ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ПУТИ КОРРЕКЦИИ ДИСБАЛАНСА ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ КОМБИНАЦИЕЙ ИНГИБИТОРА АПФ И СТАТИНА

И.В. Логачева, Е.Н. Шустова, Е.В. Кулинич

Ижевская государственная медицинская академия, Республиканский клинико-диагностический центр

Постменопаузальный метаболический синдром: пути коррекции дисбаланса вегетативной нервной системы комбинацией ингибитора АПФ и статина

И.В. Логачева, Е.Н. Шустова, Е.В. Кулинич

Ижевская государственная медицинская академия, Республиканский клинико-диагностический центр

Цель. Изучить динамику показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) и ремоделирования сердца в ответ на комбинированную терапию фозиноприлом и симвастатином при постменопаузальном метаболическом синдроме (МС).

Материал и методы. У 95 женщин в динамике (через 12 месяцев терапии фозиноприлом и симвастатином) оценивали показатели вариабельности сердечного ритма (во временной и спектральной области) и ремоделирования сердца при помощи Холтеровского мониторирования ЭКГ и Эхо-КГ.

Результаты. Лечение фозиноприлом привело к снижению АД, уменьшению ремоделирования сердца и негомогенности миокарда, которые сопровождались повышением ВСР с активацией парасимпатических влияний на сердце. Симвастатин благодаря выраженному гиполипидемическому и плейотропному эффекту потенцировал позитивное влияния фозиноприла на уменьшение гипертрофии левого желудочка и электрической неоднородности миокарда, вегетативную модуляцию.

Заключение. При постменопаузальном МС использование препаратов, влияющих на различные компоненты МС (ингибиторы АПФ и статины), оказывает не только гипотензивное и гиполипидемическое действие, но уменьшает ремоделирование сердца и устраняет дисбаланс вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, фозиноприл, симвастатин, постменопаузальный синдром, метаболический синдром.

РФК 2006; 4: 4–11

Postmenopausal metabolic syndrome: correction of autonomic nervous system disbalance with combination of ACE–inhibitor and statin

I.V. Logacheva, E.N. Shustova, E.V. Kulinich

Izhevsk State Medical Academy, Republic Clinical and Diagnostic Centre

Aim. To study dynamics of the indices of heart rate variability (HRV) and heart remodeling in response on combined therapy with fosinopril and simvastatin in postmenopausal metabolic syndrome (MS).

Material and methods. 95 women were dynamically examined (before and after 12 months of therapy with fosinopril and simvastatin) to assess heart rhythm variability (time and spectral domains) and remodeling with Holter ECG monitoring and echocardiography.

Results. Fosinopril has resulted in blood pressure decrease, reduction in heart remodeling and myocardial heterogeneity, which accompanied HRV rise with increase in parasympathetic activity. Simvastatin potentiated fosinopril positive effects on left ventricular hypertrophy, myocardial electric heterogeneity and autonomic modulation due to its prominent hypolipidemic and pleiotropic effect.

Conclusion. In patients with postmenopausal MS medicines, which modified different elements of MS (ACE inhibitor and statin), not only have antihypertensive and hypolipidemic action, but also reduce the heart remodeling and improve the autonomic nervous system balance.

Key words: heart rate variability, fosinopril, simvastatin, postmenopausal syndrome, metabolic syndrome.

Rational Pharmacother. Card. 2006; 4: 4–11

Постменопаузальный период довольно часто сочетается с артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями липидного обмена [1,2]. Установлено, что у 53-58% женщин повышение артериального давления совпадает с наступлением половой инволюции [3]. В качестве основной причины роста риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в постменопаузальном периоде у женщин рассматривается эстрогенный дефицит, особую актуальность приобретает проблема метаболических нарушений, обусловленная наступлением менопаузы [4,5]. У женщин в пери- и постменопаузе намного чаще регистрируется избыточная масса тела и андроидное ожирение, с которым тесно связано развитие инсулинорезистентности. Подобные факторы высокого риска ССЗ объединяет “метаболический синдром” (МС), включающий абдоминальное ожирение, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемию, артериальную гипертензию, дислипидемию [6-8].

Ведущая роль в развитии патогенетических механизмов АГ принадлежит вегетативной нервной системе (ВНС). Дисбаланс ВНС является важным механизмом формирования АГ и ее осложнений. Количественно охарактеризовать активность симпатического и парасимпатического отделов ВНС вполне возможно при помощи анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) [9].

В настоящее время процесс ремоделирования сердца, в частности, наличие гипертрофии левого желудочка, рассматривается как один из наиболее значимых факторов риска, который ассоциируется с ростом сердечно-сосудистой смертности в популяции [10]. Нарушение диастолической функции

левого желудочка (ЛЖ) у больных АГ – наиболее ранний предвестник гипертрофии левого желудочка и миокардиального фиброза, обусловливающего повышение ригидности стенки ЛЖ [11,12]. Результаты исследований последних лет подтверждают, что именно диастолические свойства миокарда определяют функциональный резерв сердца и толерантность к нагрузкам, причем риск сердечно-сосудистых осложнений при АГ прямо пропорционален степени ГЛЖ [13-16]. Предполагается, что эпизоды внезапной смерти у больных артериальной гипертензией, особенно при ГЛЖ, связаны как с наличием желудочковых аритмий, так и со снижением показателей ВСР [17]. Установлено наличие достоверной связи между фактами нарушения сердечного ритма, типом ремоделирования ЛЖ и риском развития АГ [18]. В связи с изложенным изучение периферической автономной регуляции тонуса сосудистой стенки у больных АГ желательно осуществлять в тесном взаимодействии с параметрами ремоделирования ЛЖ. В отечественной и зарубежной литературе имеются ограниченные данные, посвященные изучению ВСР у больных АГ [19]. Отсутствуют исследования по изучению влияния комбинированной терапии фозиноприлом и симвастатином на диастолическую функцию ЛЖ у женщин с АГ. Нам не встретились также публикации, посвященные изучению влияния сочетанного применения ингибитора АПФ и статина на периферическую автономную симпато-парасимпатическую регуляцию тонуса сосудистой стенки у женщин с постменопаузальным МС.

Цель исследования состояла в изучении динамики показателей вариабельности сердечного ритма и ремоделирования левого желудочка в связи с применением комбинации фозиноприла и симвастатина при постменопаузальном метаболическом синдроме.

Материалы и методы

В рамках открытого контролируемого исследования наблюдали 95 женщин в возрасте от 45 до 65 лет с умеренной (систолическое артериальное давление – САД и диастолическое АД – ДАД ⩾ 160/100 мм рт. ст.) и тяжелой (САД и ДАД ⩾ 180/110 мм рт. ст.) степенью гипертензии, абдоминальным ожирением, давностью заболевания более 11 лет (табл. 1). У всех женщин диагностирована менопауза. В исследование включались пациентки, соответствующие критериям метаболического синдрома [20].

Больные I группы (Ф) – 32 человека – принимали фозиноприл (моноприл, фирма «Bristol – Myers Squibb», США) в титруемой дозе от 10 до 40 мг. При АГ 2-й степени титрование дозы фозиноприла начинали с 10 мг однократно в сутки в утренние часы, одновременно назначали гипотиазид 12,5 мг. При исходном АД, соответствующем 3-й степени гипертензии, начальная суточная доза фозиноприла составляла 20 мг и гипотиазида 12,5 мг. Если через 2 нед после приема препарата САД и ДАД снижалось менее чем на 10 и 5 мм рт.ст., дозу фозиноприла увеличивали до 20 (при 2-й степени АГ) и 40 мг (при 3-й степени АГ) в сутки (в 2 приема утром и вечером). Во II группе (ФС) – 30 человек назначали комбинированную терапию фозиноприлом в сочетании с симвастатином (вазилип, фирма «KRKA», Словения) в дозах 10–20 мг/сут. Начальная доза симвастатина составляла 10 мг/сут, если через 4 нед уровень общего ХС превышал 6,2 ммоль/л, его доза была увеличена до 20 мг/сут. III группа сравнения (С) – 33 человека, получала стандартную терапию АГ, не включающую иАПФ и статины, больным назначали нифедипин ретард 20–40 мг/сут. В качестве базисной терапии больным всех 3 групп назначали гипотиазид в дозе 12,5–25 мг/сут. Длительность терапии составляла 12 мес.

С целью изучения симпатического и парасимпатического влияния на синусовый узел сердца проведен суточный мониторинг ЭКГ (Холтеровское мониторирование – ХМ) на аппарате системы Кардиотехника 4000, фирмы «ИНКАРТ», Санкт-Петербург.

Определяли показатели ВСР во временной области: SDNN – среднее квадратическое отклонение, отражающее общий тонус вегетативной нервной системы (ВНС); RMSSD – квадратный корень суммы разностей последовательных RR-интервалов – активность парасимпатического звена вегетативной регуляции; pNN50% – процент последовательных интервалов, отличающихся более чем на 50 мс – показатель степени преобладания парасимпатического

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	I группа (Ф) n=32	II группа (ФС) n=30	III группа (С) n=33
Возраст, лет	54,4±1,3	53,7±1,5	53,3±1,8
Длительность АГ, лет	12,5±1,5	12,8±1,6	11,9±1,7
Индекс массы тела, кг/м^2	34,3±0,7	34,5±0,7	34,2±0,9
Окружность талии, см	100,7±1,6	101,1±1,6	99,9±1,9
Отношение окружности талии к окружности бедер, см	0,99±0,02	0,98±0,02	0,98±0,02
Систолическое АД, мм рт. ст.	180,3±3,3	179,5±3,3	181,9±4,6
Диастолическое АД, мм рт. ст.	101,7±1,3	100,5±1,2	101,1±1,8
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	6,4±0,1	6,4±0,1	6,3±0,2

Примечание. Различия между показателями в группах статистически незначимы (p>0,05).

звена регуляции над симпатическим (относительное значение); SDANN – стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты – отражает активность симпатического отдела ВНС.

Изучались показатели ВСР в спектральной области: TP – общая мощность спектра – суммарный абсолютный уровень активности регуляторных систем; HF – мощность волн высокой частоты – отражает относительный уровень активности парасимпатического звена регуляции; LF – мощность волн низкой частоты – отражает относительный уровень активности вазомоторного центра; LF/HF – индекс централизации, отражающий вагусно – симпатический баланс; VLF – мощность волн очень низкой частоты – относительный уровень активности симпатического звена регуляции. Таким образом, HF отражал тонус парасимпатического, а LF, LF/HF и VLF – симпатического отдела ВНС.

В ходе исследования показатели внутрисердечной гемодинамики изучались с помощью ЭхоКГ и допплерЭхоКГ, которые проводились на аппарате Эхо – сканер Sonos – 100 GF (датчик Hewllet Packard 5,0 и 7,5 Мгц), США по стандартной методике (в одно- и двухмерном режимах из парастернального и апикального доступов в положении пациентов «лежа»). Для оценки типа ремоделирования (геометрической перестройки) ЛЖ на основании показателей его длины и толщины по короткой оси рассчитывали массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по формуле «Пен – куба» R. Devereux и N. Reichek (1977). Определение типа диастолической дисфункции проводилось по методике J.Moller и соавт. [21].

Изучение формулы липидного спектра проводилось ферментным методом на автоматическом анализаторе «Cobas Mira» (Швейцария) с помощью стандартных наборов реактивов.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ «Microsoft XL». Данные представлены в виде M±m, где M–среднее, m–стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный критерий t Стьюдента, для определения статистически достоверных различий параметров в группах сравнения принималась поправка Бонферони. Различия считали достоверными при $p<0,05$. Попарную взаимосвязь между непрерывными и независимыми признаками определяли методом корреляционного анализа Пирсона.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования свидетельствовали о положительной динамике артериального давления и основных клинических показателей у женщин с АГ и комплексом метаболических нарушений на фоне терапии иАПФ и статином. Так, целевой уровень АД (через 6 нед терапии) регистрировался у 65,6 и 76,7% женщин в I и II группах и у 54,5% больных в группе сравнения. Через 12 мес терапии наблюдалось достоверное снижение САД (на 23,1%; 24,2% и 20,2% соответственно в I – III группах больных, см. рис. 1).

Всем женщинам до и на фоне курсовой терапии проводили Холтеровское мониторирование ЭКГ. Исходно отмечалось снижение общей вариабельности сердечного ритма (SDNN 128,9 – 131,6 мс) и увеличение отношения LF/HF (2,92 – 3,07), что косвенно свидетельствовало о преобладании симпатического тонуса вегетативной нервной системы (табл. 2). После курсовой терапии фозиноприлом и его комбинации с симвастатином отмечалось достоверное увеличение общей ВСР в I группе на 13,8% ($p<0,05$); II группе – на 16,8% ($p<0,001$); в группе сравнения изменения были незначимы. Важно отметить, что в I группе на фоне лечения фозиноприлом и во II группе отмечалось увеличение SDNNi ($p<0,05$) как показателя, отражающего парасимпатический тонус, также наблюдалась тенденция к увеличению RMSSD и pNN50%, указывавшее на повышение активности парасимпатической нервной системы. В группе сравнения на фоне приема нифедипина изменений ве-

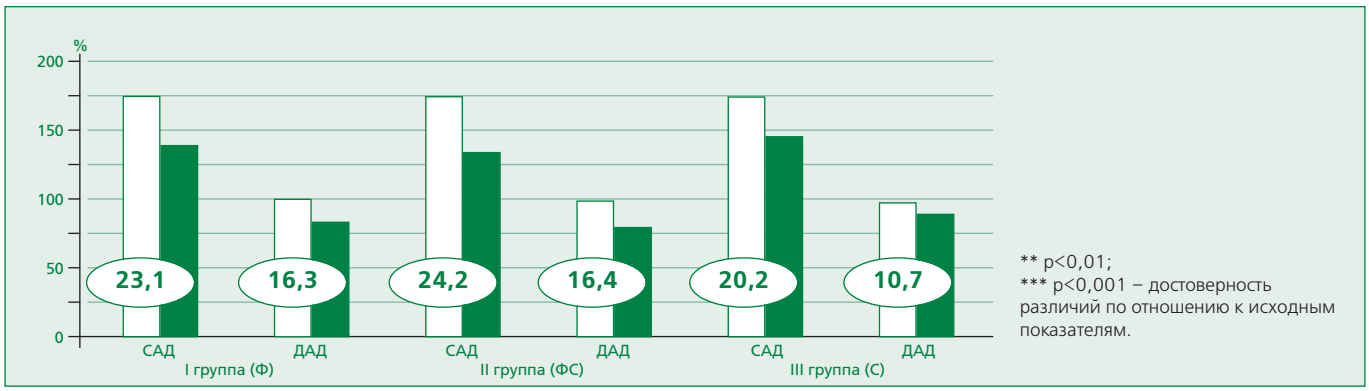

Рис. 1. Динамика артериального давления (%) в процессе 12 - месячной терапии

личин во временной области не наблюдалось, а в спектральной отмечалась тенденция к увеличению показателей, отражающих активность симпатической нервной системы (VLF и LF), в то время как отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей спектра (LF/HF – вагосимпатическое равновесие) увеличилось на 27,4% (p<0,001) (см. табл. 2).

После курсового приема фозиноприла в I группе отмечалась тенденция к уменьшению отношения LF/HF и увеличение высокочастотной части спектра (HF; p<0,05). Комбинация фозиноприла с симвастатином сопровождалась достоверным уменьшением LF/HF на 18,3% и увеличением HF на 30,4%.

Анализируя динамику показателей геометрии сердца у женщин с постменопаузальным МС необходимо заметить, что во всех исследуемых группах преобладали женщины с концентрической гипертрофией: относительная толщина стенок левого желудочка ОТСЛЖ > 0,45; индекс ММЛЖ > 110 г/м^2 (табл. 3). В процессе 12-месячной курсовой терапии в I и II группах отмечалось уменьшение КСР и КДР (p<0,05). Одновременно с уменьшением систолического и диастолического размеров ЛЖ в группах при использовании ингибитора АПФ наблюдалось достоверное увеличение фракции выброса, уменьшение ОТСЛЖ и ММЛЖ. В группе сравнения указанные показатели не изменялись (табл. 4).

Исходно во всех 3 группах преобладающим оказался первый – «гипертрофический» тип диастолической дисфункции. Для «гипертрофического» типа ДД характерно соотношение E/A менее 1,0; удлинение IVRT более 90 мс и времени замедления раннего диастолического наполнения (ДТЕ) – более 220 мс. В процессе наблюдения у женщин I и II групп с высокой степенью достоверности увеличилась скорость раннего диастолического наполнения – пик E (p<0,001), с одновременным уменьшением скорости позднего диастолического наполнения (пик A), что приблизило соотношение пиковых скоростей E/A к нормальным величинам. Время изоволюметрического расслабления (IVRT) в I и во II группах уменьшилось на 19,9 и 21,5% соответственно (p<0,001). Одновременно зарегистрировано снижение DTE в группе больных, получавших фозиноприл и его сочетание с симвастатином (см. табл. 4). В группе сравнения показатели, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ, изменялись незначительно. Проведенный корреляционный анализ между основными показателями диастолической функции и рядом параметров, отражающих процесс ремоделирования, установил сильную обратную связь между соотношением E/A и ОТСЛЖ (rI = -0,88; rII = -0,82; p<0,001), индексом ММЛЖ (rI = -0,61; rII = -0,50; p<0,001) и сильную прямую связь с фракцией выброса ЛЖ (rI = 0,55; rII = 0,56; p<0,001). Необходимо отметить, что регресс ММЛЖ у женщин в высокой степени коррелировал со степенью снижения среднего АД (rI = 0,70; rII = 0,77; p<0,001).

Признаки гипертрофии ЛЖ по ЭхоКГ регистрировались у 80 – 84,8% больных, т.е. изначально констатированы предпосылки возможной негомогенности миокарда. Помимо того, во всех группах больных исходные показатели дисперсии интервала QT (QTd) и корригированной дисперсии (QTdc) превышали аналогичные показатели у здоровых лиц (в норме QTd не должна превышать 50 мс, а QTdc – 60 мс). При ана-

Таблица 2. Вариабельность сердечного ритма под влиянием курсовой терапии

Параметры	I группа (Ф), n=32			II группа (ФС), n=30			III группа (С), n=33		
	исходно	через 12 мес	Δ%	исходно	через 12 мес	Δ%	исходно	через 12 мес	Δ%
Временной анализ									
SDNN, мс	131,6±6,1	149,7±5,5 *	+13,8	129,4±4,7	151,1±5,1***	+16,8	128,9±6,2	135,7±5,4	+5,3
SDNNi, мс	45,0±2,2	51,7±1,5 *	+14,9	43,8±2,3	50,1±1,7*	+14,4	44,5±2,1	45,1±1,8	+1,3
pNN50, %	5,7±1,4	7,1±1,2	+24,6	5,9±1,6	7,8±1,4	+32,2	5,7±1,3	5,9±1,2	+3,5
RMSSD, мс	23,5±2,3	27,6±1,9	+17,4	21,9±2,1	28,9±1,8	+31,9	22,6±1,2	23,5±1,3	+4,0
Спектральный анализ									
VLF, мсВ	1219,1±72,2	1228,8±67,3	+0,8	1185,7±67,2	1200,0±66,8	+1,2	1217,8±71,1	1312,8±65,4	+7,8
LF, мсВ	299,9±18,7	333,2±15,4	+11,1	306,0±20,4	346,5±17,2	+13,2	308,1±17,5	332,8±18,6	+8,0
HF, мсВ	108,1±8,8	129,2±7,5*	+19,5	106,7±9,0	139,1±6,8*	+30,4	105,3±7,9	89,4±6,5	-15,1
LF/HF	2,96±0,12	2,67±0,10	-9,8	3,07±0,14	2,51±0,06***	-18,3	2,92±0,09	3,72±0,11***	+27,4
TP, мсВ	1627,2±91,6	1691,2±84,6	+3,9	1598,4±90,6	1685,6±86,1	+5,5	1631,2±90,1	1735,0±81,6	+6,4

Примечание. * p < 0,05; ***p < 0,001 – достоверность различий по отношению к исходным показателям;
Δ% - разность процентных значений через 12 мес по сравнению с исходным

Таблица 3. Распределение женщин по типу ремоделирования сердца

Тип ремоделирования	I группа (Ф) n=32	II группа (ФС) n=30	III группа (С) n=33
	абс (%)	абс (%)	абс (%)
Нормальная геометрия	4 (12,5)	5 (16,7)	3 (9,1)
Концентрическое ремоделирование	2 (6,2)	1 (3,3)	2 (6,1)
Концентрическая ГЛЖ	19 (59,4)	16 (53,3)	20 (60,6)
Эксцентрическая ГЛЖ	7 (21,9)	8 (26,7)	8 (24,2)

лизе продолжительности QTd и QTdc в зависимости от степени АГ и геометрического варианта ЛЖ установлено наличие максимальных значений QTd (59,2±0,7 мс) и QTdc (67,8±0,8 мс) у женщин с АГ, соответствующей 3-й степени гипертензии, и концентрической гипертрофией ЛЖ (табл. 5). Через 12 мес наблюдения дисперсия интервала QT и корригированная дисперсия QT наиболее значительно уменьшилась во II группе. Выявлена достоверная сильная связь между QTdc и индексом массы миокарда ЛЖ: r_I=0,72; r_{II}=0,60; r_{III}=0,68 (p<0,001); QTdc и ОТСЛЖ: r_I=0,49; r_{II}=0,47; r_{III}=0,46 (p<0,001). Отмечена прямая корреляция между QTdc и уровнем САД: r_I=0,64; r_{II}=0,44; r_{III}=0,51 (p<0,01).

У женщин с АГ исходное снижение общей вариабельности сердечного ритма с преобладанием активности симпатического отдела ВНС и увеличение дисперсии интервала QT сопровождалось наличием суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол (Холтеровское мониторирование ЭКГ). При корреляционном анализе выявлена достоверная прямая связь между числом экстрасистол и выраженностью ГЛЖ: r_I=0,52; r_{II}=0,48; p<0,001; ГЛЖ и удлинением интервала QT: r_I=0,58; r_{II}=0,60; p<0,001. После приема фозиноприла (I) и его комбинации с симвастатином (II) отмечалось уменьшение парной и групповой суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии (на 15,5 и 19,5% соответственно), в группе сравнения данный показатель увеличился на 12,2%.

Исходно у больных всех групп регистрировалась дислипидемия (табл. 6). В процессе терапии фозиноприлом отмечалось улучшение липидного спектра, однако выраженный гиполипидемический эффект наблюдался после комбинированного лечения фозиноприлом и симвастатином (снижение общего ХС на 30,2%; ТГ – на 24%; ХС ЛПНП - на 42,6%; ИА – на 53,7% и увеличение ХС ЛПВП на 30,2%). В группе сравнения снижение уровня общего ХС на 4,3% было обусловлено, скорее всего, за счет соблюдения диеты с пониженной калорийностью.

Известно, что дисфункция вегетативной нервной системы (гиперреактивность симпатического звена и/или снижение активности парасимпатического отдела ВНС) нередко предшествует развитию АГ и ассоциируется с манифестацией сердечно-сосудистых осложнений [9,18]. Гиперсимпатикотония является определяющим моментом в патогенезе инсулиноре-

Таблица 4. Изменение внутрисердечной гемодинамики, показателей ремоделирования и диастолической функции ЛЖ в связи с медикаментозной терапией

Параметры	I группа (Ф), n=32			II группа (ФС), n=30			III группа (С), n=33		
	исходно	через 12 мес	Δ%	исходно	через 12 мес	Δ%	исходно	через 12 мес	Δ%
КСР, мм	32,0±0,6	30,3±0,6 *	-5,3	32,1±0,6	29,9±0,5*	-6,9	31,6±0,7	31,1±0,6	-1,6
КДР, мм	51,5±0,6	49,7±0,6 *	-3,5	51,8±0,6	48,5±0,6 ***	-6,4	51,9±0,7	50,9±0,6	-1,9
ФВ, %	63,4±0,7	67,7±0,7 ***	+6,8	63,9±0,8	69,9±0,8 ***	+9,4	63,7±0,7	65,9±0,8	+3,5
ТМЖП, мм	11,1±0,2	10,6±0,2	-4,5	11,1±0,2	10,1±0,2 **	-9,0	11,2±0,3	11,0±0,2	-1,8
ТЗС ЛЖ, мм	11,7±0,2	10,9±0,2 **	-6,8	11,5±0,2	10,5±0,2 **	-8,7	11,6±0,2	11,4±0,3	-1,7
ОТСЛЖ, ед	0,44±0,004	0,43±0,003 *	-2,3	0,44±0,004	0,42±0,005**	-4,5	0,44±0,004	0,44±0,004	0
ММ ЛЖ, г	294,4±12,1	256,0±10,2 *	-13,0	294,7±12,5	233,8±10,3 ***	-20,7	293,7±11,9	277,8±11,1	-5,4
ИММ ЛЖ, г/м^2	144,8±5,3	127,8±4,5 *	-11,7	144,6±5,4	121,5±4,8***	-16,0	145,3±5,5	138,9±4,6	-4,4
Пик Е, см/с	48,5±1,4	58,1±1,4 ***	+19,8	48,9±1,5	60,5±1,5***	+23,7	49,7±1,3	53,1±1,4	+6,9
Пик А, см/с	74,8±1,5	68,3±1,3 **	-8,7	74,2±1,5	67,9±1,3 **	-8,5	75,3±1,4	71,7±1,3	-4,8
Е/А	0,67±0,03	0,87±0,04***	+29,9	0,68±0,03	0,91±0,04***	+33,8	0,66±0,04	0,74±0,04	+12,1
IVRT, мс	112,0±2,6	89,7±2,2***	-19,9	111,8±2,6	87,8±3,2 ***	-21,5	112,1±2,8	104,5±2,9	-6,8
DTE, мс	223,5±4,8	203,2±5,0 **	-9,1	224,0±4,7	188,7±4,2***	-15,8	221,8±5,7	209,3±5,1	-5,6

Примечание. * p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001 – достоверность различий по отношению к исходным показателям;
Δ% - разность процентных значений через 12 мес по сравнению с исходным.

Таблица 5. Показатели величины дисперсии QTd и QTdc в зависимости от степени АГ и типа ремоделирования ЛЖ

Группы	QTd (мс)	QTdc (мс)
АГ 2 ст. КРЛЖ	53,3±0,6	61,3±0,6
АГ 2 ст. КГЛЖ	55,6±0,5	62,7±0,7
АГ 3 ст.КГЛЖ	59,2±0,7	67,8±0,8
АГ 3 ст. ЭГЛЖ	58,9±0,7	65,2±0,7

Примечание. КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка; КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка; ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

зистентности и МС [22,23]. В нашем исследовании при постменопаузальном МС исходные параметры ВСР также свидетельствовали о преобладании активности симпатической нервной системы. Одновременно регистрировалась увеличенная дисперсия интервала QT, которая рассматривается в настоящее время как один из существенных предикторов аритмий [24]. Важно заметить, что продолжительность QTd и QTdc зависела не только от степени высоты гипертензии, но и, что особенно важно, от типа ремоделирования ЛЖ. Наиболее неблагоприятным в этом отношении у женщин с МС явился концентрический и эксцентрический тип ГЛЖ. Литературные источники у больных АГ подтверждают зависимость вегетативного дисбаланса (снижение парасимпатического контроля) от выраженности ГЛЖ и массы миокарда [25]. По некоторым данным, гипертрофия ЛЖ, способствуя миокардиальному фиброзу, увеличивает число вставочных дисков и электропроводность миокардиальных волокон [19]. Кроме того, при ГЛЖ отмечается несбалансированный рост мышечной и нервной ткани, обусловливающий появление дополнительных очагов эктопической активности в ЛЖ [25]. В литературе появились данные, свидетельствующие о том, что у больных АГ с ГЛЖ главным маркером аритмогенного субстрата является нарушение наполнения ЛЖ (Е/А<1,0) [11,12,26]. При оценке результатов нашего исследования у женщин с постменопаузальным МС исходно определялся «гипертрофический» тип диастолической дисфункции с отношением Е/А в пределах 0,66 – 0,68 ед, причем степень наполнения ЛЖ обратно коррелировала с ОТСЛЖ и ММЛЖ. Очевидно, увеличение массы миокарда ЛЖ сопровождается нарушением процессов реполяризации желудочков (рост дисперсии QT и QTdc), а также дальнейшим существенным изменением как временных, так и спектральных показателей ВСР. Сказанное подтверждалось корреляционным анализом, указывающим на наличие прямой связи между числом суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол и выраженностью ГЛЖ (p<0,001).

В литературе не обнаружено сведений, касающихся влияния иАПФ (а также их сочетания со статинами) на автономную регуляцию сердца у больных с постменопаузальным МС. В то же время у больных с ХСН данные о влиянии иАПФ на состояние вегетативного дисбаланса весьма противоречивы. По мнению ряда авторов, некоторые препараты из группы иАПФ улучшали параметры ВСР [27,28], однако в работах других исследователей такие результаты не были подтверждены [29]. Наши данные свидетельствуют о достоверном увеличении общей ВСР (SDNN), с увеличением показателей, отражающих парасимпатический тонус (SDNNi, RMSSD и pNN 50%) после курсовой терапии фозиноприлом. Сочетанная терапия иАПФ и статином также указывала на уменьшение симпатических и увеличение парасимпатических влияний на регуляцию ритма сердца. Подобное возможно объяснить с точки зрения не только влияния симвастатина на модуляцию липидного спектра, но и на наличие дополнительного положительного эффекта в отношении уменьшения ремоделирования сердца и ММЛЖ. Кроме того, фозиноприл и его комбинация с симвастатином оказывала благоприятное воздействие на характер наполнения ЛЖ, что в большей степени обусловливалось снижением системного АД (гемодинамическая разгрузка сердца), восстановлением диастолической функции и уменьшением струк-

Таблица 6. Показатели липидного спектра на фоне проводимой терапии

Показатель	I группа (Ф), n=32			II группа (ФС), n=30			III группа (С), n=33		
	исходно	через 12 мес	Δ%	исходно	через 12 мес	Δ%	исходно	через 12 мес	Δ%
ХС, ммоль/л	6,9±0,1	6,3±0,2 *	-8,8	6,9±0,1	4,8±0,1 ***	-30,2	6,9±0,1	6,6±0,1	-4,3
ТГ, ммоль/л	2,6±0,1	2,3±0,1 *	-13,2	2,8±0,1	2,1±0,1**	-24,0	2,7±0,1	2,5±0,1	-4,9
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,85±0,03	0,93±0,03	+9,4	0,86±0,03	1,12±0,03 ***	+30,2	0,84±0,02	0,89±0,03	+5,9
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,9±0,1	4,4±0,1 *	-10,8	4,8±0,1	2,8±0,1 ***	-42,6	5,0±0,1	4,9±0,1	-2,8
Индекс атерогенности	7,5±0,4	6,0±0,2 ***	-20,4	7,5±0,4	3,5±0,2 ***	-53,7	7,2±0,2	6,5±0,2*	-10,6

Примечание. * p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001 – достоверность различий по отношению к исходным показателям;
Δ% - разность процентных значений через 12 месяцев по сравнению с исходным.

турно-геометрических нарушений ЛЖ. В то же время нельзя не отметить негативное влияние антагониста Са (III группа больных) на показатели ВСР, характеризующееся подавлением активности парасимпатических импульсов и повышением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. В этом плане полученные данные не противоречат другим литературным источникам [30-32].

Заключение

Результаты анализа влияния фозиноприла (моноприла) на показатели ВСР у больных с постменопаузальным метаболическим синдромом демонстрируют улучшение вегетативной регуляции ритма сердца с повышением парасимпатического компонента нервной системы. Увеличение параметров ВСР ассоциируется не только со степенью снижения АД, но и с уменьшением ремоделирования сердца и негомогенности процессов реполяризации желудочков. Симвастатин (вазилип), благодаря выраженному гиполипидемическому и плейотропному эффекту, потенцирует влияние фозиноприла в плане уменьшения гипертрофии левого желудочка и электрической неоднородности миокарда, увеличения общей вариабельности сердечного ритма и парасимпатической модуляции. При лечении постменопаузального метаболического синдрома желательно учитывать неблагоприятное влияние ретардного нифедипина на показатели ВСР, проявляющиеся в подавлении активности парасимпатического отдела и повышении активности симпатического звена вегетативной нервной системы.

Таким образом, при постменопаузальном метаболическом синдроме использование препаратов, влияющих на различные компоненты МС (иАПФ и статины), оказывает не только антигипертензивное и гиполипидемическое действие, но уменьшает ремоделирование сердца и восстанавливает дисбаланс вегетативной нервной системы.

Литература

1. Подзолков В.И., Хомицкая Л.Г., Можарова Л.Г. Менопаузальный метаболический синдром как один из аспектов сердечно-сосудистых заболеваний. Сердце 2004; 3; 6: 290-294.
2. Spencer C.P., Godslan I.F., Stevenson J.C. Is there a menopausal metabolic syndrome? Gynecol. Endocrinol 1997; 11: 341-355.
3. American Heart Association: 2002 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX, American Heart Association, 2001.
4. Stevenson J.Q., Crook D., Godsland I.F. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. Atherosclerosis 1993; 98: 83-90.
5. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Consilium medicum 2002 (экстравыпуск): 3-6.
6. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Основные принципы диагностики и лечения метаболического синдрома. Метаболический синдром и артериальная гипертония. Consilium medicum 2002;8;1:7-10.
7. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н. и др. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертонией и их связь с дислипидемией. Тер. архив 1998; 70; 12: 19-23.
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-2497.
9. Григориади Н.Е., Потешкина Н.Г., Туев А.В. Временной анализ вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией. Вестн. аритмологии 2002; 30: 54-57.
10. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N. Engl. J. Med. 1990; V.322; 22: 1561-1566.
11. Balogun M., Dunn F. Systolic and diastolic function following regression of left ventricular hypertrophy in hypertension. J. Hypertension 1991; 9 (Suppl.5): 1-26.
12. Graettinger W.F., Brug R.J. Left ventricular diastolic function and hypertension. Cardiol. Clin. 1995; 13: 559-567.
13. Козина А.А., Васюк Ю.А., Ющук Е.Н. и др. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка в зависимости от вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия 2003; 9; 4: 124-127.
14. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца. Сердечная недостаточность 2002; 3; 4: 190-195.
15. Шляхто Е.В., Шварц Е.И., Нефедова Ю.Б. и др. Диастолическая дисфункция у больных гипертонической болезнью: распространенность, гемодинамические, демографические и генетические детерминанты. Сердечная Недостаточность 2003; 4; 4: 187-189.
16. Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy as risk factor. J. Hypertension 1991; 9 (Suppl.2): 3-9.
17. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. М.: Оверлей; 2001, 196 с.
18. Konradi A.O., Zakharov D.V., Rudomanov O.G. et al. Spectral analysis of the heart rate variability in various types of the left heart ventricular remodeling in patients with hypertension. Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk 2001; 3: 27-31.
19. Guzzeti S., Dassi S., Pecis M. et al. Altered pattern of circadian neural control of heart period in mild hypertension. J. Hypertension 1991;9:831-838.
20. Grundy S., Brewer H., Cleeman J. et al. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lang, and Blood Institute. American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Circulation 2004; 109: 433-438.
21. Moller J.E., Sondergaard E., Poulsen S.N., Egstrup K. Pseudonormal and restrictive filling patterns predict left ventricular dilation and cardiac death after a first myocardial infarction: a serial color M-mode Doppler echocardiographic study. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 36; 6: 1841-1846.
22. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympatho-adrenal system. N.Engl. J. Med. 1996; 334: 374-381.
23. Аничков Д.А., Шостак Н.А., Котлярова Л.А., Иванов Д.С. Дисфункция вегетативной нервной системы у больных с метаболическим синдромом: исследование вариабельности сердечного ритма. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4; 4: 85-90.
24. Stys A., Stys T. Current clinical applications of heart rate variability. Clin. Cardiol. 1998; 21: 719-724.
25. Pluim B.M., Swenne C.A., Zwinderman A.H., et al. Correlation of heart rate variability with cardiac functional and metabolic variables in cyclists with training induced left ventricular hypertrophy. Heart, June 1, 1999; 81(6): 612 - 617.
26. Petretta M., Bianchi V., Marciano F., et al. Influence of left ventricular hypertrophy on heart period variability in patients with essential hypertension. J. Hypertension 1995; V.13; 11: 1299-1306.
27. Задионченко В.С., Мартынова Л.Н., Тимофеева Н.Ю. и др. Вариабельность сердечного ритма в оценке прогрессирования сердечной недостаточности и эффективности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Сердечная недостаточность 2001; 2; 5: 214-216
28. Zhang Y., Song Y., Zhu J. et al. Effects of enalapril on heart rate variability in patients with congestive heart failure. Am. J. Cardiol. 1995; 76; 14: 1045-1048.
29. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. и др. Эналаприл против Карведилола. Сравнительное рандомизированное исследование у больных с хронической сердечной недостаточностью (ЭКСТАЗ). Сердечная недостаточность 2001; 2; 2: 23-25.
30. Лопатин Ю.М., Киракозов Д.А., Стаценко М.Е. Вариабельность ритма сердца при лечении больных артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2-го типа антагонистами кальция продленного действия. Кардиология 2003; 5:33-36.
31. The National High Blood Pressure Education Program Working Group. National high blood pressure education program working group report on hypertension in diabetes. J. Hypertension 1994; 23; 2: 145-158.
32. Шестакова М.В. Артериальная гипертония и сахарный диабет: механизмы развития и тактика лечения. Сахарный диабет 1999; 3: 19-23.