



ГБОУ ВПО «Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова»
Минздрава России

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и их коррекция у пациентов с алкогольной зависимостью, прекративших употреблять алкоголь

А.С. Аксельрод, А.Л. Сыркин

Адрес для переписки: Анна Сергеевна Аксельрод, 7402898@mail.ru

Изучены особенности течения и терапии артериальной гипертензии и нарушений сердечного ритма у пациентов с алкогольной зависимостью, прекративших употреблять алкоголь, в течение 2 лет наблюдения.

В исследование включен 251 пациент с диагнозом «зависимость от алкоголя» 2–3-й стадии. По результатам первичного кардиологического обследования пациенты были распределены на группы в зависимости от вариантов нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. В ходе исследования проводили коррекцию кардиотропной терапии. У пациентов с алкогольной зависимостью в течение 24 месяцев наблюдения отмечены различия в течении артериальной гипертензии, зависевшие от характера исходно имевшихся нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, алкогольная зависимость, наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма сердца

Введение

В течение последних 30 лет в отечественной и зарубежной литературе появились многочисленные публикации о жизнеугрожающих симптомах поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с алкогольной зависимостью [1–10].

Анализ сердечно-сосудистой смертности и потребления алкоголя в России за период 1980–2007 гг., представленный в докладе Общественной палаты Российской Федерации в 2009 г., показал, что общая смертность, связанная с алкоголем, составля-

ет 426 тысяч случаев в год (23,4% всех смертей). При этом самый высокий вклад в общую смертность вносят сердечно-сосудистые заболевания – 194,4 тысяч в год (19,4% в общей сердечно-сосудистой смертности).

Высокий риск сердечно-сосудистой смертности этих больных связан с неконтролируемыми подъемами артериального давления (АД), пароксизмальными желудочковыми нарушениями сердечного ритма и прогрессированием явлений сердечной недостаточности на фоне алкогольной (дилатационной) кардиомиопатии.

При этом проведено мало исследований, в которых наблюдали пациентов, полностью прекративших употреблять алкоголь. Такие больные составляют не более 20% среди всех пациентов с алкогольной зависимостью [11–13], а ремиссия заболевания редко длится дольше 3 лет. Можно с уверенностью сказать, что среди всех пациентов с алкогольной зависимостью, прекративших употреблять алкоголь, чаще всего в поле зрения кардиолога попадают лишь пациенты с тяжелой алкогольной кардиомиопатией. Несколько реже к кардиологу обращаются больные с артериальной гипертензией (АГ), которая, как правило, не связывается врачом с алкогольной зависимостью. Обращения происходят обычно уже после выписки пациента из наркологического стационара. Дальнейшее длительное динамическое наблюдение таких больных кардиологом является сложной проблемой в силу разных причин. Во-первых, для пациентов с алкогольной зависимостью, как продолжающих употреблять алкоголь, так и прекративших его употребление, характерна низкая приверженность к лечению. Кроме того, существующие на сегодняшний день медико-экономические стандарты по обязательному медицинскому страхованию не позволяют произвести пациентам с алкоголь-



ной зависимостью детальное кардиологическое обследование во время пребывания в наркологическом стационаре. Таким образом, пароксизмальные нарушения сердечного ритма (например, пароксизмальная желудочковая тахикардия и др.) часто остаются невыявленными, поскольку в наркологическом стационаре не проводится суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ). Суточное мониторирование АД в наркологическом стационаре также не проводится, поэтому нередко незамеченными остаются подъемы и резкие снижения АД в ночные часы, увеличивающие риск осложненного течения АГ.

В опубликованных на сегодняшний день исследованиях и монографиях не предлагается рекомендаций по диагностическому кардиологическому обследованию этих больных, не анализируются варианты наиболее эффективной антигипертензивной и антиаритмической терапии.

Следует отметить, что пациенты с алкогольной зависимостью значительно различаются по степени выраженности симптомов поражения сердечно-сосудистой системы как во время алкогольного абстинентного синдрома (ААС, первые 72 часа после прекращения употребления алкоголя), так и в раннем (первый месяц после прекращения употребления алкоголя) и позднем постабстинентном периоде. Например, на 5–7-е сутки после прекращения употребления алкоголя у этих больных можно увидеть как очень высокие (до 220/120 мм рт. ст.), так и умеренные (до 150–160/90–100 мм рт. ст.) подъемы АД. Синусовая тахикардия может быть выраженной (средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) около 110 ударов в минуту по данным холтеровского мониторирования) или, напротив, умеренной (средняя ЧСС нередко не превышает 90 ударов в минуту). Среди пациентов с алкогольной зависимостью встречаются лица с частой (тысячи) одиночной и групповой наджелудочковой и желудочковой экстрасистолией, пароксизмальными наджелудоч-

ковыми (фибрилляция и трепетание предсердий, наджелудочковая тахикардия) и желудочковыми (желудочковая тахикардия) нарушениями ритма.

На сегодняшний день причины клинического полиморфизма нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы при алкоголизме остаются неясными. Лиц с высоким риском осложненного течения сердечно-сосудистого заболевания можно увидеть как среди пациентов молодого возраста с алкогольным анамнезом 5–7 лет, так и среди пациентов старше 50 лет с длительным употреблением алкоголя. В литературе имеются результаты немногочисленных исследований, из которых очевидно, что описанные клинические различия не могут быть объяснены ни возрастом больных, ни длительностью и особенностями алкогольного анамнеза.

Материал и методы исследования

Всего с 2007 по 2011 г. предварительный отбор прошли 1740 пациентов с диагнозом «зависимость от алкоголя» 2–3-й стадии (F-10.2 по МКБ-10) в возрасте от 22 до 77 лет. В соответствии с критериями включения и исключения в исследование включено

388 пациентов, однако в течение первых 2 месяцев наблюдения вследствие низкой приверженности к лечению из исследования выбыло 128 пациентов. Таким образом, в исследовании приняло участие 260 пациентов мужского пола в возрасте от 22 до 74 лет (средний возраст составил $46 \pm 6,6$ года) (рис. 1).

Пациенты включались в исследование на 5–7-е сутки стационарного лечения по поводу ААС в наркологическом отделении Клиники психиатрии им. С.С. Корсакова после получения добровольного информированного согласия на участие в исследовании и при условии полного прекращения употребления алкоголя.

Критериями исключения пациентов являлись острая и хроническая почечная и печеночная недостаточность, острый и хронический вирусный гепатит, любые тяжелые хронические соматические заболевания, делающие невозможным стандартное обследование (например, нагрузочный тест), выраженная алкогольная энцефалопатия, вследствие которой адекватный контакт с пациентом был невозможен, а также психотическое состояние.

Наблюдение пациентов осуществлялось в два этапа:



Рис. 1. Дизайн исследования



Таблица 1. Варианты исследуемых генетических полиморфизмов генов компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, генов синтазы оксида азота, рецепторов дофамина и адренергических рецепторов

Ген	Название гена	Вариант полиморфизма
ACE	ген ангиотензинпревращающего фермента	I/D
AGT	ген ангиотензиногена	M174T T235M
NOS	ген синтазы оксида азота	G298A G894E
AGTR1	ген рецептора 1-го типа ангиотензина II	A1166C
ADRB1	бета-1-адренорецептор	S49G R389G
ADRB2	бета-2-адренорецептор	C589T Q27E
ADRA2A	альфа-2А-адренорецептор	Msp 1 A261G C68T
DRD2	D2 рецептор дофамина	Taq I Nco I
DRD4	D4 рецептор дофамина	48-bp 120-bp

1. Период стационарного наблюдения (с 5–7-го дня пребывания в наркологическом стационаре до момента выписки пациента из стационара – как правило, в течение 14 дней).

2. Период амбулаторного наблюдения (в течение следующих 36 месяцев).

В период стационарного наблюдения осуществлялись первые визиты пациентов в Клинику кардиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, во время которых проводилось стандартное обследование: физикальный осмотр, регистрация ЭКГ в покое, трехканальное суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, суточное мониторирование АД, трансторакальная эхокардиография, общий и биохимический анализы крови, анализ уровня тиреоидных гормонов в крови. Количество визитов в период госпитализации определялось индивидуально в каждом случае.

На 4–8-й неделе после прекращения употребления алкоголя (период амбулаторного наблюдения) всем пациентам проводился нагрузочный тредмил-тест. В дальнейшем осуществлялись обязательные контрольные визиты пациентов не реже 1 раза в 3 месяца в течение первого года наблюдения и не реже 1 раза в 2 месяца на 2-м и 3-м годах

наблюдения. Учащение обязательных визитов со 2-го года наблюдения было связано с отсутствием публикаций о динамике симптомов сердечно-сосудистой патологии в этот период. Дополнительные визиты осуществлялись по мере необходимости по желанию врача и пациента в течение всего периода наблюдения. Оценка эффективности антигипертензивной, антиаритмической и антиангинальной терапии производилась при помощи контрольных инструментальных исследований (суточное мониторирование АД, суточное мониторирование ЭКГ, контрольный нагрузочный тредмил-тест).

По результатам наблюдения за первые 8 недель все пациенты были распределены на 2 группы:

✓ группа 1 (n = 190) – пациенты с алкогольной зависимостью, имеющие любое нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы (подъемы АД, нарушения сердечного ритма и проводимости, дилатационная алкогольная кардиомиопатия с явлениями сердечной недостаточности, верифицированная ишемическая болезнь сердца в анамнезе);

✓ группа 2 (n = 70) – пациенты с алкогольной зависимостью, у которых по результатам обследова-

ния не было выявлено сердечно-сосудистых нарушений.

Пациентам мужского пола славянской этнической принадлежности, не родственным между собой, производился также анализ генетического полиморфизма генов, кодирующих важные компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ACE (angiotensin I converting enzyme – ангиотензин-превращающий фермент), AGT (angiotensinogen – ангиотензиноген), AGTR1 (angiotensin II receptor, type 1 – рецептор ангиотензина II типа 1)), генов синтазы оксида азота (nitric oxide synthase, NOS), дофаминовой рецепции (DRD2, DRD4 (dopamine receptor D2, D4 – рецепторы дофамина D2, D4) и альфа- и бета-адренорецепции (ADRA2A (alpha-2A adrenergic receptor – альфа-2а-адренорецептор), ADRB2 (adrenoseptor beta 2 – бета-2-адренорецептор), ADRB1 (adrenoseptor beta 1 – бета-1-адренорецептор)) в лабораториях генетики Национального научного центра наркологии и Научно-исследовательского института физико-химической медицины. Генетическое исследование проводилось однократно, являлось дополнительным методом обследования и не влияло на распределение пациентов на группы. Анализ генетического полиморфизма генов компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и гена синтазы оксида азота (NOS) проводился в лаборатории генетики человека на базе ФГУ «НИИ физико-химической медицины». Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) лейкоцитов выделяли из 2 мл цельной крови с помощью набора Wizard (Promeda, США) в соответствии с инструкцией производителя. Анализ полиморфных маркеров получен в ходе амплификации методом полимеразной цепной реакции (ПЦР-амплификации) при помощи олигонуклеотидных пар праймеров с определенными последовательностями. Для идентификации точечных олигонуклеотидных замен в исследуемых генах использовали подходящие смеси дезокси- и дидезоксинуклеотидтрифосфатов (dNTP и ddNTP) и следующие олигонуклеотидные



зонды с последующей реакцией термоциклического минисеквенирования. Для очистки продукции минисеквенирования и секвенирования использовали SpectroCLEAN Kit (Sequenom, США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Анализ генетического полиморфизма рецепторов дофамина (DRD2, DRD4), альфа- и бета-адренергических рецепторов (ADRA2A, ADRB2, ADRB1) проводился в лаборатории молекулярной генетики Национального научного центра наркологии. Генотипирование образцов ДНК, полученных из 2 мл цельной венозной крови путем фенол-хлороформной экстракции, для нуклеотидных полиморфизмов проводили методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом, для полиморфизма числа коротких повторов (48 н.п.) и дупликации (120 н.п.) – методом ПЦР фрагмента экзона 3 гена DRD4 (V48) и 5 – области гена (V120) с последующим анализом в 2%-ном агарозном геле. Условия реакции и дизайн олигонуклеотидных праймеров доступны по запросу. Варианты исследуемых генетических полиморфизмов представлены в табл. 1.

Для корректного анализа частоты встречаемости исследуемых аллелей и вариантов полиморфизмов была сформирована контрольная группа здоровых лиц в возрастном диапазоне 22–76 лет.

Критериями включения здоровых лиц в контрольную группу являлись:

- подписанное информированное согласие добровольца на участие в исследовании;
- оптимальные, нормальные и нормальные высокие значения АД при физикальном осмотре (в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями ВНОК, 2009 и Рекомендациями Европейского общества по артериальной гипертензии, 2007);
- соответствии профиля при проведении суточного мониторирования АД рекомендованным значениям среднесуточного АД,

среднего дневного и среднего ночного АД (в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями ВНОК, 2009 и Рекомендациями Европейского общества по артериальной гипертензии, 2007);

- отсутствие значимых нарушений сердечного ритма и проводимости во время суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру;
- отрицательный результат нагрузочной пробы, нормотонический тип реакции на нагрузку и отсутствие индукции нарушений сердечного ритма и проводимости при проведении нагрузочного тредмил-теста;
- отсутствие какой-либо патологии при проведении трансторакальной эхокардиографии.

Критерии исключения здоровых лиц из исследования:

- поражение других органов и систем, влекущее за собой вторичные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (тиреотоксикоз, анемия любого генеза и т.п.);

- соматические и психотические состояния, препятствующие обследованию, наблюдению и контакту с добровольцем.

Статистическая обработка проводилась при помощи статистической программы SPSS 10/11, а также Primer of Biostatistics 4.03. Большинство данных в таблицах и графиках представлены в формате «среднее значение ± стандартное отклонение» ($M \pm \delta$). Частотные переменные представлены в виде абсолютной частоты и в виде процентов. Для проверки характера распределения интервальных переменных использовали непараметрический тест Колмогорова – Смирнова. В зависимости от типа распределения переменных и количества наблюдений применялись методы параметрической и непараметрической статистики. При анализе значимости различий между двумя несвязанными выборками использовали Т-тест Стьюдента или критерий Манна – Уитни, между двумя связанными выборками – Т-тест Стьюдента или критерий Уилкоксона.

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов групп 1 и 2

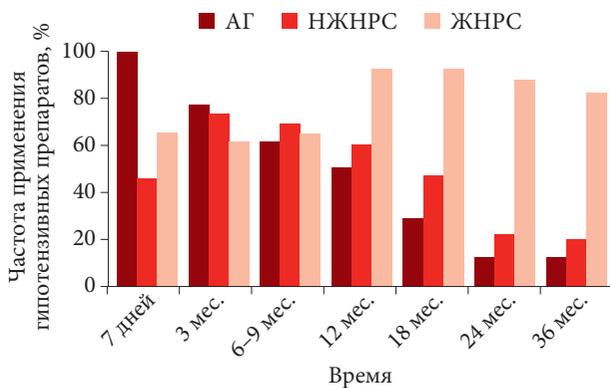
Параметр	Группа 1 (n = 190)	Группа 2 (n = 70)	p
Пол	мужской	мужской	–
Возраст, лет	45 ± 7,9	46 ± 6,3	0,965
Алкогольный анамнез 10–15 лет, %	77,4	70,0	0,45
Наиболее частый вариант алкогольного напитка (водка, виски), %	81,1	78,6	0,613
Семейнаяотягощенность	94,2	92,9	0,622
Первое употребление алкоголя до 18 лет, %	83,7	85,7	0,892

Таблица 3. Структура сердечно-сосудистой патологии среди пациентов групп 1 и 2

Группа	Вариант сердечно-сосудистой патологии	Количество пациентов, чел.	% среди всех пациентов с алкогольной зависимостью
Группа 1 (n = 190)	Артериальная гипертензия без других симптомов поражения сердечно-сосудистой системы	106	40,8
	Пароксизмальные наджелудочковые нарушения сердечного ритма	37	14,2
	Пароксизмальные желудочковые нарушения сердечного ритма	23	8,9
	Верифицированная ИБС	13	5,0
	Алкогольная (дилатационная) кардиомиопатия с явлениями сердечной недостаточности	8	3,1
	Нарушения сердечной проводимости	3	1,2
Группа 2 (n = 70)	Без патологии		



Рис. 2. Распространенность АГ среди пациентов с алкогольной зависимостью (n = 260)



$p = 0,052$ – клинически значимая тенденция.

АГ – артериальная гипертензия, НЖНРС – наджелудочковые нарушения ритма сердца, ЖНРС – желудочковые нарушения ритма сердца.

Рис. 3. Необходимость приема антигипертензивных препаратов у пациентов с АГ

При оценке достоверности различий частоты аллелей и вариантов полиморфизмов в генетических исследованиях использовался критерий хи-квадрат, связь признаков анализировали с помощью таблиц сопряженности. При достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ дополнительно проводился попарный анализ межгрупповых различий генеральных (популяционных) долей каждой категории соответствующей переменной с помощью Z-критерия для качественных данных (после проверки допущений).

Результаты исследования

Клинико-демографическая характеристика групп

Пациенты обеих групп достоверно не различались по возрасту, семейному и социальному положению, алкогольному анамнезу, продолжительности госпитализации в наркологическом отделении (табл. 2).

У пациентов группы 1 (n = 190) были выявлены симптомы сердечно-сосудистой патологии, представленные в табл. 3.

У 106 (40,8%) пациентов группы 1 регистрировалась АГ без других симптомов поражения сердечно-сосудистой системы. При этом по результатам суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у этих пациентов регистрировались превышения рекомендованных значений среднесуточного АД, среднего дневного и среднего ночного АД (в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями ВНОК, 2009 и Рекомендациями Европейского общества по артериальной гипертензии, 2007) и подъемы АД выше 140/90 мм рт. ст. при осмотре в раннем постабстинентном периоде.

У 37 (14,2%) пациентов этой группы во время холтеровского мониторирования были выявлены короткие или продолжительные пароксизмы фибрилляции/трепетания предсердий, либо пароксизм фибрилляции/трепетания предсердий был документирован при регистрации ЭКГ покоя. У 23 (8,9%) пациентов этой группы были зарегистрированы пароксизмы неустойчивой или устойчивой желудочковой тахикардии либо периоды идиовентрикулярного ритма во время суточного мониторирования ЭКГ.

Лишь у 13 (5,0%) пациентов этой группы имелась медицинская документация о перенесенном в прошлом остром инфаркте миокарда или проведении коронароангиографии, по результатам которой был верифицирован стенозирующий атеросклероз коронарных артерий.

Алкогольная дилатационная кардиомиопатия с явлениями сердечной недостаточности была диагностирована у 8 (3,1%) пациентов при проведении трансторакальной эхокардиографии.

Особенности динамики АГ у пациентов с алкогольной зависимостью

Среди всех симптомов сердечно-сосудистой патологии самым рас-

пространенным симптомом была АГ: регистрировалась у 148 пациентов группы 1, причем у 106 пациентов не сопровождалась другими нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы (рис. 2).

Для пациентов групп 1 и 2 были характерны значимые различия динамики АД во время ААС, в раннем и позднем постабстинентных периодах.

У пациентов обеих групп во время ААС (первые 72 часа после прекращения употребления алкоголя) регистрировались подъемы АД, однако характер АГ различался. Кроме того, отмечались различия динамики АД в дальнейшие периоды наблюдения (ранний и поздний постабстинентные периоды). Для пациентов группы 2 (n = 70) во время ААС было характерно нормальное высокое АД или подъемы не превышали 150/100 мм рт. ст. В раннем и позднем постабстинентном периоде у пациентов группы 2 регистрировалось оптимальное, нормальное или нормальное высокое АД.

Для 148 из 190 пациентов группы 1 были характерны умеренные или значительные подъемы АД во все три периода наблюдения.

При наблюдении пациентов с АГ в течение 36 месяцев было выявлено, что для пациентов с АГ без других симптомов поражения сердечно-сосудистой системы, больных с АГ и наджелудочковыми пароксизмами и пациентов с АГ и желудочковыми пароксизмами характерна различная потребность в постоянной антигипертензивной терапии (рис. 3).

Как видно из данных рис. 3, пациенты с изолированной АГ к 12 месяцам наблюдения нуждались в постоянном приеме антигипертензивных препаратов лишь в 52,5% случаев, а к 36 месяцам наблюдения необходимость в антигипертензивной терапии у этих больных возникала в 9,09% случаев.

Пациенты с АГ и пароксизмальными наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма чаще всего (в 72,9% случаев) демонстрировали потребность в антигипертензивной терапии к 3 месяцам наблюдения. К 12 месяцам наблюдения



в постоянной антигипертензивной терапии нуждались 60,6% пациентов, к 36 месяцам наблюдения – 18,2% больных.

Пациенты с АГ и пароксизмальными желудочковыми нарушениями сердечного ритма продемонстрировали «нарастающий» характер АГ в течение первого года наблюдения: к 12 месяцам антигипертензивные препараты получали 93,8% пациентов. При этом к 36 месяцам наблюдения необходимость в постоянной антигипертензивной терапии сохранялась у 81,25% больных.

Особенности динамики нарушений сердечного ритма у пациентов с алкогольной зависимостью

Среди всех пациентов с алкоголизмом, согласившихся принять участие в наблюдении, пароксизмальные нарушения сердечного ритма регистрировались у 68 больных, что составило 35,8% среди всех пациентов группы 1 (n = 190) и 26,2% среди всех пациентов с алкогольной зависимостью (n = 260).

Структура и распространенность нарушений сердечного ритма среди пациентов с алкогольной зависимостью представлены на рис. 4.

Во время обязательных и дополнительных визитов всем пациентам с нарушениями сердечного ритма производилось суточное мониторирование ЭКГ. Периодически (не реже 1 раза в 2 месяца, перед очередным визитом) производились попытки постепенного снижения доз антиаритмических препаратов с оценкой возможности полного прекращения их приема по результатам контрольного суточного мониторирования ЭКГ. При этом контрольное холтеровское исследование производилось как при каждом снижении дозы, так и при полном прекращении приема препарата.

Необходимость в постоянной антиаритмической терапии у пациентов с пароксизмальными желудочковыми и наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма также была различной (рис. 5).

Среди больных с пароксизмальными наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма наиболее

часто встречалась фибрилляция/трепетание предсердий. Клинически все пароксизмы были симпатoadреналовыми, кроме того, в период стационарного лечения в наркологическом отделении у 11 из 37 пациентов (29,7%) имелись проявления гипокалиемии.

Через 3 месяца терапии антиаритмическими препаратами необходимость их приема сохранялась у 26 (70,3%) пациентов с пароксизмальными наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма. К 12 месяцам наблюдения антиаритмическая терапия проводилась 20 пациентам (60,6%), к 36 месяцам наблюдения – лишь 5 больным (15,2%).

Среди пациентов с желудочковыми нарушениями сердечного ритма к 12 месяцам наблюдения постоянную антиаритмическую терапию получали 15 пациентов (93,8%), к 36 месяцам наблюдения – 13 пациентов (81,3% пациентов, продолживших участие в исследовании). Случаев гипокалиемии, в отличие от пациентов с пароксизмальными наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма, у этих больных зарегистрировано не было.

Особенности антигипертензивной и антиаритмической терапии у пациентов с алкогольной зависимостью

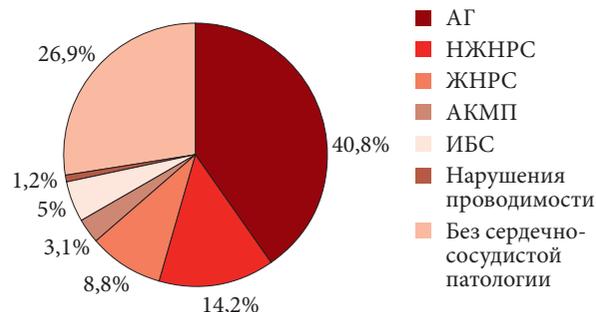
Для достижения антигипертензивного эффекта использовались следующие препараты:

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (эналаприл 5–10 мг/сут; лизиноприл 2,5–20 мг/сут);
- пролонгированные бета-адреноблокаторы (бетаксолол 5–20 мг/сут; бисопролол 2,5–10 мг/сут; небиволол 2,5–5 мг/сут);
- дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин 2,5–10 мг/сут; фелодипин 2,5–10 мг/сут; нифедипин 10–40 мг/сут);
- недигидропиридиновые антагонисты кальция (дилтиазем 60–240 мг/сут; верапамил 40–240 мг/сут).

Последовательная схема подбора антигипертензивной монотера-

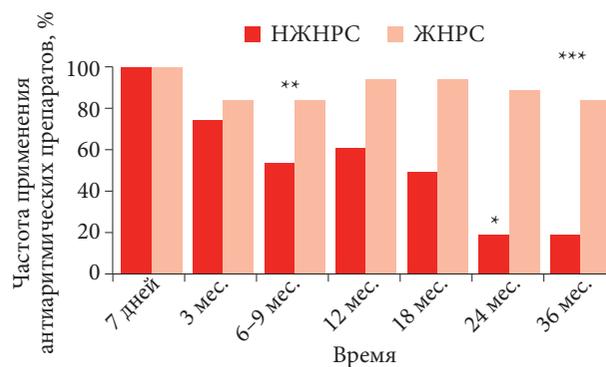
пии или комбинации представлена на рис. 6.

Критериями эффективности антигипертензивной терапии было достижение целевых значений АД по результатам контрольного СМАД после каждой смены монотерапии или комбинации препаратов: среднесуточное АД 125–130/80 мм рт. ст., среднее дневное – 130–135/85 мм рт. ст., среднее ночное – 120/70 мм рт. ст. (в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями ВНОК, 2009 и Рекомендациями Европейского общества по артериальной гипертензии, 2007). Для достижения антиаритмического эффекта использовались следующие препараты:



АГ – артериальная гипертензия, НЖНРС – наджелудочковые нарушения ритма сердца, ЖНРС – желудочковые нарушения ритма сердца, АКМП – алкогольная кардиомиопатия, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Рис. 4. Структура и распространенность нарушений сердечного ритма среди пациентов с алкогольной зависимостью (n = 260)



* – p = 0,006; ** – p = 0,02; *** – p = 0,002.

НЖНРС – наджелудочковые нарушения ритма сердца, ЖНРС – желудочковые нарушения ритма сердца.

Рис. 5. Необходимость в постоянной антиаритмической терапии у пациентов с пароксизмальными желудочковыми и наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма в различные периоды наблюдения



- препараты IC класса: аллапинин 75 мг/сут;
- препараты II класса: пролонгированные бета-адреноблокаторы (бетаксолол 5–20 мг/сут; биспролол 2,5–10 мг/сут; небиволол 2,5–10 мг/сут);
- препараты III класса: амиодарон 200–600 мг/сут;
- препараты IV класса: недигидропиридиновые антагонисты кальция (дилтиазем 60–240 мг/сут; верапамил 40–240 мг/сут).

Последовательная схема подбора антиаритмической монотерапии или комбинации антиаритмиков представлена на рис. 7.

Критериями эффективности антиаритмической терапии были отсутствие пароксизмальных желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма, а также отсутствие парной и групповой наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии по результатам контрольного суточного мониторирования ЭКГ после каждой смены антиаритмического препарата (комбинации препаратов) или после каждой коррекции дозы препарата (комбинации препаратов), а также при каждом очеред-

ном обязательном или дополнительном визите в соответствии с дизайном исследования.

Варианты эффективной антигипертензивной терапии пациентов с изолированной АГ представлены на рис. 8. У этих пациентов достоверно чаще использовалась монотерапия бета-адреноблокаторами ($p = 0,01$), при этом комбинация «дигидропиридиновый антагонист кальция + бета-адреноблокатор» использовалась только в первые 9 месяцев наблюдения.

Ни у одного из пациентов этой подгруппы ингибиторы АПФ (эналаприл, лизиноприл) не были эффективными.

Среди пациентов с наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма с хорошим эффектом использовались 3 варианта терапии (рис. 9): монотерапия бета-адреноблокатором, комбинация дигидропиридинового антагониста кальция и бета-адреноблокатора, а также комбинация ингибитора АПФ и бета-адреноблокатора.

По результатам дисперсионного анализа повторных измерений ($p = 0,058$) была выявлена клинически значимая тенденция к наиболее частому использованию монотерапии бета-адреноблокаторами у пациентов с пароксизмальными наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма. Причем этого варианта терапии было достаточно для достижения как антигипертензивного, так и антиаритмического эффекта с 12-го месяца наблюдения. Наименее востребованной была комбинация «ингибитор АПФ + бета-адреноблокатор», при этом монотерапия ингибиторами АПФ не была эффективной ни у одного из пациентов.

Среди пациентов с пароксизмальными желудочковыми нарушениями сердечного ритма ($n = 23$) (рис. 10) на момент включения в исследование можно было выделить 2 категории пациентов:

- пациенты, которые нуждались только в антиаритмической терапии: 8 больных (34,79%);
- пациенты, которые нуждались как в антиаритмической, так и в антигипертензивной терапии: 15 человек (65,21%).

Для коррекции пароксизмальных желудочковых нарушений сердечного ритма у пациентов, которые не нуждались в антигипертензивной терапии ($n = 8$), было достаточным назначение бета-адреноблокатора пролонгированного действия. Во время контрольных регистраций суточной ЭКГ к 3 месяцам наблюдения у всех этих пациентов было отмечено исчезновение эктопической желудочковой активности на фоне приема указанных суточных доз препаратов. При постепенной отмене терапии к 6 месяцам наблюдения ни один из этих пациентов не нуждался в постоянном приеме антиаритмических препаратов.

Иная картина наблюдалась в динамике у пациентов с желудочковыми нарушениями сердечного ритма и АГ ($n = 15$). Для коррекции желудочковых нарушений сердечного ритма (пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии) и достижения антигипертензивного эффекта 10 пациентам было достаточным назначение бета-адреноблокаторов, остальным 5 пациентам была назначена комбинация дигидропиридинового антагониста кальция и бета-адреноблокатора.

Через 3 месяца наблюдения необходимость в приеме антигипертензивных препаратов сохранялась у 14 пациентов (60,9%). Монотерапия бета-адреноблокаторами была эффективной у 9 больных (39,1%), для остальных пациентов (5 человек, 21,7%) наиболее эффективным оказался прием комбинации «дигидропиридиновый антагонист кальция + амиодарон». Ни у одного из пациентов этой подгруппы ингибиторы АПФ не были эффективными.

Через 6–9 месяцев антигипертензивная терапия была показана 15 пациентам (65,2%). На этом этапе наблюдения наиболее эффективной комбинацией для достижения антигипертензивного и антиаритмического эффекта был прием дигидропиридиновых антагонистов кальция на фоне приема амиодарона – 12 пациентов, 52,2%. Трем пациентам (13,04%)

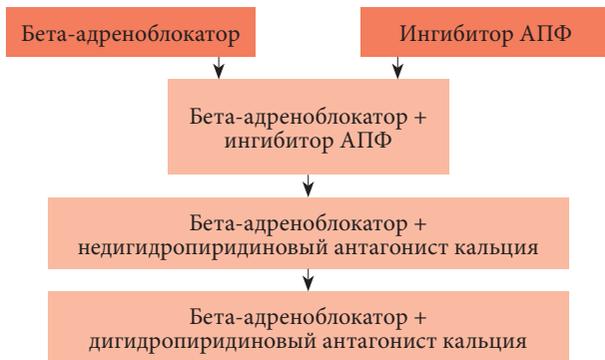


Рис. 6. Варианты антигипертензивной терапии у пациентов с алкогольной зависимостью



Рис. 7. Варианты антиаритмической терапии у пациентов с алкогольной зависимостью



назначался также бета-адреноблокатор в комбинации «антагонист кальция + амиодарон + бета-адреноблокатор» для достижения оптимального антигипертензивного эффекта.

К концу 1-го года наблюдения из исследования выбыли 7 пациентов с пароксизмами устойчивой и неустойчивой желудочковой тахикардии из-за низкой приверженности к лечению. Таким образом, к 12 месяцам наблюдения в исследовании продолжили участие 16 пациентов с пароксизмальными желудочковыми нарушениями сердечного ритма, из которых необходимость в постоянной антигипертензивной терапии сохранялась у 15 пациентов (93,8%). Комбинацию «дигидропиридиновый антагонист кальция + амиодарон» постоянно получали 10 пациентов (62,5%), комбинацию «дигидропиридиновый антагонист кальция + амиодарон + бета-адреноблокатор» – 3 пациента (18,8%), комбинацию «дигидропиридиновый антагонист кальция + бета-адреноблокатор» – 2 больных (12,5%).

К 24 месяцам наблюдения необходимость в постоянной терапии сохранялась у подавляющего большинства пациентов с пароксизмальными желудочковыми нарушениями сердечного ритма. У 14 больных (87,5%) проводилась терапия антигипертензивными и антиаритмическими препаратами. Наиболее часто (12 пациентов, 89,3%) больные принимали комбинацию «антагонист кальция + бета-адреноблокатор», 2 больных (18,1%) получали комбинацию «антагонист кальция + амиодарон». Сходная картина отмечалась к 36 месяцам наблюдения: в терапии антигипертензивными и антиаритмическими препаратами нуждались те же 14 пациентов (87,5%). Комбинации и дозы препаратов остались прежними.

При проведении дисперсионного анализа повторных измерений достоверных различий между частотой использования вариантов лечения этой подгруппы получено не было ($p = 0,196$).

Варианты осложненного течения сердечно-сосудистой патологии и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с алкогольной зависимостью

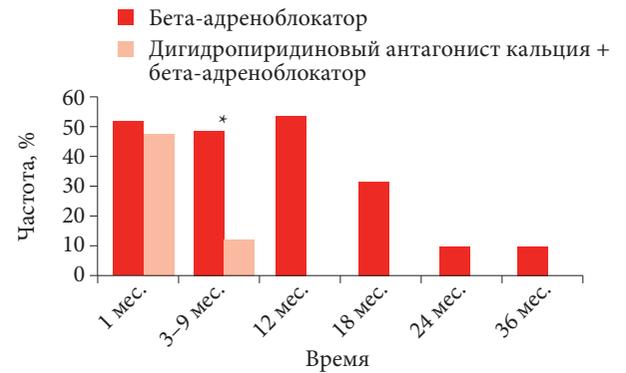
Анализ общей и сердечно-сосудистой смертности среди пациентов групп 1 и 2 был произведен с учетом их приверженности к лечению.

В течение 1 года наблюдения из группы 1 ($n = 190$) выбыли 7 больных. Причинами прекращения участия в исследовании были:

- отказ пациентов от продолжения участия в исследовании;
- неявка больных в контрольные сроки без объяснения причин.

У этих больных до того, как они выбыли из исследования, зарегистрировались значительные (до 220/120 мм рт. ст.) подъемы АД (табл. 4). При первичном обследовании во время суточного мониторирования ЭКГ были выявлены одиночные (тысячи) и групповые (парные и триплеты) желудочковые экстрасистолы, пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии (от 5 до 23 в сутки). У 4 из этих пациентов диагностирована дилатационная кардиомиопатия с явлениями недостаточности кровообращения II–III функционального класса (ФК) по NYHA и частыми (до 3 раз в неделю) пароксизмами фибрилляции предсердий.

Через 24 месяца с момента первичного визита все не приверженные к терапии пациенты умерли, при этом у 6 из них была констатирована смерть во сне, а у 1 больного смерть носила насильственный характер (проникающее ножевое ранение грудной клетки). Остальные 183 пациента группы 1 получали антигипертензивную, антиаритмическую и антиангинальную терапию с регулярной периодической коррекцией во время контрольных визитов по мере необходимости. Среди этих пациентов случаев смерти зарегистрировано не было, однако имелись следующие осложнения: геморрагический инсульт, ишемический инсульт, устойчивая пароксизмальная желудочковая тахикардия (табл. 5).



* - $p = 0,01$.

Рис. 8. Частота применения вариантов эффективной антигипертензивной терапии среди пациентов с изолированной АГ (n = 106)

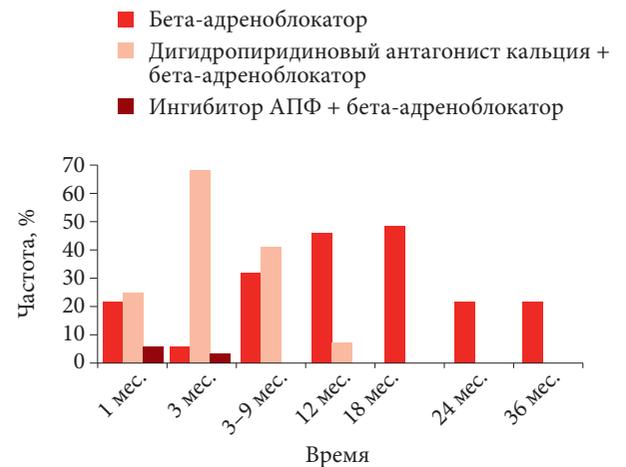


Рис. 9. Частота применения вариантов эффективной антигипертензивной и антиаритмической терапии у пациентов с пароксизмальными наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма и АГ (n = 37)

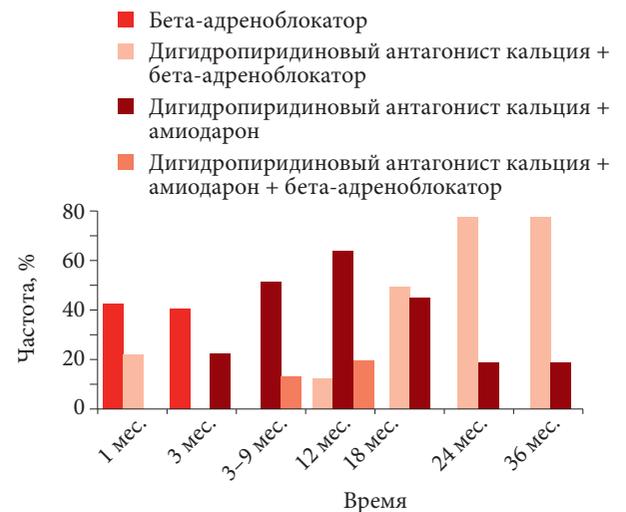


Рис. 10. Частота применения вариантов эффективной терапии у пациентов с желудочковыми нарушениями сердечного ритма и артериальной гипертензией (подгруппа ЖНРС, n = 23)



Таблица 4. Смертность и варианты сердечно-сосудистых нарушений у не приверженных к лечению пациентов группы 1 (n = 7)

Варианты патологии	Количество, чел.	Всего умерло, чел.	Смерть во сне
Артериальная гипертензия	3	7	6
Выраженные желудочковые нарушения ритма	7		
Алкогольная дилатационная кардиомиопатия с явлениями сердечной недостаточности	4		

Таблица 5. Варианты сердечно-сосудистых осложнений у приверженных к лечению пациентов группы 1 (n = 183)

Вариант осложнения	Количество, чел.	% в группе
Геморрагический инсульт	5	2,6
Ишемический инсульт	3	1,6
Устойчивая пароксизмальная желудочковая тахикардия	15	7,9

Статистически значимых достоверных различий в распространенности описанных осложнений среди пациентов группы 2 и приверженных к терапии пациентов группы 1 получено не было, однако была выявлена клинически значимая ($p = 0,077$) тенденция к более высокой распространенности устойчивой желудочковой тахикардии среди приверженных к лечению пациентов группы 1 (рис. 11).

Особенности течения и терапии ИБС у пациентов с алкогольной зависимостью

Среди всех пациентов с алкогольной зависимостью у 35 больных возникала необходимость дифференциального диагноза болей в области сердца, что составило 18,4% среди пациентов группы 1 и 13,5% от всех пациентов с алкогольной зависимостью, принявших участие в исследовании. При этом лишь у 13 из них ИБС была ранее верифицирована по данным коронароангиографии (КАГ) или медицинской документации о перенесенном в прошлом инфаркте миокарда.

Всем пациентам с алкогольной зависимостью в раннем постабстинентном периоде согласно протоколу наблюдения проводился нагрузочный тредмил-тест. Пациентам с сомнительной и слабopоложительной динамикой ЭКГ проводился повторный нагрузочный

тест по мере необходимости (через 7 дней, 14 дней, 1 месяц и т.п.).

Среди пациентов с верифицированной ИБС не было лиц с острым коронарным синдромом на момент госпитализации. У этих пациентов в течение не менее 1 года перед госпитализацией в наркологическое отделение имелись типичные ангинозные приступы (стенокардия напряжения II ФК), а на момент поступления в наркологическое отделение уже проводилась антиангинальная терапия (нитраты, бета-адреноблокаторы, антиагреганты). Все пациенты с ИБС имели различные варианты гиперлипидемии (IIA, IIB и IV типа по D.S. Frederickson).

В течение 1 месяца наблюдения (стационарный и начальный амбулаторный периоды) пяти пациентам производилась коррекция антиангинальной терапии (уменьшение дозы бета-адреноблокатора) в связи с регистрацией во время суточного мониторирования ЭКГ АВ-блокады 2-й степени 1-го и 2-го типа (Мобитц 1 и 2). У 4 пациентов доза бета-адреноблокатора была увеличена в связи с регистрацией выраженной синусовой тахикардии. Ни у одного из этих пациентов не отмечалось утяжеления класса стенокардии как во время ААС, так и в раннем и позднем постабстинентном периоде по данным нагрузочного тестирования при контрольных визитах в течение 36 месяцев наблюдения.

Все пациенты были переведены на прием бета-адреноблокаторов пролонгированного действия (биспролол 5–10 мг/сут, небивол 5–10 мг/сут, бетаксолол 10–20 мг/сут). При этом в течение первых 6 месяцев наблюдения у большинства (9 из 13) пациентов возникала необходимость увели-

чения суточных доз до максимально допустимых значений ввиду выраженной тенденции к синусовой тахикардии и жалоб пациентов на учащенное сердцебиение, что может быть объяснено патогенетически обусловленной гиперсимпатикотонией.

У 7 из 13 пациентов к концу 1-го года наблюдения по результатам нагрузочного тестирования и суточного мониторирования АД были отменены нитраты. Ни у одного из пациентов этой подгруппы не было зарегистрировано утяжеления класса стенокардии. Напротив, у всех 13 больных отмечалась положительная динамика нагрузочного тестирования по сравнению с результатами первичного нагрузочного тестирования (увеличение толерантности к физической нагрузке, большее время достижения ишемического порога, меньшее абсолютное значение депрессии сегмента ST). Ни у одного из этих пациентов не было показаний к проведению КАГ для решения вопроса о необходимости реваскуляризации.

Дифференциальный диагноз болей в области сердца проводился также у 22 пациентов, которые имели АГ и/или нарушения сердечного ритма и предъявляли жалобы на ноющие и колющие боли в области сердца. У всех этих больных в раннем постабстинентном периоде был зарегистрирован положительный результат нагрузочного теста.

В результатах лабораторных исследований отметим наличие гипокалиемии как у пациентов с верифицированной ИБС (6 из 13 больных), так и у всех пациентов с болями в области сердца, у которых ИБС ранее не была верифицирована. Уровень гипокалиемии составил 2,2–3 мэкв/л.

У всех пациентов с верифицированной ИБС ($n = 13$) положительный или слабopоложительный результат нагрузочного теста на фоне антиангинальной терапии сохранялся в течение всего периода динамического наблюдения (36 месяцев), несмотря на нормальный уровень калия крови (определяли неоднократно в динамике).



У 22 пациентов, которым верификация ИБС производилась впервые, отмечалась иная динамика результатов нагрузочного тестирования: после коррекции гипокалиемии результат тестирования был отрицательным. Положительная динамика у этих пациентов сохранялась в течение всего дальнейшего периода динамического наблюдения, в том числе на фоне отмены антигипертензивной и антиаритмической терапии. Таким образом, показаний к проведению КАГ или визуализирующих методик (стресс-эхокардиографии, перфузионной сцинтиграфии миокарда с нагрузкой, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий) у этих больных не было. Первичная динамика ЭКГ у этих пациентов расценена как псевдоишемическая на фоне гипокалиемии.

Анализ генетического полиморфизма
В связи с общепринятыми международными правилами генетических популяционных исследований при изучении вариантов генетического полиморфизма включаются лица:

- единой этнической принадлежности;
- единого пола;
- не родственные между собой.

Таким образом, среди 260 пациентов с алкогольной зависимостью, вошедших в наблюдение, в исследование представленных вариантов генетических полиморфизмов было включено 200 мужчин славянской этнической принадлежности, не родственников между собой.

Для корректного анализа частоты распространенности аллелей и вариантов полиморфизма была сформирована также контрольная группа здоровой возрастной нормы ($n = 40$).

Варианты генетического полиморфизма были выбраны, исходя из основных патофизиологических звеньев кардиотоксического действия алкоголя: гиперсимпатикотония, прямая алкоголь-индуцированная вазоконстрикция и нарушение механизма синтеза NO.

Для оценки механизмов гиперсимпатикотонии и алкоголь-индуцированной вазоконстрикции был целесообразным анализ генетического полиморфизма тех патофизиологических звеньев, которые лежат в основе высокой симпатической активации:

- адренергических рецепторов: бета-1-адренорецептора (ADRB1 S49G, R389G), бета-2-адренорецептора (ADRB2 C589T, Q27E), альфа-2A-адренорецептора (ADRA2A Msp 1, A261G, C68T);
- рецепторов дофамина: D2 рецептор дофамина (DRD2 Taq I, Nco I), D4 рецептор дофамина (DRD4 48-bp, 120-bp).

Мы также анализировали варианты генетического дефекта NO-синтазы (NOS G298A, G894E), поскольку нарушение механизма синтеза NO является доказанным патофизиологическим звеном кардиотоксического действия алкоголя.

Кроме того, с учетом низкой эффективности ингибиторов АПФ у пациентов с алкогольной зависимостью мы предположили возможный генетический дефект РААС. Таким образом, был также произведен анализ генетического полиморфизма:

- гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE I/D);
- гена ангиотензиногена (AGT M174T, T235M);
- гена рецептора 1-го типа ангиотензина II (AGTR1 A1166C).

Варианты полиморфизма, выбранные для анализа, были наиболее перспективными генами-кандидатами в соответствии с отечественными и зарубежными публикациями на момент начала исследования. Мы анализировали частоту встречаемости как отдельных аллелей, так и вариантов генетического полиморфизма.

Из всех вариантов генетического полиморфизма достоверные (хи-квадрат – 10,403, $p = 0,034$) межгрупповые различия были выявлены только для инсерционно-делеционного варианта I/D 287bp фрагмента в 16-м интроне гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE I/D).

В настоящее время считается доказанным, что при наличии D-аллеля имеется более высокий уровень циркулирующего АПФ (от 14 до 50%), а также более высокая активность тканевого фермента, то есть можно говорить о самом высоком уровне фермента. У носителей I/I генотипа уровень фермента самый низкий, при генотипе I/D отмечается промежуточный уровень АПФ, при генотипе D/D – самый высокий уровень фермента. В настоящее время в литературе встречается все большее количество публикаций, где аллель I называют «протективным», то есть с АГ ассоциирован аллель D.

Было выявлено, что вариант I/D встречался чаще (76,6%) в группе здоровых лиц по сравнению как с пациентами группы 1 (53,7%), так и с пациентами группы 2 (57,8%). Таким образом, можно

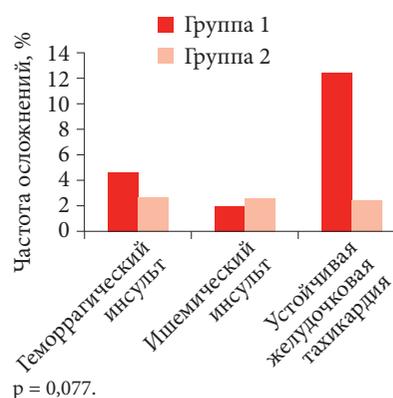
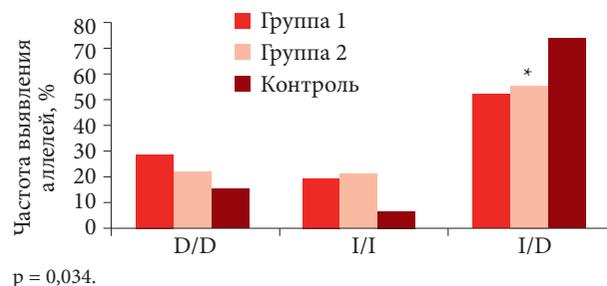


Рис. 11. Варианты осложненного течения сердечно-сосудистой патологии у приверженных к терапии пациентов группы 1 ($n = 183$) и пациентов группы 2 ($n = 70$)



D-аллель (ассоциирован с артериальной гипертензией): повышение уровня циркулирующего ангиотензинпревращающего фермента, повышение активности тканевого ангиотензинпревращающего фермента.

Рис. 12. Варианты генетического полиморфизма ACE I/D ($n = 240$)



сказать, что во всех исследуемых группах превалировал вариант I/D, но в группе здоровых лиц этот вариант генотипа значительно преобладал (76,6%), тогда как среди всех пациентов с алкогольной зависимостью встречался примерно в половине наблюдений. Наиболее «протективный вариант» генотипа (I/I) у здоровых лиц встречался реже (7,8%) по сравнению с пациентами групп 1 (18,4%) и 2 (20,5%).

Однако наиболее неблагоприятный вариант генотипа D/D достоверно чаще встречался в группах 1, 2 по сравнению с лицами контрольной группы: в 27,9%, 22,7% и 15,6% соответственно. При этом достоверных различий по частоте встречаемости отдельных аллелей выявлено не было.

Исходя из результатов нашего исследования, мы не можем говорить о четкой ассоциации аллеля D с АГ у пациентов с алкогольной зависимостью, поскольку не выявили достоверных различий в распределении отдельных аллелей. Более корректным было бы считать, что для пациентов с алкогольной зависимостью и кардиальной симптоматикой характерна достоверно более высокая частота встречаемости неблагоприятного варианта генотипа D/D по сравнению с пациентами с алкогольной зависимостью без сердечно-сосудистой симптоматики и здоровыми лицами контрольной группы (рис. 12). Исследование остальных генов-кандидатов не выявило достоверных различий и клинически значимых тенденций частоты встречаемости как отдельных аллелей, так и вариантов генетических полиморфизмов.

Заключение

Результаты нашего исследования демонстрируют необходимость в динамическом наблюдении и кардиологическом обследовании пациентов с алкогольной зависимостью, полностью прекративших употреблять алкоголь. Следует отметить, что в нашем исследовании представлена группа пациентов с алкогольной зависимостью, для которых характерна априорно

более высокая приверженность к лечению. Исходя из этого, полученные нами результаты наблюдения и терапии, безусловно, не могут быть сопоставлены с результатами у пациентов, продолжающих употреблять алкоголь. Тем не менее полученные нами данные позволяют улучшить процесс лечения и социализации наиболее комплаентной категории пациентов с алкогольной зависимостью.

На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. У пациентов с алкогольной зависимостью, прекративших употребление алкоголя, в раннем постабстинентном периоде в 73,1% случаев регистрируются симптомы поражения сердечно-сосудистой системы, требующие корректирующей и патогенетической обоснованной терапии. Наиболее частыми симптомами являются АГ (56,9%) и нарушения сердечного ритма (23,1%). Верифицированная ИБС зарегистрирована у 5% больных, алкогольная дилатационная кардиомиопатия с явлениями сердечной недостаточности – лишь у 3,1% больных, нарушения сердечной проводимости – у 1,2% пациентов.

2. АГ чаще (40,8%) регистрируется в виде изолированного нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, реже сочетается с пароксизмальными желудочковыми (5,8%) и пароксизмальными наджелудочковыми (14,2%) нарушениями сердечного ритма. Течение АГ среди этих пациентов различается: у пациентов с АГ и пароксизмальными желудочковыми нарушениями сердечного ритма к 36 месяцам наблюдения в постоянной антигипертензивной терапии нуждаются 81,3% пациентов, при АГ и пароксизмальных наджелудочковых нарушениях сердечного ритма – 18,2%. Наиболее благоприятное течение характерно для изолированной АГ: к концу наблюдения в терапии нуждаются лишь 9,1% пациентов.

3. Пациенты с пароксизмальными желудочковыми нарушениями сердечного ритма часто (81,3%) нуждаются в постоянной анти-

аритмической терапии в течение 36 месяцев после прекращения употребления алкоголя, пациенты с пароксизмальными наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма – лишь в 15,2% случаев.

4. У пациентов с алкогольной зависимостью и ИБС, прекративших употреблять алкоголь и приверженных к лечению, в течение 36 месяцев динамического наблюдения отмечается положительная динамика нагрузочного теста, исчезает необходимость в приеме нитратов. У части пациентов может быть снижена доза бета-адреноблокаторов.

5. Приверженность пациентов с алкогольной зависимостью к лечению влияет на количество пациентов с осложненным течением сердечно-сосудистой патологии (геморрагические инсульты, ишемические инсульты, пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии). Среди 183 пациентов, приверженных к лечению, указанные осложнения встречаются достоверно реже, случаев смерти не регистрируется.

6. Неблагоприятный вариант генетического полиморфизма гена АПФ ACE D/D достоверно чаще встречается среди пациентов с алкогольной зависимостью и сердечно-сосудистой патологией, реже – среди пациентов с алкогольной зависимостью без сердечно-сосудистой патологии и у здоровых лиц. Вариант полиморфизма I/D – достоверно чаще у пациентов с алкогольной зависимостью по сравнению со здоровыми лицами ($p = 0,034$). Распространенность других вариантов генетического полиморфизма и аллелей системы ингибиторов АПФ (гены AGT, AGTR1, AGTR2), гена синтазы оксида азота (NOS), а также вариантов полиморфизма дофаминовых рецепторов гена DRD2 (рецептор дофамина типа 2) и гена DRD4 (рецептор дофамина типа 4), адренорецепторов ADRA2A (альфа-2A-адренергический рецептор), ADRB2 (бета-2-адренорецептор) и ADRB1 (бета-1-адренорецептор) среди здоровых лиц и пациентов с алкогольной зависимостью достоверно не различается.



7. Эффективность антигипертензивных, антиаритмических и антиангинальных препаратов не зависит от варианта генетического полиморфизма генов, кодирующих компоненты системы РААС, генов синтазы оксида азота, дофаминовых рецепторов и адренорецепторов.

8. Наиболее эффективными антигипертензивными препаратами для коррекции АГ у пациентов с алкогольной зависимостью являются бета-адреноблокаторы, малоэффективными – препараты класса ингибиторов АПФ. При неэффективности монотерапии оптимальный антигипертензивный эффект достигается комбинацией «бета-адреноблокатор + дигидропиридинный антагонист кальция».

9. Наиболее эффективными антиаритмическими препаратами для коррекции пароксизмальных наджелудочковых и желудочковых нарушений сердечного ритма являются бета-адреноблокаторы, а также комбинация «бета-адреноблокатор + амиодарон». При необходимости достижения одновременного антигипертензивного и антиаритмического эффекта наиболее эффективной комбинацией является «бета-адреноблокатор + дигидропиридинный антагонист кальция + амиодарон».

10. У пациентов с алкогольной зависимостью и ИБС в раннем постабстинентном периоде показано увеличение дозы бета-адреноблокаторов в связи с па-

тогенетически обусловленными явлениями гиперсимпатикотонии (АГ, синусовая тахикардия, нарушения сердечного ритма). К концу 1-го года наблюдения у большинства пациентов, прекративших употреблять алкоголь, могут быть отменены нитраты и снижена доза бета-адреноблокаторов.

11. Пациенты с алкогольной зависимостью нуждаются в длительном (не менее 24–36 месяцев после прекращения употребления алкоголя) динамическом наблюдении у кардиолога. Частота обязательных и дополнительных контрольных визитов зависит от приверженности к лечению и исходной тяжести сердечно-сосудистых нарушений. ☺

Литература

1. Тареев Е.М., Мухин А.С. Алкогольная болезнь сердца (алкогольная кардиомиопатия) // Кардиология. 1977. № 12. С. 17–32.
2. Мухин Н.А., Крель П.Е., Моисеев С.А. и др. Алкогольная болезнь сердца // Врач. 2004. № 1. С. 14–17.
3. Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Подзолков В.И. Диагностика и лечение алкогольной миокардиодистрофии // Клиническая медицина. 1985. № 3. С. 122–129.
4. Огуцов П.П., Покровский А.Б., Шелепин А.А., Демидова Т.М. Хроническая алкогольная интоксикация и развитие неблагоприятных исходов у больных многопрофильного городского стационара // Алкоголь и здоровье населения России: 1900–2000 / Под ред. А.К. Демина. М.: Медицина, 2000. С. 191–195.
5. Моисеев В.С., Шелепин А.А. Алкоголь и болезни сердца: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 168 с.
6. Friedman H.S. Cardiovascular effects of alcohol // Recent Dev. Alcohol. 1998. Vol. 14. P. 135–166.
7. Spies C.D., Sander M., Stangl K. et al. Effects of alcohol on the heart // Curr. Opin. Crit. Care. 2001. Vol. 7. № 5. P. 337–343.
8. Hémerly Y., Broustet H., Guiraudet O. et al. Alcohol and rhythm disorders // Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris). 2000. Vol. 49. № 8. P. 473–479.
9. Leuenberger V., Gache P., Sutter K., Rieder Nakhlé A. High blood pressure and alcohol consumption // Rev. Med. Suisse. 2006. Vol. 2. № 78. P. 2041–2042, 2044–2046.
10. Malinski M.K., Sesso H.D., Lopez-Jimenez F. et al. Alcohol consumption and cardiovascular disease mortality in hypertensive men // Arch. Intern. Med. 2004. Vol. 164. № 6. P. 623–628.
11. Альтшуллер В.Б. Клиника алкоголизма // Руководство по наркологии / Под ред. Н.Н. Иванца. М.: Медпрактика-М, 2002. Т. 1. С. 203–232.
12. Анохина И.П. Биологические механизмы предрасположенности к зависимости от психоактивных веществ // Психиатрия и психофармакотерапия. 2007. Т. 9. № 1. С. 13–18.
13. Гофман А.Г. Клиническая наркология. М.: Миклош, 2003. 215 с.

Cardiovascular disorders and their correction in alcohol dependent patients after cessation of excessive alcohol intake

A.S. Akselrod, A.L. Syrkin

The First Sechenov Moscow State Medical University

Contact person: Anna Sergeevna Akselrod, 7402898@mail.ru

Clinical features and special aspects of treatment of arterial hypertension and cardiac arrhythmia were studied in 251 alcohol dependent patients (stage 2-3) after cessation of excessive alcohol intake during 2 years of follow-up. After initial examination, the patients were divided into two groups based on the variants of cardiovascular disorder. During the study, cardiac therapy was revised if necessary. In alcohol dependent patients, arterial hypertension dynamics after 24 months of follow-up was related to background cardiovascular abnormalities.

Key words: arterial hypertension, alcoholic disease, supraventricular and ventricular arrhythmia