta$ -адреноблокаторов в комплексном лечении ИМ, но не иАПФ. Достоверных различий также не было выявлено по показателю активности процессов регуляции в центральном контуре управления сердечным ритмом в исследуемых группах. Спектральный же анализ показал увеличение вклада высокочастотного спектра в общую мощность, что косвенно указывает на увеличение влияния парасимпатического отдела ВНС на ВРС, возможно, за счет липофильности зофеноприла и способности проникновения через гематоэнцефалический барьер по сравнению с группой эналаприла.

По нашим данным, ППЖ зарегистрированы у 42,31% больных, причем преимущественно у пациентов с перенесенным ранее ИМ и ОИМ с зубцом Q. То есть субстратом появления замедленной фрагментированной активности желудочков у больных ОИМ и ГБ чаще является очаговое поражение миокарда.

В настоящее время доказана высокая кардиопротективная активность зофеноприла [4, 5], что в нашем исследовании подтвердилось более выраженным уменьшением возникновения ППЖ (с 46,15 до 15,39%) у пациентов с зокардисом по сравнению с группой эналаприла (с 38,46 до 30,77%). Обнаруженное улучшение показателей ЭКГ высокого разрешения у больных ОИМ и ГБ при стабилизации состояния на фоне терапии зофеноприлом мы объясняем восстановлением функции ишемизированного миокарда и уменьшением неомогенности его электрофизиологических свойств вследствие более выраженного и более длительного торможения препаратом активности тканевого ангиотензинпревращающего фермента в сердце. Кроме того, для зофеноприла характерно мощное антиоксидантное влияние, что ослабляет повреждение миокарда и ослабляет нарушение его сократительной функции в условиях ишемии-реперфузии [6].

Продемонстрированное результатами исследования более выраженное снижение потребности пациентов в нитратах на фоне применения зофеноприла может быть обусловлено вазопротективным воздействием препарата. Так, установлено, что зофеноприл способствует более быстрому восстановлению сократительной способности левого желудочка в условиях ишемии, ослабляет реперфузионное повреждение эндотелия коронарных артерий, что проявляется быстрым восстановлением коронарного кровотока во время репер-

фузии [6]. Наличие сульфгидрильной группы обеспечивает способность препарата ослаблять дисфункцию эндотелия и потенцировать сосудорасширяющее действие эндогенного и экзогенного оксида азота, что предотвращает инактивацию оксида азота, усиливает антиишемическое действие нитратов и предупреждает развитие толерантности к ним [6].

**Выводы.** Зокардис обладает выраженной кардиопротективной и противоишемической активностью, что проявляется в:

- уменьшении электрической нестабильности миокарда и частоты регистрации ППЖ;

- уменьшении количества ангинозных приступов на 75% (тогда как эналаприл уменьшает количество приступов лишь на 50%).

- зокардис не влияет на ЧСС и, увеличивая вклад парасимпатической нервной системы, способствует увеличению толерантности пациентов к физической и эмоциональной нагрузке и улучшает прогноз при ИМ.

Полученные результаты позволяют рекомендовать зокардис для лечения больных ОИМ и ГБ в качестве антигипертензивного, кардиопротективного, противоишемического средства, а также для профилактики ремоделирования сердечно-сосудистой системы и возможного развития хронической сердечной недостаточности.

© Р.Ф.Хамитов, З.Н.Якупова, 2009

УДК 616.24-002-036.88(470.41-25Казань)

## ЛЕТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ЛИЦ

**РУСТЭМ ФИДАГИЕВИЧ ХАМИТОВ**, докт. мед. наук, проф., зав.кафедрой внутренних болезней № 2

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»

**ЗУХАЙРА НАФКАТОВНА ЯКУПОВА**, канд. мед. наук, доц. кафедры внутренних болезней № 2

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»

**Реферат.** Был проведен анализ летальных исходов от внебольничных пневмоний в основных стационарах г. Казани в 2008 г. с оценкой качества оказания медицинской помощи и факторов, повлиявших на развитие данного исхода. Были выявлены дефекты анамнеза, объективного осмотра, лабораторно-инструментального обследования пациентов. Ведущую роль в угрозе развития последующего летального исхода играли поздняя госпитализация, недооценка тяжести состояния пациентов, сопутствующая патология и неадекватная антибактериальная терапия.

**Ключевые слова:** внебольничные пневмонии, лечение, летальные исходы.

## FATAL OUTCOMES OF INPATIENTS WITH COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA

**R.F.KHAMITOV, Z.N.IAKOUPOVA**

**Abstract.** The analysis of fatal outcomes from community acquired pneumonia in the main hospitals of Kazan in 2008 with an estimation of medical help quality and the factors which have affected development of the given outcome has been done. Defects of the anamnesis, objective and laboratory investigation of patients have been revealed. The leading role in the development of the subsequent fatal outcome was played by late hospitalization, underestimation of the patients severity, an accompanying pathology and inadequate antibacterial therapy.

**Key words:** community acquired pneumonia, treatment, fatal outcomes.

Заболееваемость болезнями органов дыхания взрослого населения РТ в 2008 г. увеличилась на 10,7% и составила 174,5 на 1000 населения (2007 г. — 162,1). Высокие значения показателей первичной заболеваемости (239,6) и распространенности болезней органов дыхания (317,5) с тенденцией к росту зарегистрированы в 2008 г. и в Казани. Заболеваемость пневмонией в Республике Татарстан последние годы имела тенденцию к росту (*рисунки*). Данная нозологической единице, а

## ЛИТЕРАТУРА

1. Данковцева, Е.Н. Применение зофеноприла при остром инфаркте миокарда / Е.Н. Данковцева, Д.А. Затеишиков // Фарматека. — 2008. — № 8. — С.25—28.
2. Кобалава, Ж.Д. Зофеноприл: клинико-фармакологические аспекты / Ж.Д. Кобалава, Г.К. Киякбаев. — М.: ООО «Мед-Эксперт-Пресс», 2006.
3. Клиническая значимость сигнал-усредненной электрокардиографии (по материалам 17-го и 18-го конгрессов Европейского общества кардиологов) // Российские медицинские вести. — 1997. — № 1. — С.42—45.
4. Преображенский, Д.В. Зофеноприл — кардиопротективный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента: клиническая фармакология и опыт применения при лечении артериальной гипертензии / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, Т.В. Скавронская [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2006. — № 1. — С.87—94.
5. Преображенский, Д.В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в остром периоде инфаркта миокарда: место зофеноприла / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, И.В. Першуков [и др.] // Кардиология. — 2006. — № 5. — С.89—94.
6. Бугримова, М.А. Зофеноприл (Зокардис) — кардиоселективный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента: особенности клинической фармакологии и перспективы применения при лечении сердечно-сосудистых заболеваний / М.А. Бугримова, С.А. Патарая, Д.В. Преображенский [и др.] // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т. 15, № 4. — С.296—304.