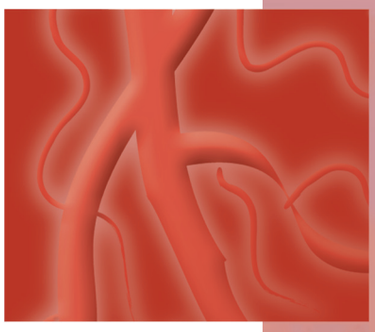
Red_kol.qxd 19.12.2008 10:37 Page 3

Практична ангіологія



ЗМІСТ

Подія

Лікування інсульту – справа індивідуальна, дослідження інсульту – справа глобальна.... 5

Метаболический синдром – актуальная проблема научных исследований и практической деятельности 7

Рекомендації

Руководство по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2008) 15

Рекомендации по лечению нарушений мозгового кровообращения у детей и подростков (2008). 22

Депрессия и ишемическая болезнь сердца 27

Руководство по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии Европейского общества кардиологов (2008) 30

Огляд

Современные методы диагностики метаболического синдрома
Т.М. Бенца, Е.А. Фогель 37

Зарубіжний досвід

Клинические и фармакоэкономические особенности применения церебролизина в восстановительном лечении ишемического инсульта
Е.И. Гусев, А.Б. Гехт, Ю.Б. Белоусов и др. 43

Практика

Острая гипертоническая энцефалопатия: принципы диагностики и лечения
Т.В. Мироненко, С.Г. Перетятько. 48

Клінічні дослідження

Влияние кортексина на артериальную гипертензию у больных с церебральным инсультом
Л.Б. Новикова, Г.Г. Валитова. 52

Влияние антигомотоксического препарата ангио-инъель на состояние системы адаптации у детей с сердечными аритмиями
Н.Н. Каладзе, Л.А. Семеренко. 56

Оценка риска возникновения тромбоэмболических осложнений и эффективность различных методов профилактики у пациентов в критическом состоянии
В.И. Черний, А.Н. Колесников, Г.А. Городник и др. 59

Дайджест

Связь индекса массы тела с определением риска летальности 6

Влияние злоупотребления алкоголем на уровни липидов 21

Патентованные генерические препараты при сердечно-сосудистых заболеваниях 26

Пульсовое давление – точный предиктор неблагоприятных исходов у женщин с подозрением на сердечно-сосудистые заболевания 29

Связь между высоким уровнем липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 и заболеваниями периодонта 58

Медицинскому специализированному изданию «Практична ангіологія» **требуется медицинский редактор** на частичную занятость.

ТРЕБОВАНИЯ К КАНДИДАТУ:

- Высшее медицинское образование.
- Знание английского языка (чтение и перевод для мониторинга информации).
- Желателен опыт работы на аналогичной должности (газеты, журналы, интернет-издания).
- Пользователь ПК, умение работать с поисковыми системами.
- Коммуникабельность, ответственность, организованность, умение работать в команде и на результат.

ОБЯЗАННОСТИ:

- Планирование и подготовка номера в печать:
  - медицинское редактирование материалов;
  - подготовка новостных блоков, обзоров.
- Мониторинг и анализ информации в профилирующих специализированных изданиях.
- Работа с авторами.

Зарплата по результатам собеседования.

Резюме присылайте по адресу:

V.Savchenko@health-ua.com

Контактные тел.:

8 044 587 50 43 – Татьяна Рудич

8 044 495 86 96 – Владимир Савченко

Red_kol.qxd 18.12.2008 18:27 Page 4

Учредитель
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

Издатель
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

Генеральный директор
Игорь Иванченко

Медицинский консультант
Валерий Кидонь

Директор
Галина Липелис
lipelis@health-ua.com

Шеф-редактор
Владимир Савченко
Savchenko@id-zu.com

Начальник редакционного отдела
Алла Горбань
Gorban@id-zu.com

Медицинский редактор
Александр Трофименко

Литературный редактор/корректор
Маргарита Малашкевич

Дизайн/верстка
Александр Воробьев

Менеджер по рекламе
Татьяна Рудич
Rudich@id-zu.com

Отдел распространения
(044) 223-3196
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство
КВ №10332 от 30. 08. 2005

Подписано в печать 19. 12. 2008
Печать – ООО «Издательский дом «Аванпост-Прим»
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3
Подписной индекс – 94976

Тираж 10000 экз.

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов.
За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы. Статьи с пометкой *** публикуются на правах рекламы. Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель. Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции. Рукописи не возвращаются и не рецензируются.
Защищено авторским правом.

Адрес редакции:
04208, г. Киев,
ул. Светлицкого, 35, этаж 2
Тел./факс: (044) 587-50-42, 587-50-43

www.angio.health-ua.com

Редакційна колегія

Денисюк Виталий Иванович
Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 3 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова

Дзяк Георгий Викторович
Академик АМН Украины, д.м.н., профессор, ректор Днепропетровской государственной медицинской академии (г. Днепропетровск)

Долженко Марина Николаевна
Д.м.н., профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев)

Кобалава Жанна Давидовна
Д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов (г. Москва)

Кулик Любомир Владимирович
К.м.н., руководитель Львовского центра сердечной хирургии (г. Львов)

Маньковский Борис Никитович
Д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики и лечения сахарного диабета Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины (г. Киев)

Митченко Елена Ивановна
Д.м.н., профессор, руководитель отдела дислипидемий Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» (г. Киев)

Мищенко Тамара Сергеевна
Д.м.н., профессор, руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, главный невролог МЗ Украины (г. Харьков)

Московко Сергей Петрович
Д.м.н., заведующий кафедрой нервных болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова (г. Винница)

Никульников Павел Иванович
Д.м.н., заведующий отделом хирургии сосудов Института хирургии и трансплантологии АМН Украины (г. Киев)

Панькив Владимир Иванович
Д.м.н., профессор, заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины (г. Киев)

Пархоменко Александр Николаевич
Д.м.н., профессор, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» (г. Киев)

Сиренко Юрий Николаевич
Д.м.н., профессор, руководитель отдела артериальной гипертензии Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» (г. Киев)

Тронько Николай Дмитриевич
Член-корреспондент НАН и АМН Украины, д.м.н., профессор, директор Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко (г. Киев)

Фонякин Андрей Викторович
Д.м.н., руководитель лаборатории кардионеврологии Научно-исследовательского института неврологии РАМН (г. Москва)

Яворская Валентина Алексеевна
Д.м.н., профессор кафедры невропатологии и нейрохирургии Харьковской медицинской академии последипломного образования (г. Харьков)

Son.qxd 18.12.2008 18:27 Page 5

Лікування інсульту – справа індивідуальна, дослідження інсульту – справа глобальна...

Під таким девізом 9-11 жовтня 2008 р. в Одесі відбулася Школа з сучасних підходів до організації та лікування мозкового інсульту. Це вже шостий регіональний навчальний курс, який проводився під егідою Central & Eastern Stroke Society.

Подібні заходи дозволяють вченим та практичним лікарям з усього світу обмінюватися досвідом та дізнаватися про найсучасніші медичні здобутки. Досить важливим є той факт, що в Одесі така подія проходить вже втретє. Отже, сьогодні вже можна говорити не про тенденцію створення зв'язків, а про довготривалу плідну співпрацю між одеськими неврологами та нейрохірургами і найвидатнішими вченими Європи та світу. Підтвердженням цих слів є велика кількість іноземних гостей та широке представництво неврологів та нейрохірургів України серед лекторів та слухачів Школи. Загалом у засіданнях взяли участь більш ніж 200 лікарів. Серед іноземних лекторів та гостей були присутні: Anna Czlonkowska (Польща), Pavel Calvach (Чехія), Vittorio Di Piero, Valeria Caso (Італія), Karl-Heinz Mauritz, Otto Busse, Christian Weimar (Німеччина), Carlos A. Molina, Hulio X Secades (Іспанія), Laszlo Vecsei (Угорщина), Дмитро Бутко (Росія). Слід також зазначити, що активну участь у заході брали провідні українські неврологи та нейрохірурги: Тамара Міщенко, Валентина Яворська, Анатолій Сон, Володимир Смоланка, Наталія Грицай, Світлана Кузнєцова та багато інших.

Зрозуміло, що оргкомітет під керівництвом завідувача кафедри нейрохірургії і неврології, професора Анатолія Сон витратив багато часу та доклав чималих зусиль для організації цього заходу. Але завдяки тому, що організатори продумали все до найменших деталей, Школу було проведено на найвищому, саме європейському, рівні. Те, що під час перерв і навіть після лекцій не вщухали дебати стосовно щойно висвітлених лекторами тем, яскраво підтвердило думку організаторів про актуальність проблеми інсульту.

У своїй вступній промові віце-президент Європейської федерації неврологічних товариств, професор Pavel Calvach окреслив головні риси, що відповідають сучасним світовим тенденціям в організації допомоги хворим з мозковим інсультом. А саме: необхідно створювати спеціалізовані інсультні модулі (stroke unit), впроваджувати засноване тільки на принципах доказової медицини лікування та всебічну реабілітацію.

Проректор Одеського державного медичного університету, професор Валентин Кресюн зазначив, що проблема інсульту сьогодні є гострою і посідає одне з перших місць серед причин смертності в Україні та світі.

Протягом трьох днів слухачі Школи мали змогу ознайомитися із сучасними світовими рекомендаціями щодо лікування ішемічного та геморагічного інсультів у гострому періоді, реабілітації хворих із залишковими явищами інсульту, вторинної профілактики та організації догоспітальної та госпітальної допомоги хворим з мозковим інсультом.

Відомий вислів «час на вагу золота» є чи не найвлучнішим стосовно часу надання допомоги хворим з мозковим інсультом. У лекції професор Otto Busse підкреслив, що запорукою успішного лікування є звернення хворих за допомогою якомога раніше. Для оптимізації системи її надання були представлені найпоширеніші шкали оцінки ступеня тяжкості стану хворих з ішемічним інсультом та транзиторною ішемічною атакою. Усі без винятку лектори підкреслювали необхідність лікування хворих з інсультом у спеціалізованих інсультних модулях, де буде забезпечено мультидисциплінарний підхід, постійний моніторинг життєво важливих функцій хворого, кваліфікований медичний персонал та необхідну технічну базу. Професор Anna Czlonkowska окреслила основні показання (вік до 80 років, наявність чітких клінічних симптомів ішемічного інсульту, КТ- або МРТ-підтвердження, терапевтичне вікно – 3 години) та протипоказання для проведення тромболізису хворим у гострому періоді ішемічного інсульту. Українські та європейські неврологи у доповідях та лекціях одностайно притримувалися принципів доказової медицини. На суд слухачів Школи були представлені результати міжнародних рандомізованих досліджень ефективності сучасних нейропротекторів: особливу увагу було приділено препарату останнього покоління – цитиколіну (Carlos A. Molina, Laszlo Vecsei). Професор Наталія Грицай зазначила, що в ході дослідження нейропротекторної дії актовегіну була виявлена вторинність його судинних ефектів порівняно з метаболічними. Висвітлюючи основні аспекти та переваги сучасної нейропротекції, професор Валентина Яворська поділилася з присутніми результатами рандомізованих досліджень нейропротекторної дії церебролізину.

Son.qxd 18.12.2008 18:27 Page 6

Не залишилася поза увагою доповідачів і вторинна профілактика ішемічного інсульту. Так, свої лекції професор Valeria Caso присвятила необхідності призначення антитромботичної, антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії хворим, які перенесли ішемічний інсульт. Не менш цікавими та актуальними були лекції вітчизняних вчених: продовжуючи тему вторинної профілактики ішемічного інсульту, головний невролог МОЗ України, професор Тамара Міщенко звернула увагу присутніх слухачів на результати широкомасштабних досліджень, у яких доведено, що довготривала комплексна антигіпертензивна, антитромботична та гіполіпідемічна терапія значно знижують ризик повторного інсульту та розвиток постінсультної деменції та зменшують ступінь інвалідизації хворих.

Також були висвітлені й хірургічні аспекти лікування мозкового інсульту. У своїх лекціях професор Володимир Смоланка чітко окреслив показання для оперативного лікування хворих з геморагічним інсультом та сучасні методи вторинної хірургічної профілактики ішемічного інсульту. Він підкреслив, що сьогодні немає чітких даних про результативність ультраранніх операцій при геморагічному інсульті, проте доведено, що ультраранні краніотомії підвищують ризик повторних крововиливів.

Професор Анатолій Сон доповів про найсучасніші методи оперативного лікування субарахноїдальних крововиливів внаслідок розриву артеріальної аневризми, а також про переваги та недоліки відкритих операцій та ендоваскулярних методик.

Професор Christian Weimar визначив місце цереброваскулярної патології у структурі поліваскулярної хвороби, до якої також відносять кардіоваскулярний та периферичний атеротромбоз. Розглядаючи питання наслідків ішемічного інсульту, особливу увагу було приділено постінсультній депресії (Vittorio Di Piero), а також постінсультній деменції та болю (Christian Weimar), що значно погіршують якість життя хворих у віддаленому періоді.

Також були широко представлені сучасні методи реабілітації хворих після перенесеного мозкового інсульту. Професор Дмитро Бутко ознайомив присутніх з методиками всебічної реабілітації хворих (медикаментозна, фізична та духовна терапія), що їх використовують у Реабілітаційному центрі імені Імператриці Марії Федорівни в Ленінградській області. Блискавичною була доповідь професора Karl-Heinz Mauritz з історії розвитку методів фізичної реабілітації від прадавніх часів до найсучасніших технічних розробок цієї галузі. Неабиякий інтерес присутніх викликала доповідь професора Світлани Кузнєцової стосовно вікової залежності мозкових порушень у хворих, що перенесли ішемічний інсульт. За результатами проведених досліджень було виявлено, що у хворих віком до 60 років більш виражені розлади мозкового кровообігу, тоді як у пацієнтів віком від 60 років переважають метаболічні порушення, які, на думку авторів, пов'язані з патологією механізмів нейрорегуляції.

Слід зазначити, що слухачі Школи мали змогу не тільки здобути нові знання та обмінятися досвідом, але й чудово відпочити. Щоденно проводилися екскурсії містом, а прекрасна погода сприяла гарному настрою. Велич нещодавно відреставрованого Оперного театру і витонченість балету «Лускунчик» вразили як іноземних, так і українських гостей. А по завершенню засідань гості змогли насолодитися вечерею, що проходила під час морської прогулянки.

Справдилися сподівання організаторів Школи в Одесі – під час заключного засідання було вирішено, що наступного року цей захід відбудеться в Одесі в квітні 2010 року.

Д.м.н., професор, завідувач кафедри нейрохірургії і неврології ОДМУ А.С. Сон,
магістрант кафедри нейрохірургії і неврології ОДМУ Ю.О. Солодовнікова.

•дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест•

Связь индекса массы тела с определением риска летальности

В крупном европейском исследовании показано, что оценка общего и абдоминального ожирения в дополнение к индексу массы тела позволяет уточнить риск смерти.

Tobias Pischon (German Institute of Human Nutrition, Nuthetal, Германия) et al. оценили ассоциацию между индексом массы тела (ИМТ), окружностью талии, индексом талия/бедро и риском смерти в когорте из 359 387 лиц со средним возрастом 51,5 года из 9 стран, принявших участие в исследовании EPIC. Период наблюдения составил 9,7 лет, в течение которых умерли 14 723 человека.

У лиц с низким и высоким ИМТ был наибольший риск смерти, тогда как наименьший наблюдали при ИМТ 25,3 кг/м^2 у мужчин и 24,3 кг/м^2 у женщин. Как окружность талии, так и индекс талия/бедро являлись сильными и независимыми предикторами риска смерти. Лица с наибольшим квинтилем окружности талии (102,7 см и более) характеризовались относительным риском 2,05 у мужчин и 1,78 у женщин. Аналогичные показатели для индекса талия/бедро составили 1,68 и 1,51 соответственно. При увеличении окружности талии на 5 см риск смерти увеличивался на 1,17 у мужчин и 1,13 у женщин. Увеличение индекса талия/бедро сопровождалось увеличением риска смерти на 1,34 и 1,24 соответственно.

http://content.nejm.org

Kovaleva-new.qxd 18.12.2008 18:27 Page 7

Метаболический синдром – актуальная проблема научных исследований и практической деятельности

Научно-практическая конференция на тему «Патогенетические и терапевтические аспекты метаболического синдрома», проведенная под эгидой Харьковского национального медицинского университета МЗ Украины, состоялась 27-28 октября 2008 г. Необходимость изучения механизмов возникновения и прогрессирования заболеваний, ассоциированных с метаболическими нарушениями, определяется распространенностью метаболического синдрома (МС) среди населения всех стран, особенно с высоким уровнем индустриальных технологий, значительной агрессивностью этого состояния, провоцирующей развитие ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), ранней манифестацией осложнений в виде инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта, сердечной недостаточности (СН), и как результат – высокий уровень инвалидности и смертности. Необходимо совершенствовать методы ранней диагностики, лечения, первичной и вторичной профилактики кластера сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического риска. Девизом конференции было положение о том, что никакие научные достижения не помогут улучшить ситуацию в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями, если они не будут доведены до врачей и реальной клинической практики. Программа конференции освещала важные для врачей и ученых вопросы определения компонентов МС, критериев диагностики таких его составляющих, как АГ, дислипидемия и ожирение. В докладах были представлены современные рекомендации их терапевтической коррекции, а также вопросы оценки и снижения общего кардиометаболического риска. Основные темы конференции: критерии МС; ожирение и сердечно-сосудистый риск; МС и воспаление; дислипидемия как терапевтическая мишень; МС и СН; сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета (СД); инсулинорезистентность (ИР) и ремоделирование сердца, сосудов; особенности антигипертензивной терапии при МС; принципы лечения ИБС с учетом нарушения обмена липидов и углеводов.

В работе конференции приняли участие специалисты, занимающиеся проблемами кардиологии, эндокринологии, нефрологии, педиатрии: член-корреспондент АМН Украины, профессор А.Н. Беловол, профессоры О.Я. Бабак, О.Н. Ковалева, В.И. Волков, С.Н. Коваль, И.Г. Березняков, И.П. Катеренчук, И.И. Ермакович, А.В. Бильченко, А.Н. Корж, П.Г. Кравчун, О.Д. Кучеренко, Т.В. Фролова, старший научный сотрудник В.Е. Лучицкий, докторы медицинских наук Л.В. Журавлева, Т.В. Ащеулова и др.

Тематика представленных докладов, безусловно, актуальна, поскольку в структуре смертности в Украине одно из первых мест занимают кардиоваскулярные и цереброваскулярные заболевания, на долю которых приходится две трети всех случаев смерти и треть причин инвалидности. ИМ и мозговые инсульты сокращают население Украины на 200 тыс. человек в год. Один человек из 100 жителей Украины ежегодно умирает от сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как в Европе – один из 500.

В конце прошлого века V. Dzau и E. Braunwald создали концепцию сердечно-сосудистого континуума. Они представили развитие кардиальной патологии как цепь неизбежных последовательных событий, включающих субклинические проявления, поражение органов-мишеней с развитием дисфункции, манифестацию клинических осложнений с фатальными последствиями. Знаменательно, что в основе этих событий лежат факторы риска, некоторые из них образуют устойчивые и стабильные сочетания, послужившие основанием для выделения достаточно нового клинического феномена, названного МС, который иногда обозначают как «заболевание нового мира», поскольку отмечено увеличение его распространенности и частоты новых случаев среди населения индустриальных стран США, Европы.

Для практических врачей важным представляется положение о том, что отсутствует нозологическая форма, которая укладывается в рамки этого состояния. Тем не менее, отдельные составляющие МС должны быть вынесены в диагноз, что значительно дополнит медицинскую информацию о пациенте, необходимую для планирования объема исследования, назначения грамотной полноценной схемы лечения, учитывающей специфику сопутствующих нарушений, и, безусловно, определения прогноза заболевания и вероятности развития осложнений. Неопределенность МС подчеркивает тот факт, что предложено и существует достаточно много классификаций, регламентирующих нормативы и граничные значения различных категорий показателей, их сочетаний, выступающих в качестве диагностических компонентов. Обращает внимание, что при составлении

Kovaleva-new.qxd 18.12.2008 18:27 Page 8

этих классификаций интегрируются различные специалисты, наиболее знаменателен симбиоз кардиологов и эндокринологов. В 2005 г. эксперты Международной федерации диабета предложили критерии МС:

• увеличение окружности талии (специфичное для разных этнических групп);

• повышенный уровень триглицеридов: > 150 мг/дл (1,69 ммоль/л), низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП): < 40 мг/дл (1,04 ммоль/л) у мужчин и < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) у женщин или уже проводимая терапия по поводу низкого уровня ХС ЛПВП и повышенного уровня триглицеридов;

• высокое артериальное давление (АД): систолическое АД > 130 мм рт. ст. или диастолическое АД > 85 мм рт. ст., или уже проводимая антигипертензивная терапия;

• повышенный уровень глюкозы натощак > 100 мг/дл (5,6 ммоль/л), включая СД.

Следует считать знаменательным появление в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) (2007) в шкале риска понятия МС, который ассоциирован с высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью. При лечении больных с АГ следует ориентироваться не только на уровень АД, но также необходима оценка факторов риска в возникновении фатальных сердечно-сосудистых событий. АД ≤ 130/80 мм рт. ст. является целевым не только для пациентов с СД и почечной патологией, но и для больных с цереброваскулярными заболеваниями и ИБС.

Безусловно, интерес у врачей вызвал доклад профессора И.Г. Березнякова, посвященный ротации разных классов антигипертензивных препаратов как способа индивидуализации лечения больных с АГ. Первичной целью терапии больного является достижение максимального снижения в долгосрочной перспективе общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Это требует лечения всех обратимых факторов риска, включая курение, дислипидемию, абдоминальное ожирение или СД, с использованием адекватной терапии ассоциированных с АГ клинических состояний.

Препараты выбора для стартовой терапии АГ (в историческом аспекте):

• JNC V (1992): диуретики, α- и β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты кальция;

• JNC VI (1997): диуретики или β-адреноблокаторы; при наличии специфических показаний – индивидуализация лечения с помощью представителей других классов антигипертензивных средств;

• JNC VII (2003): тиазидные диуретики, при наличии специфических показаний – индивидуализация лечения с помощью представителей других классов антигипертензивных средств; при АГ II степени – комбинированная терапия (один из компонентов – диуретик); допускается использование фиксированных комбинаций.

В докладе представлена концепция A/C-D (NICE, 2006), предложенная английскими экспертами в 2006 г. Интерпретация аббревиатур выглядит следующим образом: A – иАПФ (при невозможности использования – антагонисты рецепторов ангиотензина II [АРА II]), B – β-адреноблокаторы, C – антагонисты кальция, D – диуретики. Аргументами в пользу концепции A/C-D выступают следующие положения:

• раса и возраст – важные детерминанты эффективности монотерапии АГ;

• перекрестные исследования: у представителей белой расы молодого и зрелого возраста показали, что A или B почти в два раза эффективнее снижают АД, чем C или D;

• исследования в параллельных группах: D менее эффективны у представителей белой расы молодого и зрелого возраста;

• у представителей черной расы в любом возрасте C эффективнее, чем A или B;

• перекрестные исследования: выраженность антигипертензивного эффекта коррелирует в группах A-B и C-D (коэффициент корреляции – 0,7) и не коррелирует в противоположных категориях (например, A-D).

Применение принципа ротации разных классов антигипертензивных препаратов имеет преимущество, так как предполагает индивидуализацию лечения больных группы низкого риска с АГ I-II степени; подбор оптимальных комбинаций, поиск признаков (или сочетаний признаков), позволяющих предсказать эффективность того или иного класса антигипертензивных средств; использование сокращенной ротации (например, A → C).

В сообщениях многих докладчиков прозвучал тезис о том, что выбор антигипертензивной терапии у больных с МС представляет актуальную проблему, так как при этом следует учитывать ряд требований. Прежде всего, препарат должен быть патогенетически обоснованным, обеспечивать вторичную профилактику возможных осложнений, а самое главное – быть метаболически нейтральным, не ухудшать, а в идеальном варианте – улучшать показатели обмена липидов, углеводов, повышать чувствительность тканей к инсулину, не вызывать увеличение массы тела больного. Достаточно убедительно выглядит положение о том, что обязательным условием выбора препарата служит не только его антигипертензивная эффективность, а и тот факт, каким образом осуществляется это действие, то есть точки приложения эффектов на механизмы снижения АД с позиций взаимообусловленных связей между АГ и составляющими МС. Поэтому при лечении таких больных, безусловно, необходимо учитывать общие патофизиологические компоненты, которые объединяют дизрегуляторные состояния. Выбор препарата должен проводиться на основании фармакодинамики и механизмов воздействия на различные звенья формирования повышенного АД.

При назначении лечения гипертензивным больным с ожирением необходимо учитывать ряд ситуаций. Вопервых, такие пациенты часто имеют метаболические нарушения, которые могут усугубиться на фоне приема обычно используемых антигипертензивных препаратов. Во-вторых, МС часто ассоциируется с поражением органов-мишеней, что проявляется гипертрофией левого желудочка, микроальбуминурией, застойной СН и внезапной сердечной смертью. Более того, повышенная масса жировой ткани может играть роль потенциальной детерминанты ответа на лечение, возможно,

снижая его эффективность. Избыточная масса тела и ожирение являются причинными факторами, не позволяющими достаточно строго осуществлять контроль АГ в популяции, поскольку именно у таких больных реже достигается нормальное АД на фоне антигипертензивной терапии.

Принципы антигипертензивной терапии у больных с МС:

- модификация образа жизни;
- ранний и адекватный контроль АД;
- эффективный контроль АД на более низком уровне (при СД АД < 130/85 мм рт. ст.);
- использование препаратов длительного действия для достижения 24-часового эффекта;
- агрессивная тактика по отношению к АГ;
- использование препаратов патогенетической направленности для устранения признаков поражения органов-мишеней.

При назначении того или иного антигипертензивного препарата дипломатия лечебной тактики должна балансировать между максимальным охватом патогенетических звеньев АГ, существенным подавлением прессорных нейрогуморальных систем и минимальным «метаболическим вредом», обусловленным возможным нежелательным действием ряда лекарственных средств на углеводный и липидный обмен.

Требования к антигипертензивному препарату для больных с МС: нормализация гемодинамики, коррекция эндотелиальной дисфункции, регресс сосудистого ремоделирования, метаболическая нейтральность, улучшение метаболических показателей (повышение чувствительности тканей к инсулину), отсутствие диабетогенного эффекта.

С точки зрения патогенеза, оптимальными препаратами являются именно те, которые блокируют ренин-ангиотензиновую систему (РАС), снижают симпатоадреналовую гиперактивность, направлены на устранение гиперволемии. Какой же группе антигипертензивных препаратов или конкретному представителю каждой группы следует отдать предпочтение при назначении лечения больному с МС?

В рекомендациях Европейского общества артериальной гипертензии (ESH) и ESC (2007) представлен раздел, который освещает тактику выбора антигипертензивного препарата при МС. При наличии АГ медикаментозное лечение должно начинаться с препарата, который не будет способствовать появлению СД. В связи с этим для снижения АД до нормального уровня необходимо использовать блокаторы РАС, антагонисты кальция или низкие дозы тиазидных диуретиков.

Следует отметить, что в этом разделе речь идет о МС в целом, не конкретизируется ожирение. В этих же рекомендациях в качестве относительного противопоказания для назначения тиазидных диуретиков выделен МС.

Ингибиторы АПФ являются эффективными и безопасными препаратами для лечения больных АГ, ассоциированной с МС, так как по данным экспериментальных и клинических исследований активация РАС является одним из важных механизмов, лежащих в основе патогенеза этой сочетанной патологии. Исходя их этих данных, патогенетически обосновано назначение иАПФ у больных с МС для лечения АГ, так как они способны повышать уровень ЛПВП (антиатерогенный эффект), улучшать метаболизм глюкозы (повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина), снижать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у больных с гиперурикемией (урикозурический эффект), оказывать антиоксидантный и антитромботический эффект (замедление агрегации тромбоцитов, повышение фибринолитической активности крови).

В докладе доктора медицинских наук М.Н. Кочуевой представлены состояния, при которых показано использование иАПФ: дисфункция и гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), СН, перенесенный ИМ, диабетическая и недиабетическая нефропатии, микроальбуминурия, протеинурии, МС. По данным многоцентровых исследований, положительные эффекты показал препарат рамиприл: замедление прогрессирования нефропатии, улучшение прогноза у больных АГ и ИБС, перенесших реваскуляризацию, уменьшение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий. Рамиприл эффективен для широкого круга пациентов высокого риска, уже получающих эффективную терапию основного заболевания.

Убедительная доказательная база существует для подтверждения эффективности лизиноприла для лечения АГ у специальной категории больных. В исследовании GISSI-3 больные с острым ИМ и СД получали лизиноприл. Через 6 недель смертность в группе лизиноприла была достоверно ниже по сравнению с группой плацебо (6,3 и 7,1% соответственно). Данное различие сохранялось и через 6 месяцев. Частота реинфаркта, постинфарктной стенокардии, кардиогенного шока и инсульта в группах не отличалась. В исследовании TROPHY были включены больные АГ с сопутствующим ожирением, получавшие лизиноприл или гидрохлоротиазид. Оба препарата по отношению к плацебо достоверно снижали систолическое и диастолическое АД ($p < 0,05$). У больных в группе лизиноприла в течение всего периода лечения эффективной оставалась начальная доза препарата (10 мг/сут), в то время как в группе гидрохлоротиазида 46% больных получали 50 мг препарата. В группе гидрохлоротиазида отмечалось повышение гликемии и снижение уровня калия в крови, в группе лизиноприла – уменьшение уровня глюкозы в крови. Преимущество последнего в лечении АГ у пациентов с МС определяется спецификой его фармакодинамики и фармакокинетики. Лизиноприл – иАПФ длительного действия, который не нуждается в дополнительной биотрансформации в печени и выводится в неизмененном виде. Это следует рассматривать как значительный фактор в выборе стратегии лечения АГ при ожирении, МС и СД, поскольку поражение печени, развивающееся у этих пациентов, сопряжено с выраженными нарушениями ее функции, что затрудняет метаболизм лекарственных веществ. Печень, являясь депо гликогена, первой реагирует на изменение секреции инсулина. Развитие ИР приводит к блокированию метаболических путей и развитию гепатомегалии. При стеатозе повышается поступление свободных жирных кислот в печень. Увеличение выработки в печени липопротеидов очень низкой плотности способствует повышению атерогенных свойств крови.

К блокаторам РАС относится группа лекарственных препаратов, получившая название АРА II. Синонимами являются названия: блокаторы ангиотензиновых рецепторов I типа или сартаны в соответствии с химической структурой.

В своем докладе профессор В.И. Волков представил три основных тезиса, которые пытались доказать в исследованиях с АРА II:

• совместное применение иАПФ и АРА II, способствующие более полной блокаде РАС, особенно у пациентов с СН, будет способствовать повышению эффективности терапии, снижению побочных реакций и доз используемых препаратов;

• АРА II более эффективны и более безопасны по сравнению с иАПФ;

• иАПФ и АРА II равны по эффективности, но АРА II безопаснее иАПФ.

Клинические исследования использования АРА II имеют большую доказательную базу: предгипертензия (TROPHY), стресс-индуцированная гипертензия (STARLET), нарушение толерантности к глюкозе (NAVIGATOR), ГЛЖ (LIFE), группы высокого риска с АГ (VALUE) и без нее (ONTARGET), СД с нарушением функции почек (RENAAL, IDNT, IRMA-2, MARVAL), после пересадки почек, при изолированной систолической АГ, после ИМ (OPTIMAAL, VALIANT), острый период инсульта, вторичная профилактика церебральных осложнений (MOSES), когнитивная функция у пациентов пожилого возраста (SCOPE), СН (ValHeFT, ELITE II), диастолическая дисфункция (CHARM).

Сравнение антигипертензивной терапии на основе лозартана и атенолола продемонстрировало уменьшение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на 13%, снижение риска инсультов на 25% при сходном контроле АД. Лозартан уменьшал частоту возникновения новых случаев СД на 25%. В подгруппе больных с СД этот препарат также снижал показатель комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на 25%, общей смертности – на 39%. Лозартан значительно лучше переносился и вызывал более выраженную регрессию ГЛЖ, чем атенолол. Лозартан защищает функцию почек у пациентов с СД 2-го типа и нейропатией.

В докладе профессора В.И. Волкова были представлены показания для дифференцированного выбора иАПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов, базирующиеся на рекомендациях ESC/ESH. Показаниями для назначения блокаторов ангиотензиновых рецепторов служат: АГ, хроническая СН, перенесенный ИМ, диабетическая нефропатия, протеинурия/микроальбуминурия, фибрилляция предсердий, МС, ГЛЖ, кашель в результате приема иАПФ. Показания для назначения иАПФ: АГ, хроническая СН, перенесенный ИМ, дисфункция левого желудочка, диабетическая и недиабетическая нефропатия, ГЛЖ, каротидный атеросклероз, протеинурия/микроальбуминурия, фибрилляция предсердий, МС.

Оптимальное лечение АГ и диабетической нефропатии основано на улучшении контроля гликемии, агрессивном лечении с использованием иАПФ либо блокаторов ангиотензиновых рецепторов I типа, которые замедляют прогрессирование нефропатии. Ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов рекомендованы всем пациентам с микроальбуминурией либо развернутыми стадиями нефропатии. При АГ и СД 2-го типа с микроальбуминурией либо клинически выраженной альбуминурией препаратами первого выбора являются блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

В докладе профессора О.Н. Ковалевой освещены данные о негативном влиянии активации РАС в отношении сосудистой стенки: возникновение повреждения эндотелия; синтез факторов роста; увеличение напряжения сдвига; ухудшение метаболического контроля; увеличение кардиоваскулярного риска. Активация ангиотензиновых рецепторов I типа приводит к тяжелым патологическим изменениям тканей, включая гипертрофию клеток и фиброз, высвобождение альдостерона, оксидантный стресс, высвобождение вазопрессина, активацию симпатоадреналовой системы, вазоконстрикцию, реабсорбцию почкой натрия, клеточный рост и пролиферацию.

Преимущества применения блокаторов ангиотензиновых рецепторов I типа в сравнении с иАПФ: полная и постоянная блокада РАС, независимо от путей образования ангиотензина II; переносимость на уровне плацебо; не аккумулируется брадикинин; отсутствует кашель, зависимый от АПФ-блокады. Длительная блокада на уровне ангиотензиновых рецепторов I типа может приводить к уменьшению повреждения органов-мишеней при патологических состояниях.

Среди сартанов максимальной аффинностью обладает телмисартан, который быстро проникает глубоко в ткани, обеспечивая как местную тканевую, так и системную блокаду РАС. Препарат имеет наиболее длительный период полувыведения по сравнению с другими сартанами. Это обеспечивает надежное и круглосуточное снижение АД в течение всего 24-часового интервала, включая самые опасные утренние часы, когда другие препараты уже теряют свою эффективность. Особенностью телмисартана является двойной механизм действия. Во-первых, блокада ангиотензиновых рецепторов I типа, во-вторых – стимуляция фактора PPARγ, который принимает участие в дифференциации адипоцитов, вовлечен в метаболизм глюкозы путем улучшения чувствительности тканей к инсулину, кроме этого выполняет роль связующей молекулы между метаболизмом липидов и глюкозы. Активация PPARγ приводит к снижению воспалительных реакций, что привлекает внимание к этой молекуле в плане возможной лимитирующей функции в атерогенезе, ИР, развитии и прогрессировании СД. Телмисартан обладает свойством частичного агониста фактора PPARγ, поэтому вполне оправдано назначение этого препарата для лечения больных АГ с метаболическими нарушениями.

В соответствии с рекомендациями ESC (2007), в связи с участием в патогенезе АГ, ассоциированной с ожирением, задержки натрия, наличия гиперволемии, больным с МС патогенетически оправдано назначение диуретиков, однако в качестве терапии первой линии использование тиазидных диуретиков не рекомендуется. Поскольку такие пациенты часто имеют увеличенную массу тела и солечувствительную АГ, низкая доза

Kovaleva-new.qxd 18.12.2008 18:27 Page 11

тиазидных диуретиков может использоваться в качестве второй или третьей линии.

Комбинация АРА II и диуретиков оказывает аддитивный гипотензивный эффект. АРА II противодействуют активации РАС, вызванной диуретиками. Добавление сартанов устраняет обусловленную диуретиками гипокалиемию. Мочегонные препараты могут вызывать обострение подагры, АРА II, улучшая почечный кровоток, снижают уровень мочевой кислоты в крови больных в процессе лечения. В связи с этим целесообразно назначать больным с тяжелой степенью АГ комбинированную терапию с включением сартанов и гидрохлоротиазида, однако необходимо помнить, что у больных с МС доза диуретика не должна превышать 12,5 мг, поскольку более высокая доза гидрохлоротиазида вызывает диабетогенный эффект.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что блокаторы РАС являются препаратами первого выбора для лечения АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний с наличием метаболических факторов риска – ИР, дислипидемии, микроальбуминурии, гиперурикемии, СД, а также при наличии клинико-лабораторных признаков диабетической нефропатии.

Профессор О.Я. Бабак представил доклад, посвященный оптимизации оценки эффективности лечения больных АГ с МС. Цель исследования состояла в определении особенностей хронобиологической структуры, вариабельности и десинхроноза АД у пациентов при сочетанной патологии. Методы изучения больных включали комплекс традиционных лабораторных и инструментальных исследований, суточное мониторирование АД, изучение хронобиологической структуры и циркадного ритма, показателя десинхроноза АД – индекса равномерности ночной и дневной гипертензии по систолическому и диастолическому АД.

Установлено, что у больных с гипертонической болезнью I и II степени в сравнении с группой контроля в базальных условиях было обнаружено существенное увеличение показателей систолического и диастолического АД, характерных для дневных и ночных часовых интервалов, нарушение ритмичности основных параметров суточного профиля. Лечение периндоприлом на протяжении четырех недель приводило к существенному снижению среднеинтегральных показателей суточного профиля АД. Монотерапия с использованием ирбесартана у больных с МС обладает умеренно выраженной антигипертензивной эффективностью при обнаруженных типах суточного профиля. Лечение ирбесартаном больных мягкой и умеренной АГ привело к снижению усредненных показателей АД как в дневное, так и в ночное время, уменьшению «гипертонической нагрузки». Качественная перестройка патогенетической матрицы функциональной системы при гипертонической болезни II степени через 4 недели наблюдения более выражена под воздействием периндоприла. Терапия периндоприлом и кандесартаном у больных с АГ характеризуется высокой эффективностью. Эти препараты существенно уменьшают диспропорциональность двухфазного ритма АД и нормализуют нарушенный циркадний ритм АД у пациентов с МС. Лечение с использованием ирбесартана (АРА II) и периндоприла (иАПФ) у больных с МС характеризуется высоким профилем безопасности, хорошей субъективной переносимостью и метаболической нейтральностью.

Хронотерапия периндоприлом (иАПФ) так же, как и ирбесартаном (АРА II), позволяет осуществлять дифференцированное лечение АГ в зависимости от индивидуальных показателей суточного мониторирования АД. Его применение у пациентов с МС позволяет провести комплексную оценку особенностей суточного ритма АД и исследовать влияние используемой антигипертензивной терапии на циркадний ритм и вариабельность АД. Назначение антигипертензивных препаратов с учетом циркадного ритма позволяет достичь целевых уровней АД в более ранние сроки и при лучшей переносимости лечения.

Доклад профессора А.В. Бильченко был посвящен лечению кардиоваскулярных заболеваний у больных с МС и СД. Актуальность проблемы обусловлена тем, что сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти больных СД. Наличие СД сочетается с повышенным риском возникновения всех форм ИБС, включая стенокардию, безболевую ишемию миокарда, ИМ, а также внезапную коронарную смерть. СД неблагоприятно влияет на ранний и отдаленный прогнозы заболеваемости и смертности от ИБС. Принципы лечения СД: диета, модификация образа жизни на протяжении трех месяцев; монотерапия в максимальных дозах (метформин, производные сульфонилмочевины) – 4-12 недель; комбинированная терапия в максимальных дозах (метформин + производные сульфонилмочевины + глитазоны) – 4-12 недель; инсулинотерапия в комбинации с метформином или производными сульфонилмочевины. В динамике лечения необходима коррекция показателей углеводного обмена: $HbA_{1c} \leq 6{,}5\%$, глюкоза крови < 6,0 ммоль/л.

Актуальная проблема применения β-адреноблокаторов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при наличии нарушений обмена липидов и углеводов нашла отражение в докладах профессоров С.Н. Коваль, А.В. Бильченко, доцента Т.Н. Амбросовой.

Клинические ситуации, при которых показано назначение β-адреноблокаторов (по ESC): АГ при наличии признаков повышения тонуса симпатической нервной системы, ИМ (2002), нестабильная стенокардия (2002), стабильная стенокардия (2006), профилактика внезапной смерти (2006), СН и дисфункция левого желудочка (2005), желудочковые и суправентрикулярные нарушения ритма сердца (2006), гипертрофическая кардиомиопатия (2003). Бета-адреноблокаторы снижают активность симпатоадреналовой системы, что патогенетически оправдано для лечения больных с вышеуказанными заболеваниями, однако неселективные β-адреноблокаторы и препараты с невысокой селективностью могут оказывать неблагоприятные эффекты на показатели липидов и глюкозы, повышать массу тела и провоцировать развитие СД. Высокоселективные β-адреноблокаторы практически не имеют негативных метаболических эффектов. Дискуссионным представляется положение о возможности применения β-адреноблокаторов у больных с МС. Ответ содержится в рекомендациях ESC (2007): при отсутствии особых

Kovaleva-new.qxd 18.12.2008 18:27 Page 12

показаний у больных с МС следует избегать β-адреноблокаторов вследствие их неблагоприятного эффекта на риск развития впервые выявленного СД; нарушения чувствительности к инсулину, липидного профиля. Однако упомянутые воздействия могут быть менее выраженными или вообще отсутствовать при применении таких новых препаратов с вазодилатирующими свойствами, как карведилол и небиволол (ESC, 2007).

По данным исследования МОСНА, лечение карведилолом ассоциировано с улучшением выживаемости больных с СН и фракцией выброса < 35%. Шестимесячная смертность составила в этой группе 15,5, 11,1 и 6,0% (при низких, средних и высоких дозах карведилола). Карведилол в дозе 25 мг/сут благодаря блокаде α_1-адренорецепторов и мощному антиоксидантному действию улучшает метаболизм глюкозы, увеличивает чувствительность тканей к инсулину. Препаратом выбора для лечения больных с ИБС и МС при наличии специальных показаний является высокоселективный β-адреноблокатор небиволол, который оказывает комбинированный эффект – подавление активности симпатоадреналовой системы и вазодилатацию в результате активации NO-синтазы и увеличения продукции оксида азота. Основанием для назначения небиволола у больных АГ служат полученные экспериментальные и клинические данные о способности этого препарата снижать ИР, оказывать рено- и кардиопротекторное действия. Ангиопротекторное действие осуществляется за счет снижения уровня эндотелина, уменьшения активности провоспалительных цитокинов и явлений оксидантного стресса.

В докладе профессора П.Г. Кравчуна были показаны механизмы развития СН у больных с различными компонентами МС. Значительный вклад в формирование дисфункции миокарда вносит ИР в результате непосредственного влияния на эндотелий сосудов, что проявляется повышением сосудистой проницаемости при колебании гликемии, нарушением вазодилатации и вазоконстрикции, пролиферацией гладкомышечных клеток внеклеточного матрикса. ИР клеток поперечнополосатой мускулатуры, печени, жировой ткани способствует развитию гипергликемии и СД 2-го типа. Повышение активности симпатической нервной системы приводит к изменениям на клеточном и органном уровне, снижению резерва коронарного кровотока. В почках развивается гипертрофия и фиброз. Относительный риск развития СН при ИР превышает риск ее появления при АГ, ожирении, гиподинамии, курении и клапанных пороках сердца. По данным Фремингемского исследования, риск развития СН в 2,4 раза выше у мужчин и в 5,1 раза выше у женщин, страдающих СД 2-го типа. Почти 40% больных умирают в течение одного года после первой госпитализации по поводу клинических проявлений СН. При наличии ИР у больных с СН, наряду с базовым лечением, необходимо проводить мультифакторную терапию, направленную на коррекцию компонентов МС – АГ, ожирения, дислипидемии, что будет способствовать улучшению клинической симптоматики.

Доклады члена-корреспондента АМН Украины А.Н. Беловола, докторов медицинских наук И.И. Князьковой, Т.И. Ермакович, профессора И.П. Катеренчука были посвящены вопросам терапии ИБС в сочетании с МС, первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний на популяционном уровне.

Многочисленные экспериментальные, клинические и эпидемиологические данные убедительно свидетельствуют о ключевой роли дислипидемии в патогенезе атеросклероза и его проявлений. В настоящее время МС рассматривается как ведущий фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний в связи с тем, что в качестве критериев этого состояния выделяются такие проявления дислипидемии: гипертриглицеридемия, повышенный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПНП), пониженный уровень ХС ЛПВП. Большая часть холестерина в плазме находится в ЛПНП, которые являются наиболее атерогенными липопротеидами крови. Увеличение ХС ЛПНП на 1% может привести к увеличению риска ИБС на 2-3%. Согласно популяционным данным, повышение концентрации ХС ЛПВП на 1 мг/дл ассоциируется со снижением относительного риска ИБС на 2-3%.

Для больных СД характерно наличие количественных и качественных изменений липидов. К количественным изменениям относят гипертриглицеридемию и уменьшение ХС ЛПНП, что выявляется у 20% больных. Структурные изменения липопротеидов проявляются гиперпродукцией небольших ЛПНП, что обусловлено перекисным окислением липидов, входящих в их состав. Эти изменения могут приводить к развитию атеросклероза даже при отсутствии количественных изменений.

В соответствии с рекомендациями ESC (2007), при наличии СД или дислипидемии пациентам с МС требуется дополнительное применение антидиабетических или липидоснижающих препаратов (таблица).

Необходимость активной коррекции дислипидемии декларируется многочисленными международными рекомендациями.

Хорошо изученными препаратами для коррекции дислипидемии являются статины, обладающие плейотропными эффектами: влияние на окисленные липопротеиды; снижение клеточной адгезии; противовоспалительное действие; ингибирование пролиферации и миграции гладкомышечных клеток; стабилизация атеросклеротической бляшки; снижение агрегации тромбоцитов; улучшение состояния фибринолитической

Таблица. Целевые уровни ХС ЛПНП (NCEP III)

Категория риска	Целевой ХС ЛПНП, ммоль/л (мг/дл)	ХС ЛПНП для немедикаментозной терапии, ммоль/л (мг/дл)	ХС ЛПНП для приема лекарств, ммоль/л (мг/дл)
Высокий риск: ИБС или ее эквиваленты (10-летний риск > 20%)	< 2,6 (100) Альтернативно: < 1,81 (70)	≥ 2,6 (100)	≥ 3,36 (130) (100-129: лекарства возможны)
Умеренно высокий риск: 2 фактора риска и более	< 3,36 (130)	≥ 3,36 (130)	10-летний риск 10-20%: ≥ 130 < 10%: ≥ 160
Низкий риск: 0-1 фактор риска (10-летний риск < 5%)	< 4,14 (160)	≥ 4,14 (160)	≥ 4,9 (190)

Kovaleva-new.qxd 18.12.2008 18:27 Page 13

системы; влияние на другие органы и системы (предотвращение остеопороза, переломов костей, снижение насыщения желчи холестерином, растворение холестериновых камней, тенденция к снижению онкогенности, предотвращение болезни Альцгеймера и сосудистых деменций).

Статины тормозят и предупреждают развитие атеросклероза; снижают смертность от всех причин и сердечно-сосудистую смертность, число сердечно-сосудистых событий (нефатальных ИМ, стенокардии, частоту развития СН, риск инсультов); уменьшают потребность в процедурах реваскуляризации (стентирования и шунтирования); снижают количество госпитализаций и время пребывания больных в стационаре.

Фибраты – производные фибровой кислоты – применяются при ИР у больных с повышенным содержанием триглицеридов и нормальным уровнем ХС ЛПНП в связи с их способностью угнетать активность липопротеинлипазы.

Профессор О.Н. Ковалева представила данные о нарушении тромбоцитарного гемостаза при МС. У больных с ИБС при ухудшении метаболического контроля происходит активация тромбоцитов, запускающая каскад неблагоприятных событий по типу триггерных механизмов: адгезию и агрегацию тромбоцитов, выработку факторов воспаления, прогрессирование атеромы. В процессе активации тромбоцитов развивается эндотелиальная дисфункция. В условиях хронического гемодинамического стресса при АГ и наличии атеросклеротической бляшки при контакте тромбоцита с поврежденным эндотелием нарушается целостность фосфолипидного биослоя контактирующих клеток. От фосфолипидов отщепляется арахидоновая кислота, которая под действием тромбоцитарной циклооксигеназы-1 синтезирует эндопероксиды, являющиеся источником тромбоксана. Следовательно, АГ и МС выступают в качестве факторов риска тромбогеморрагических осложнений, что диктует необходимость назначения препаратов, воздействующих на различные этапы формирования тромба. Выделяют три основных группы препаратов:

1. Дезагреганты или антитромбоцитарные препараты, блокирующие процессы агрегации тромбоцитов (соответствует этапу формирования тромба).

2. Антикоагулянты, приостанавливающие коагуляционный каскад (соответствует стадии прогрессирования тромба).

3. Фибринолитики, осуществляющие лизис фибриновой стромы сформировавшегося тромба, конечной стадии тромбообразования.

Классификация дезагрегантов:

• ингибиторы сосудистой циклооксигеназы (ЦОГ-1) – аспирин;

• блокаторы тромбоцитарных АДФ-рецепторов – тиенопиридины;

• ингибиторы тромбоцитарных IIb/IIIa рецепторов.

Обязательным компонентом комплексной стандартной терапии различных клинических форм ИБС является аспирин. Механизм его действия – необратимое ингибирование ЦОГ-1. При длительном приеме аспирина развиваются «малые» диспепсические явления – дискомфорт в эпигастральной области, тошнота, рвота, изжога (частота возникновения таких симптомов варьирует от 5,2 до 40%), что служит причиной отмены препарата. Ослабить или устранить гастроинтестинальное раздражение возможно при применении аспирина с наличием кишечнорастворимой оболочки.

Доклад старшего научного сотрудника Института эндокринологии и обмена веществ имени академика В.П. Комиссаренко АМН Украины В.Е. Лучицкого содержал важную для врачей информацию о синдроме недостаточности тестостерона, проявляющегося симптомами, которые можно разделить на три группы: психологические, соматические и сексуальные. Психологические симптомы: раздражительность, нервозность, беспокойство и депрессивные нарушения. Соматические симптомы: боли в мышцах и суставах, сердечно-сосудистые заболевания и увеличение массы тела. Сексуальные симптомы, самые важные из которых – снижение сексуального интереса и либидо, уменьшающееся количество утренних эрекций. Исследования последних лет показали, что синдром недостаточности тестостерона – не изолированный феномен. Существует взаимосвязь между эректильной дисфункцией, уровнем тестостерона и сопутствующими патологическими состояниями – АГ, СД, дислипидемией, ИБС и ожирением. По данным многонационального исследования, проведенного в Европе, эректильную дисфункцию имеют 67% мужчин с АГ, более 70% – с СД, и 80% – при сочетании двух этих заболеваний. Установлена корреляция между компонентами МС и тяжестью эректильной дисфункции. Чем выше уровень глюкозы крови и проявления ИР у мужчин, тем более выражены нарушения в сексуальной сфере. Мужчины с объемом талии > 102 см находятся в гипогонадном состоянии. Нормализация уровня тестостерона связана с улучшением всех показателей МС. Коррекция дефицита тестостерона вопрос не только образа жизни и хорошего самочувствия, но и профилактика и лечение потенциально опасных для жизни сопутствующих заболеваний.

Итогом конференции было принятие резолюции, в которой подчеркивалось, что приоритетным направлением борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями следует считать профилактику и раннюю диагностику АГ, ИБС, метаболических нарушений – ожирения, дислипидемии, нарушенной толерантности к углеводам. Необходимо объединить усилия терапевтов, кардиологов, эндокринологов, педиатров и врачей других специальностей для оптимизации профилактики, своевременной диагностики и адекватного лечения компонентов МС. Следует шире проводить среди населения санитарно-просветительную работу по пропаганде здорового образа жизни, регулярного контроля АД, а при наличии показаний – модификация образа жизни, строгое соблюдение назначений врача.

Заслуженный деятель науки и техники Украины, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренней медицины Харьковского национального медицинского университета О.Н. Ковалева.

Kovaleva-new.qxd 18.12.2008 18:28 Page 14

Карветренд

карведилол

Эффективный контроль трех заболеваний

- Эффективно снижает АД у пациентов с артериальной гипертензией[1]
- Снижает частоту приступов стенокардии у пациентов с ИБС[2]
- Снижает смертность у пациентов с ХСН[3]

1. Morgan T.O. et al. Eur.J.Clin.Pharmacol.1990; 38,Suppl.2:S129-133
2. Weiss R. et al. Am.J.Cardiol.1998; 82(8): 927-931
3. Packer M. et al. N.Engl.J.Med.2001;344:1651-1658

Р. с. №UA/6591/01/01, №UA/6591/01/02, №UA/6591/01/03, №UA/6591/01/04

PLIVA cardio

Представительство компании «Плива Хрватска д.о.о.» в Украине
01042, Киев, ул. Патриса Лумумбы, 15, офис 12–13
Тел.: (044) 247-40-25, 247-40-26, 247-40-27; тел./факс: (044) 522-92-32
E-mail: kyiv@pliva.com.ua; http://www.pliva.com.ua

CH2.qxd 18.12.2008 18:28 Page 15

Руководство по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2008)

Текст рекомендаций подготовлен Рабочей группой по диагностике и лечению острой хронической недостаточности Европейского общества кардиологов (ESC)

Окончание. Начало в «Практичній ангіології» № 6 (17), 2008.

Медикаментозное лечение

Бета-блокаторы

При отсутствии противопоказаний препараты группы β-блокаторов должны применяться у всех пациентов с симптомами СН и ФВЛЖ < 40%. Назначение средств данной группы пациентам с СН значительно улучшает самочувствие, показатели функции ЛЖ и выживаемости, уменьшает процент госпитализации. По возможности β-блокаторы следует назначать всем госпитализированным пациентам до выписки (класс I, уровень доказательности B).

Ключевые доказательства:

• Бета-блокаторы были значительно лучше исследованы в больших РКИ, чем иАПФ.

• В трех ключевых РКИ (CIBIS II, COPERNICUS и MERIT-HF), включавших около 9 тыс. пациентов с умеренной и тяжелой СН, сравнивались эффекты от применения β-блокаторов (бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат [CR]) и плацебо. Большинство пациентов (около 90%) при этом получали препараты из групп иАПФ или БРА. Более половины – диуретики и дигоксин.

• В каждом из РКИ было показано, что присоединение к терапии β-блокаторов снижало показатели смертности (RRR ≈ 34%), связанной с СН госпитализации (RRR 28-36%) в течение одного года после начала лечения. Кроме того, улучшалось общее самочувствие пациентов. Эти преимущества были дополнительными к обычному лечению.

• ARR по показателю смертности в течение одного года лечения пациентов с умеренной тяжестью течения СН, согласно исследованиям CIBIS II и MERIT-HF, составил 4,3%, что соответствует NNT, равному 23 (отсрочена одна смерть на протяжении одного года). Для тяжелого течения СН эти показатели составили 7,1% и 14 соответственно.

• Данные результаты были подтверждены в другом РКИ (SENIORS), в котором изучалась эффективность небиволола у 2 128 пациентов старше 70 лет, из которых у 36% ФВЛЖ > 35%. RRR по показателю смертности или госпитализации в результате сердечно-сосудистых причин составило 14%.

• Результаты этого исследования подтверждаются более ранними РКИ, проводившимися в США и изучавшими эффект карведилола при СН, метаанализами небольших исследований с применением β-блокаторов, контролируемым плацебо РКИ с участием 1 959 пациентов после ИМ и с ФВЛЖ ≤ 40%. Так, в последнем RRR по показателю смертности составляло 23% за 1,3 года.

• Одно большое РКИ (BEST) по изучению эффективности бусиндолола, β-блокатора со свойствами частичного агониста, не подтвердило существенного снижения показателя смертности. Хотя по другим критериям результаты исследования были подобны предыдущим.

• Еще одно РКИ (COMET) показало эффективность карведилола по показателю выживаемости в сравнении с метопрололом тартратом (отличающегося от метопролола сукцината коротким периодом действия).

• Назначение β-блокаторов было успешным в исследовании COPERNICUS у пациентов, у которых недавно произошла декомпенсация СН. Хотя, согласно основным правилам назначения, препараты этой группы при первичном использовании должны применяться в период стабильного течения процесса и в условиях стационара.

• При ухудшении состояния больного в результате прогрессирования СН может возникнуть необходимость в уменьшении дозировки β-блокаторов, а в некоторых тяжелых случаях – полная их отмена. При стабилизации состояния препараты этой группы назначаются в низкой дозировке с постепенным ее увеличением.

Показания к назначению

• ФВЛЖ ≤ 40%.

• Пациентам с клинически выраженной тяжелой СН и II-IV функциональным классом по NYHA. Больные с бессимптомным нарушением систолической функции ЛЖ после ИМ.

• При оптимальной терапии препаратами группы иАПФ и/или БРА и антагонисты альдостерона.

• Пациенты, у которых достигнута стабилизация состояния (например, назначению не предшествовало изменение дозировки диуретиков). В условиях стационара назначение β-блокатора возможно не позднее чем за 24 часа до выписки и при условии, что пациенты находятся в относительно стабильном состоянии без внутривенной инотропной поддержки.

Противопоказания

• Бронхиальная астма (при хронических обструктивных заболеваниях легких не противопоказаны).

• Нарушения проводимости: АВ-блокады II и III степени, синдром слабости синусового узла (при отсутствии постоянного кардиостимулятора), синусовая брадикардия (< 50 уд./мин).

Принципы назначения (табл. 10)

Начальные дозировки:

• Стартовые дозы при назначении в амбулаторных условиях: бисопролол 1,25 мг один раз в день; карведилол 3,125-6,25 мг два раза в день; метопролол CR/XL 12,5-25 мг один раз в день; небиволол 1,25 мг один раз в день.

• Терапия β-блокаторами может быть начата в амбулаторных условиях до госпитализации, если отсутствует декомпенсация СН.

Титрование дозы:

• Дозу β-блокаторов увеличивают каждые 2-4 недели (однако могут потребоваться более длительные сроки). Дозировку не увеличивают, если появляются симптомы ухудшения СН, такие как гипотензия (головокружение), выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений [ЧСС] < 50 уд./мин).

• При отсутствии симптомов ухудшения СН дозировку β-блокаторов увеличивают в два раза до достижения целевой и наиболее эффективной по результатам РКИ или максимально переносимой: бисопролол 10 мг один раз в день; карведилол 25-50 мг два раза в день; метопролол CR/XL 200 мг один раз в день; небиволол 10 мг один раз в день.

Возможные побочные эффекты

• Часто возникают связанные с артериальной гипотензией жалобы, которые со временем проходят; в случае появления – необходимо снизить дозировку других гипотензивных препаратов (кроме иАПФ/БРА), например диуретиков и нитратов. Бессимптомная гипотензия не требует вмешательства.

• Ухудшение СН – следует увеличить дозу диуретиков (зачастую временно) и по возможности продолжить терапию β-блокаторами (при необходимости – в более низкой дозировке).

• Выраженная брадикардия – необходимо провести ЭКГ (или постоянное наблюдение в амбулаторных условиях) для исключения блокады. Прекратить прием сердечных гликозидов. Дозировка β-блокаторов должна быть уменьшена или отменена.

Антагонисты альдостерона

Антагонисты альдостерона в низких дозировках должны назначаться всем пациентам с тяжелыми проявлениями СН и ФВЛЖ ≤ 35% (III-IV функциональный класс по NYHA), при отсутствии противопоказаний, непереносимости, гиперкалиемии и выраженных нарушений функции почек. Антагонисты альдостерона снижают показатель госпитализации при ухудшении СН и улучшают выживаемость при добавлении к терапии. Лечение антагонистами альдостерона должно быть начато у госпитализированных пациентов до выписки из стационара (класс I, уровень доказательности B).

Таблица 10. Бета-блокаторы и их дозировки при СН

Препараты	Стартовая доза	Эффективная целевая доза
Бисопролол	1,25 мг один раз в день	10 мг один раз в день
Карведилол	3,125 мг два раза в день	25-50 мг два раза в день
Метопролол сукцинат	12,5/25 мг один раз в день	200 мг один раз в день

Ключевые доказательства:

• Только в одном большом РКИ (RALES) изучали эффекты антагонистов альдостерона при тяжелой СН.

• В исследовании RALES участвовали 1 663 пациента с тяжелой СН III функционального класса по NYHA и ФВЛЖ ≤ 35% (у большинства на протяжении предыдущих шести месяцев определялся IV функциональный класс по NYHA). Больные были рандомизированы и получали совместно с обычным лечением спиронолактон в дозе 25-50 мг один раз в день или плацебо. Обычное лечение у большинства включало прием диуретиков и иАПФ (95%), дигоксина (74%). Бета-блокаторы применялись только у 11% пациентов, так как на момент проведения РКИ широко не использовались в лечении СН.

• RRR по показателям смертности при терапии спиронолактоном составило 30% и 35% – по показателям госпитализации в среднем в течение двух лет от начала лечения. Также улучшался класс по NYHA.

• ARR по показателю смертности пациентов с тяжелой СН (после двух лет лечения) составило 11,4%, NNT – 9 (один случай отсроченой смерти за два года).

• Эти результаты подтверждаются другим РКИ (EPHESUS), в котором участвовали 6 632 пациента с СН и ФВЛЖ ≤ 40% или сахарным диабетом спустя 3-14 дней после острого ИМ. В этом исследовании пациенты были рандомизированы и получали эплеренон 25-50 мг один раз в сутки или плацебо в дополнение к обычному лечению. БРА/иАПФ получали 87% и β-блокаторы – 75% пациентов. RRR по показателю смертности составило 15%.

• Спиронолактон и эплеренон могут вызывать гиперкалиемию и ухудшение функции почек. Эти изменения редко отмечались в РКИ, но могут встречаться более часто в обычной клинической практике, особенно у лиц пожилого возраста. Данные препараты должны применяться только у пациентов с нормальными функцией почек и показателем K^+ в крови и при постоянном контроле биохимических показателей.

• У мужчин спиронолактон может вызывать гинекомастию (по данным RALES, около 10% пациентов). При приеме эплеренона гораздо реже возникают данные побочные эффекты, поэтому именно он назначается мужчинам в постинфарктный период при непереносимости спиронолактона.

Показания к применению, основанные на РКИ

• ФВЛЖ ≤ 35%.

• Умеренные и тяжелые симптомы СН (III-IV функциональный класс по NYHA).

• Оптимальная дозировка β-блокаторов и иАПФ или БРА (но не одновременное применение иАПФ и БРА).

Противопоказания

• K^+ плазмы крови > 5,0 ммоль/л.

• Креатинин крови > 220 мкмоль/л (≈ 2,5 мг/дл).

• Гипокалиемия вследствие приема диуретиков или гиперкалиемия при приеме препаратов калия.

• Комбинация иАПФ и БРА.

CH2.qxd 18.12.2008 18:28 Page 17

Принципы назначения (табл. 11)

Начальные дозировки:

• Перед назначением антагонистов альдостерона необходимо определить функцию почек и уровень электролитов крови.

• Стартовая доза: спиронолактон 25 мг один раз в день (или эплеренон 25 мг один раз в день).

• Через одну и четыре недели необходимо повторно определить функцию почек и уровень электролитов крови.

Титрование дозы:

• Увеличение дозировки осуществляют через 4-8 недель от первичного назначения антагонистов альдостерона. Дозировку не увеличивают при гиперкалиемии и нарушении функции почек. Спустя 1-4 недели после увеличения дозировок необходимо повторно определить функцию почек и уровень электролитов крови.

• При отсутствии непереносимости и побочных явлений дозировку спиронолактона или эплеренона увеличивают до 50 мг один раз в день или до максимально переносимых.

• Необходимо повторно определять функцию почек и уровень электролитов крови через 1, 2, 3 и 6 месяцев, а в последующем – каждые 6 месяцев.

Возможные побочные эффекты

• Гиперкалиемия – повышение уровня калия в крови > 5,5 ммоль/л. Необходимо сократить дозу спиронолактона (эплеренона) вдвое, минимально – 25 мг через день с постоянным контролем биохимических показателей крови. При гиперкалиемии ≥ 6,0 ммоль/л необходимо отменить антагонисты альдостерона, осуществлять постоянный контроль электролитов крови и лечить данное состояние.

• Ухудшение функции почек – повышение креатинина в крови > 220 мкмоль/л (≈ 2,5 мг/дл). Необходимо сократить дозу спиронолактона (эплеренона) вдвое, минимально – 25 мг через день с постоянным контролем биохимических показателей крови. При повышении уровня креатинина крови > 310 мкмоль/л (≈ 3,5 мг/дл) необходимо отменить антагонисты альдостерона, осуществлять постоянный контроль электролитов крови и лечить данное состояние.

• Признаки гинекомастии – вместо спиронолактона назначить эплеренон.

Блокаторы рецепторов ангиотензина

БРА должны назначаться пациентам при наличии симптомов СН и ФВЛЖ ≤ 40%, несмотря на терапию иАПФ, β-блокаторами и антагонистами альдостерона. Они улучшают показатели функции ЛЖ и самочувствие пациента, уменьшает показатель госпитализации при ухудшении СН (класс I, уровень доказательности А).

Лечение БРА уменьшает риск смерти от сердечно-сосудистых причин (класс IIa, уровень доказательности В).

БРА рекомендованы пациентам с непереносимостью иАПФ. В этой группе больных БРА уменьшают риск смерти от сердечно-сосудистых причин и показатель госпитализации в результате ухудшения СН. Госпитализированным пациентам БРА назначаются перед выпиской из стационара (класс I, уровень доказательности В).

Таблица 11. Антагонисты альдостерона и их дозировки при СН

Препараты	Стартовая доза	Эффективная целевая доза
Эплеренон	25 мг один раз в день	50 мг один раз в день
Спиронолактон	25 мг один раз в день	25-50 мг один раз в день

Ключевые доказательства:

• Препараты группы БРА (валсартан и кандесартан) изучались при умеренной и тяжелой СН в двух контролируемых плацебо трайлах (Val-HEFT и CHARM-Added), в которых участвовали 7 600 пациентов. В исследовании Val-HEFT 93% больных получали иАПФ, 35% – β-блокаторы и 5% – спиронолактон; в CHARM-Added 100% – иАПФ, 55% – β-блокаторы и 17% – спиронолактон.

• В обоих испытаниях наблюдалось снижение показателя госпитализации при ухудшении СН (RRR составляло 24% в Val-HEFT и 17% – в CHARM-Added), но не всех случаев госпитализации. В CHARM-Added было показано снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин в результате приема кандесартана (RRR – 16%). Эти преимущества были дополнительными к обычному лечению.

• ARR по комбинированной конечной точке смерть-осложнения от СН у пациентов с умеренным течением в исследовании CHARM-Added составляло 4,4%, NNT – 23 (для отсрочки одного события на протяжении 41 месяца). В исследовании Val-HEFT ARR составило 3,3%, NNT – 30 на протяжении 23 месяцев.

• Оба исследования Val-HEFT и CHARM-Added показали, что БРА уменьшают проявления СН и улучшают качество жизни пациентов. В других трайлах наблюдалось увеличение порога функциональных проб.

• В контролируемом плацебо исследовании CHARM-Alternative, в котором изучался кандесартан, с участием 2 028 пациентов с непереносимостью иАПФ и ФВЛЖ ≤ 40% RRR по показателям смертности от сердечно-сосудистых причин или госпитализации составило 23% (ARR – 7%, NNT – 14 на протяжении 34 месяцев).

• Дополнительные данные, подтверждающие эффективность БРА при СН, были получены в РКИ VALIANT, в котором участвовали 14 703 пациента с СН и нарушением систолической функции ЛЖ после ИМ. Они получали каптоприл, валсартан или их комбинацию. В данном исследовании было подтверждено, что валсартан не менее эффективен, чем каптоприл. В трайле OPTIMAAL были получены сходные результаты при сравнении лозартана и каптоприла.

Показания к применению, основанные на РКИ

• ФВЛЖ ≤ 40%.

• В качестве альтернативы при умеренной и тяжелой СН (II-IV функциональный класс по NYHA) с непереносимостью к иАПФ.

• У пациентов с персистирующим течением СН (II-IV функциональный класс по NYHA) и неэффективной терапией иАПФ и β-блокаторами.

• БРА могут вызывать нарушение почечной функции, гиперкалиемию, симптоматическую гипотензию подобно иАПФ. Однако они не вызывают кашель.

Противопоказания

• Те же, что и при иАПФ (исключение – ангионевротический отек).

• Пациенты, принимающие комбинацию иАПФ и блокаторов альдостерона.

CH2.qxd 18.12.2008 18:28 Page 18

• При приеме БРА необходимо постоянно контролировать функцию почек и уровень электролитов крови (особенно при приеме в комплексе с иАПФ).

Принципы назначения БРА (табл. 12)

Начальные дозировки:

• Перед назначением БРА необходимо определить функцию почек и уровень электролитов крови.

• Стартовая доза: кандесартан 4-8 мг один раз в день или валсартан 40 мг два раза в день.

• В течение одной недели необходимо повторно проконтролировать функцию почек и уровень электролитов крови.

Титрование дозы:

• Увеличение дозировки осуществляют через 2-4 недели от начала лечения БРА. Дозировку не увеличивают при гиперкалиемии и нарушении функции почек. Спустя одну и четыре недели после увеличения дозировок необходимо повторно проверить функцию почек и уровень электролитов крови.

• При отсутствии непереносимости и побочных явлений увеличивают дозировку кандесартана до 32 мг один раз в день или валсартана до 160 мг два раза в день, или до максимально переносимых.

• Необходимо повторно проверить функцию почек и уровень электролитов крови через 1, 3 и 6 месяцев, в последующем – каждые 6 месяцев.

Возможные побочные эффекты

• Те же, что и при иАПФ (исключение – кашель).

Гидралазин и изосорбид динитрат

Комбинация гидралазина и изосорбида динитрата используется у пациентов с симптомами СН и ФВЛЖ ≤ 40%, при наличии толерантности к иАПФ и БРА. Данная комбинация используется при наличии симптомов СН, несмотря на лечение иАПФ, β-блокаторами, блокаторами альдостерона или БРА. У данной категории пациентов применение гидралазина и изосорбида динитрата может уменьшить риск смерти (класс IIa, уровень доказательности B). Уменьшает показатель госпитализации при ухудшении СН (класс IIa, уровень доказательности B). Улучшает показатели функции желудочков сердца и толерантность к нагрузке (класс IIa, уровень доказательности A).

Ключевые доказательства:

• Два контролируемых плацебо исследования (V-HeFT-I и A-HeFT) и одно контролируемое (V-HeFT-II) изучали эффекты применения гидралазина и изосорбида динитрата.

• В исследовании V-HeFT-I 642 пациента были рандомизированы в группы препаратов (плацебо, празозин или гидралазин/изосорбида динитрат с диуретиком и дигоксином). При этом больные не получали иАПФ или БРА. Показатель смертности не отличался у пациентов, принимавших плацебо и празозин. Тогда как в группе, принимавшей гидралазин/изосорбида динитрат показатель смертности от всех причин снижался (на протяжении 2,3 года): RRR – 22%, ARR – 5,3%, NNT – 19. Комбинация этих препаратов повышала порог нагрузочных тестов и улучшала ФВЛЖ в сравнении с плацебо.

Таблица 12. БРА и их дозировки при СН

Препараты	Стартовая доза	Эффективная целевая доза
Кандесартан	4 или 8 мг один раз в день	32 мг один раз в день
Валсартан	40 мг два раза в день	160 мг два раза в день

• В исследовании A-HeFT 1 050 афроамериканцев с СН III или IV функционального класса по NYHA были рандомизированы в группы плацебо или гидралазина и изосорбида динитрата. Кроме того, 90% пациентов получали диуретики, 60% – дигоксин, 70% – иАПФ, 17% – БРА, 74% – β-блокаторы и 39% – спиронолактон. Исследование было прекращено преждевременно после 10 месяцев из-за значительного сокращения смертности (RRR – 43%; ARR – 4%; NNT – 25). Использование комбинации гидралазина и изосорбида динитрата также уменьшало риск госпитализации, связанной с СН (RRR 33%), и улучшало качество жизни пациентов.

• В исследовании V-HeFT-II 804 пациента с СН II и III функционального класса по NYHA были рандомизированы в группы эналаприла или гидралазина и изосорбида динитрата. Кроме того, пациенты получали диуретики и дигоксин. Согласно полученным результатам, в группе гидралазина и изосорбида динитрата отмечалось увеличение показателя смертности от всех причин за весь период (2,5 года). Таким образом, RRR смерти составило 28%.

• Побочные эффекты при приеме гидралазина и изосорбида динитрата могут проявляться головной болью, головокружением, гипотензией и тошнотой. Артралгия, приводящая к отмене или снижению дозировок гидралазина и изосорбида динитрата, встречалась у 5-10% пациентов в исследовании H-ISDN. Длительное повышение антиядерных антител отмечалось у 2-3% пациентов в исследованиях V-HeFT I и V-HeFT II (при этом проявления синдрома лекарственной волчанки отмечались редко).

Показания к применению, основанные на РКИ

• В качестве альтернативы иАПФ/БРА при непереносимости препаратов обеих групп.

• В комбинации с иАПФ при непереносимости БРА или антагонистов альдостерона.

• Особенно показаны афроамериканцам.

Противопоказания

• Клинически проявляющаяся гипотензия.

• Лекарственный волчаночный синдром.

• Тяжелая почечная недостаточность.

Принципы назначения

Начальные дозировки:

• Гидралазин 37,5 мг и изосорбид динитрат 20 мг три раза в день.

Титрование дозы:

• Дозировку повышают после 2-4 недель лечения. Не увеличивают при наличии клинических проявлений гипотензии.

• При хорошей переносимости необходимо стремиться достичь целевых доз 75 мг гидралазина и 40 мг изосорбида динитрата три раза в день.

Возможные побочные эффекты

• Клинические проявления гипотензии (например, головокружение) – во многих случаях могут проходить

CH2.qxd 18.12.2008 18:28 Page 19

со временем. При их появлении необходимо снизить дозировки других гипотензивных препаратов (кроме иАПФ/БРА/β-блокаторов/антагонистов альдостерона). Бессимптомная гипотензия не требует дополнительных вмешательств.

• Артралгии или миалгии, отек в области суставов, перикардит или плеврит, высыпание или повышение температуры тела – рассматриваются как проявления синдрома лекарственной волчанки. При этом необходимо проверить уровень антиядерных антител и отменить гидралазин и изосорбид динитрат.

Дигоксин

У пациентов с клиническими проявлениями СН и фибрилляцией предсердий (ФП) дигоксин может использоваться для снижения частоты сокращений желудочков сердца. У больных с ФП и ФВЛЖ ≤ 40% – для контроля за ЧСС до назначения β-блокаторов или в комбинации с ними (класс I, уровень доказательности С).

У пациентов с синусовым ритмом и клиническими проявлениями СН и ФВЛЖ ≤ 40% лечение дигоксином (в дополнение к иАПФ) улучшает функцию желудочков и самочувствие пациентов, уменьшает показатель госпитализации, связанный с ухудшением СН, но не оказывает влияния на показатель выживаемости пациентов (класс IIа, уровень доказательности В).

Ключевые доказательства:

I. Дигоксин у пациентов с СН и ФП:

• Дигоксин полезен для контроля желудочкового ритма в начале лечения у пациентов с ФП и может использоваться у больных с декомпенсацией СН до начала лечения β-блокаторами.

• На протяжении терапии β-блокаторы в монотерапии или в комбинации с дигоксином являются основными препаратами для контроля ЧСС у пациентов с ФВЛЖ < 40%.

• С помощью монотерапии дигоксином можно успешно контролировать желудочковый ритм в состоянии покоя (целевая ЧСС < 80 уд./мин), однако во время физической нагрузки этого нельзя достигнуть в полной мере (целевая ЧСС < 110-120 уд./мин).

• У пациентов с ФВЛЖ > 40% верапамил или дилтиазем могут использоваться в комбинации с дигоксином для контроля желудочкового ритма.

II. Дигоксин у пациентов с синусовым ритмом, СН и ФВЛЖ < 40%:

• Только в одном проспективном РКИ изучалось применение дигоксина у пациентов с клиническими проявлениями СН и сниженной ФВЛЖ.

• В трайле DIG принимали участие 6 800 пациентов с ФВЛЖ < 45% и II-IV функциональным классом по NYHA, которые были рандомизированы в группы плацебо или дигоксина (0,25 мг один раз в сутки). Кроме того, больные принимали диуретики и иАПФ. Данное исследование проводилось до применения β-блокаторов в лечении СН.

• Лечение с дигоксином не влияло на показатель смертности от всех причин, но улучшало связанный с ухудшением СН показатель RRR по госпитализации, который составлял 28% на протяжении трех лет от начала лечения. ARR составляло 7,9%, NNT – 13 (отсрочить госпитализацию одного пациента на протяжении трех лет).

• Качество жизни улучшено не было. Не было никакого преимущества по применению дигоксина у пациентов с СН-ССФ (подтверждено метаанализом, но не исследованием DIG).

• Дигоксин может вызвать предсердные и желудочковые аритмии, особенно на фоне гипокалиемии, поэтому при его применении обязательно контролировать уровень электролитов крови и функцию почек.

Показания к применению, основанные на РКИ

Фибрилляция предсердий:

• При ЧСС в покое > 80 уд./мин и физической нагрузке > 110-120 уд./мин.

Синусовый ритм:

• Систолическая дисфункция ЛЖ (ФВЛЖ < 40%).

• II-IV функциональный класс по NYHA.

• Оптимально подобранные дозировки иАПФ или/и БРА, β-блокаторов и антагонистов альдостерона.

Противопоказания

• АВ-блокада II-III степени (без постоянного кардиостимулятора); возможность появления синдрома слабости синусового узла.

• Синдром WPW.

• Непереносимость дигоксина.

Принципы назначения

• Коррекция дозы насыщения дигоксином не требуется у пациентов со стабильным состоянием и синусовым ритмом. Поддерживающая доза 0,25 мг один раз в сутки обычно назначается взрослым с нормальной функцией почек. У пациентов пожилого возраста и при нарушении функции почек должна использоваться сниженная доза 0,125 мг или 0,0625 мг один раз в день.

• При длительной терапии дигоксином на начальных этапах лечения проводят контроль его концентрации у пациентов с нормальной функцией почек. Более длительный контроль осуществляется при изменении функции почек.

• Не существует доказательств того, что регулярные измерения концентрации дигоксина в плазме крови обеспечивают лучшие результаты. Терапевтическая концентрация в плазме крови должна быть в пределах 0,6-1,2 нг/мл, что ниже, чем рекомендовалось ранее.

• Некоторые лекарственные средства могут увеличивать плазменные уровни дигоксина (амиодарон, дилтиазем, верапамил, некоторые антибиотики, квинидин).

Возможные побочные эффекты

• Синусовые и АВ-блокады.

• Предсердные и желудочковые аритмии, особенно на фоне гипокалиемии – необходимо определить уровень специфичных для дигоксина антител против Fab-фрагментов.

• Симптомы отравления дигоксином: нарушения сознания, тошнота, анорексия и нарушение цветоощущения.

Диуретики

Рекомендованы больным с СН и клиническими симптомами или признаками накопления жидкости и отеков (класс I, уровень доказательности В).

CH2.qxd 18.12.2008 18:28 Page 20

Ключевые доказательства:

• Диуретики уменьшают выраженность проявлений и симптомов застоя жидкости в легких и системного венозного застоя у пациентов с СН.

• Диуретики вызывают активацию альдостерон-ангиотензин-рениновой системы у больных с умеренными симптомами СН и должны применяться в комбинации с иАПФ/БРА.

• Дозировка подбирается индивидуально для каждого пациента и требует тщательного клинического контроля.

• Петлевые диуретики в основном назначаются при умеренной или тяжелой СН.

• Тиазидные диуретики могут использоваться в комбинации с петлевыми при рефрактерном отеке, но с осторожностью, так как возможна дегидратация, гиповолемия, гипонатриемия или гипокалиемия.

• При терапии диуретиками необходимо проводить контроль электролитов крови и уровня креатинина.

Комбинация диуретиков и иАПФ/БРА/антагонистов альдостерона

• При комбинированном лечении иАПФ/БРА и диуретиками могут возникать гиповолемия и гипонатриемия в результате повышения диуреза, что в свою очередь может увеличить риск возникновения гипотензии и нарушений почечной функции.

• Если иАПФ/БРА/антагонисты альдостерона используются в комбинации с диуретиками, то в добавлении к лечению препаратов калия, как правило, нет необходимости.

Таблица 13. Возможные нарушения при применении петлевых диуретиков при СН

Нарушения	Необходимые мероприятия
Гипокалиемия/ гипомагнезиемия	Увеличить дозировку иАПФ/БРА Дополнить терапию препаратом группы антагонистов альдостерона Дополнить лечение препаратами калия и магния
Гипонатриемия	Ограничить прием жидкости Отменить тиазидные диуретики или перевести на петлевые, если это возможно Уменьшить дозировку петлевых диуретиков или отменить, если это возможно Возможно назначение антагонистов рецепторов вазопрессина (толваптан) Внутривенная инотропная поддержка Возможен гемодиализ (ультрафильтрация)
Гиперурикемия/ подагра	Возможно назначение аллопуринола При симптомах подагры рекомендуется колхицин для уменьшения боли Не рекомендуются нестероидные противовоспалительные средства
Гиповолемия/ дегидратация	Оценить водный баланс Возможно уменьшение дозы диуретиков
Сниженный ответ или резистентность к диуретикам	Объяснить пациенту важность соблюдения водного баланса при СН Увеличить дозировку мочегонных средств По мере необходимости переключиться с фуросемида на буметанид или торасемид Добавить антагонист альдостерона Комбинация петлевых и тиазидных диуретиков (метолазон) Применение петлевых диуретиков два раза в день или натощак Возможно внутривенное введение коротким курсом петлевых диуретиков
Почечная недостаточность (внезапное повышение уровней мочевины, азота мочевины, креатинина в крови)	Оценить гиповолемиию/дегидратацию Исключить нефротоксичные препараты (нестероидные противовоспалительные средства, триметоприм) Отменить антагонисты альдостерона При использовании комбинации петлевых и тиазидных диуретиков последние необходимо отменить Снизить дозировки иАПФ/БРА Возможен гемодиализ (ультрафильтрация)

• Выраженная гиперкалиемия может появляться при использовании калийсберегающих диуретиков, включая антагонистов альдостерона в комбинации с иАПФ/БРА. Калийсберегающие диуретики, не относящиеся к группе антагонистов альдостерона в лечении СН, применять не рекомендуется. Терапия комбинацией антагонистов альдостерона и иАПФ/БРА должна проводиться под тщательным контролем.

Принципы назначения (табл. 13)

• Перед назначением диуретиков необходимо проверить функцию почек и электролитный состав крови.

• У большинства пациентов целесообразно назначение петлевых диуретиков, а не тиазидных, так как первые более эффективны.

Дозировка диуретиков (табл. 14)

• Терапию начинают с наиболее низкой эффективной дозировки, которая постепенно увеличивается до исчезновения симптомов застоя жидкости в организме.

• При исчезновении симптомов застоя жидкости и достижении стабильной массы тела дозировка мочегонных средств считается адекватной при отсутствии признаков нарушения функции почек и дегидратации.

• Целью диуретической терапии является достижение стабильного «сухого веса» пациента с помощью минимальной дозировки диуретика.

• При амбулаторном ведении СН пациент может самостоятельно корректировать дозировку диуретика при постоянном контроле массы тела и динамики клинических симптомов. При этом необходимо обязательное обучение пациента принципам терапии диуретиками.

• Лечение при рефрактерных отеках представлено в таблице 13.

Антикоагулянты (антагонисты витамина К)

Варфарин рекомендуется пациентам с СН и постоянной, персистирующей или пароксизмальной ФП при отсутствии противопоказаний. Возможно использование и других пероральных антикоагулянтов.

Таблица 14. Дозировки диуретиков при СН

Препарат	Начальная доза, мг		Поддерживающая ежедневная доза, мг	
Петлевые диуретики[1]				
Фуросемид	20-40		40-240	
Буметанид	0,5-1,0		1-5	
Торасемид	5-10		10-20	
Тиазидные диуретики[2]				
Бендрофлуметиазид	2,5		2,5-10	
Гидрохлоротиазид	25		2,5-100	
Метолазон	2,5		2,5-10	
Индапамид	2,5		2,5-5	
Калийсберегающие диуретики[3]	с иАПФ/БРА	без иАПФ/БРА	с иАПФ/БРА	без иАПФ/БРА
Спиронолактон/ эплеренон	12,5-25	50	50	100-200
Амилорид	2,5	5	20	40
Триамтерен	25	50	100	200

Примечания: [1] – дозировки петлевых диуретиков должны соответствовать весу пациента и водному балансу. При передозировке препараты могут оказывать нефро- и ототоксичное действие; [2] – тиазидные диуретики не назначаются при скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин, за исключением случаев, когда они используются в комбинации с петлевыми; [3] – при выборе калийсберегающих диуретиков предпочтение должно отдаваться антагонистам альдостерона.

CH2.qxd 18.12.2008 18:28 Page 21

При назначении адекватных доз антикоагулянтов уменьшается риск тромбоэмболических осложнений, включая инсульт (класс I, уровень доказательности A).

Антикоагуляция также рекомендуется больным с интракардиальным тромбом, подтвержденным методами визуализации или симптомами системной эмболии (класс I, уровень доказательности C).

Ключевые доказательства:

• Доказательные данные по эффективному применению антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболии у пациентов с ФП представлены в соответствующих руководствах ACC/AHA/ESC.

• В ряду РКИ у пациентов с ФП и СН использование варфарина уменьшало риск инсульта на 60-70%. Варфарин был более эффективным в снижении риска инсульта, чем антитромбоцитарная терапия, и имел преимущество у пациентов с СН.

• Роль антикоагулянтов у других категорий пациентов с СН не изучена, кроме больных с протезированными клапанами.

Антитромбоцитарная терапия

Ключевые доказательства:

• Антитромбоцитарные препараты не являются эффективными в снижении риска возникновения тромбоэмболии у пациентов с ФП в сравнении с варфарином. В объединенном анализе двух небольших трайлов, сравнивающих варфарин и ацетилсалициловую кислоту у больных с СН, риск госпитализации был значительно выше при лечении последней.

• Доказательных данных, подтверждающих, что антитромбоцитарные средства уменьшают риск развития атеросклероза у больных с СН, нет.

Статины

У пациентов пожилого возраста с симптомами хронической СН и систолической дисфункцией при ИБС лечение статинами, вероятно, уменьшает показатель госпитализации, связанный с сердечно-сосудистыми заболеваниями (класс IIb, уровень доказательности B).

Ключевые доказательства:

• Большинство трайлов, изучавших статины, не включало пациентов с СН. Только в исследовании CORONA специально изучались эффекты статинов у пациентов с проявлениями СН ишемической этиологии и сниженной функцией желудочков. Розувастатин не влиял на первичные конечные точки (связанная с кардиоваскулярными заболеваниями смерть, ИМ или инсульт) или смертность от всех причин. Тем не менее, количество случаев госпитализации вследствие сердечно-сосудистых заболеваний было значительно меньше.

• Эффективность статинов у пациентов с СН неишемической этиологии неизвестна.

Ведение пациентов с СН-ССФ

• Не существует доказательных данных о специфическом лечении пациентов с СН-ССФ, способном уменьшить риск осложнений и смерти. Диуретики используются для контроля водного и электролитного баланса и уменьшения выраженности отеков и одышки. У таких пациентов адекватное лечение АГ и ишемии миокарда также важно, как и контроль желудочкового ритма при ФП. Два небольших исследования (с участием менее 30 пациентов в каждом) показали, что использование блокаторов кальциевых каналов, влияющих на ЧСС (верапамил), может увеличить порог переносимой физической нагрузки и уменьшить проявления СН у пациентов с СН-ССФ.

• Применение кандесартана у пациентов с СН-ССФ в исследовании CHARM не показало значительного сокращения риска по первичным комбинированным конечным точкам (смерть от сердечно-сосудистых причин или во время лечения СН), но оно наблюдалось по показателю госпитализации при СН.

• В исследовании PEP-CHF было показано значительное сокращение показателей смертности и госпитализации от сердечно-сосудистых причин в течение одного года у пациентов пожилого возраста при приеме периндоприла.

С полным текстом рекомендаций можно ознакомиться на сайте www.escardio.org

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

Влияние злоупотребления алкоголем на уровни липидов

Положительные эффекты потребления алкоголя на уровни липидов у лиц, злоупотребляющих алкоголем, нивелируются за счет увеличения артериального давления (АД), что приводит к повышению риска развития ИБС в течение 10 лет.

Nicolas Rodondi (University of Lausanne, Швейцария) et al. провели популяционное исследование с участием 5 769 человек в возрасте 35-75 лет, которых ранжировали от лиц, не потребляющих алкоголь вообще, до лиц, потребляющих > 35 стандартных доз алкоголя в неделю.

Исследователи разделили всех участников на 4 группы: не употребляющие алкоголь; умеренно потребляющие алкоголь (1-13 стандартных доз в неделю); с высоким потреблением алкоголя (14-34 стандартных дозы в неделю); злоупотребляющие алкоголем (≥ 35 стандартных доз).

Многофакторный анализ показал, что повышение потребления алкоголя ассоциировано с увеличением уровней липопротеидов высокой плотности (ЛПВП): 1,88 против 1,57 ммоль/л у не употребляющих алкоголь. В то же время увеличение потребления алкоголя ассоциировалось с повышением систолического АД (с 127,4 до 132,2 мм рт. ст.), диастолического АД (с 78,7 до 81,7 мм рт. ст.) и элевацией триглицеридов (с 1,17 до 1,42 ммоль/л). Причем повышение ЛПВП в большей степени ассоциировалось с увеличением потребления вина, а рост триглицеридов – пива и крепких алкогольных напитков.

Наиболее высоким риск развития ишемической болезни сердца в течение 10 лет оказался у лиц, злоупотребляющих алкоголем (в среднем 4,56%). Также у этой категории протективные эффекты алкоголя снижаются за счет повышения уровней АД.

www.ajconline.org

Det_ins.qxd 18.12.2008 18:28 Page 22

Рекомендации по лечению нарушений мозгового кровообращения у детей и подростков (2008)

Анализ рекомендаций Совета по инсульту при Американской ассоциации кардиологов

Окончание. Начало в «Практичній ангіології» № 6 (17), 2008.

Диагностика НМК у детей

Наиболее точным нейровизуализационным методом, по мнению ряда авторов, является магнитно-резонансная ангиография (МРА). Определенное преимущество имеет обычная вазография – она более точно отображает дистальные отделы магистральных артерий. В случае экстракраниальных артериальных расслоений при проведении МРА могут возникнуть диагностические сложности, потому визуализация церебральной микроангиопатии затруднительна. В данном случае целесообразно проведение церебральной ангиографии (ЦА). Магнитно-резонансная венография (МРВ), согласно приведенным данным, позволит снизить риск повторных тромбозов при ТВС и вторичных геморрагических осложнений.

Диагностические методы, используемые при оценке состояния детей с НМК, включают: ультразвуковую транскраниальную доплерографию (УЗДГ); компьютерную томографию (КТ); КТ- и перфузионную ангиографию; магнитно-резонансную томографию (МРТ), ангиографию, венографию; МР-перфузию; однофотонную эмиссионную КТ, позитронно-эмиссионную КТ, ЦА.

Каждый из этих методов должен применяться в строгом соответствии с клиническими задачами. В частности, КТ с успехом используется для диагностики НМК, однако формирующиеся ишемические очаги зачастую определить затруднительно. Так, МРА может с успехом визуализировать интракраниальные артерии у детей с атеротромбоэмболией на фоне врожденного порока сердца, однако она бесполезна в диагностике интракраниального артериита.

УЗДГ – информативный неинвазивный метод, позволяющий успешно обследовать новорожденных и детей с открытыми родничками. Недостатком этого метода является ограниченность доступа к структурам задней черепной ямки. УЗДГ, безусловно, является менее чувствительным методом диагностики НМК, чем КТ или МРТ. Он информативен при умеренной и тяжелой гипоксической ишемической энцефалопатии у детей, а также для выявления групп риска развития НМК у детей с СКА.

УЗДГ интенсивно используется у взрослых, что позволяет диагностировать степень атеросклеротического поражения сосудов головы и шеи, оценивать эффективность реваскуляризации при эндартерэктомии, различных вариантах ангиопластики, стентировании. Данные о применении УЗДГ у детей в подобных случаях ограничены.

Данный метод информативен при диагностике паренхиматозных и внутрижелудочковых геморрагий у детей, а также незаменим в случаях, когда тяжесть состояния новорожденного исключает возможность транспортировки.

Однофотонная эмиссионная КТ, позволяющая отразить физиологическую перфузию в различных областях мозга, обладает рядом достоинств, однако ее применение у детей пока ограничено. КТ, КТ-ангиография (КТА) и перфузионная КТ являются методами, позволяющими выявить анатомические особенности и оценить адекватность мозгового кровотока у данной группы пациентов. Однако наличие лучевой нагрузки является нежелательным при обследовании детей, а внутривенное введение контраста имеет ряд противопоказаний и количественно ограничено. КТ является чувствительным методом диагностики ГИ и ИИ, однако ранние (менее шести часов от начала НМК) патологические изменения зачастую выявить затруднительно. При ТВС также используется КТ, но предпочтительными методами все же являются МРТ и МРВ.

Чувствительность и специфичность результатов КТ не были основательно доказаны в отношении детей, но мнение экспертов склоняется в пользу применения данного метода в педиатрической практике.

В частности, у новорожденных за счет высокого гематокрита можно выявить нейровизуализационые признаки, имитирующие сосудистый тромбоз.

Разрешающая способность КТА достаточно высока, однако оценка дистальных отделов церебральных артерий менее достоверна, чем при проведении ЦА. Кроме того, лучевая нагрузка при проведении КТА выше, чем при стандартном КТ-исследовании.

Анализируя данные большого числа трайлов, касающихся оценки эффективности и безопасности (относительно лучевой нагрузки, инвазивности и наличия противопоказаний) нейровизуализационных методов у разного контингента больных, можно сделать вывод о целесообразности широкого применения КТ у детей. Кроме того, выбор метода исследования у детей с цереброваскулярной патологией должен проводиться с учетом основных клинических задач и возрастных особенностей. Использование КТА или КТ-перфузии рекомендовано при подозрении на поражение сосудов, однако, по мнению ряда авторов, для снижения степени лучевой нагрузки предпочтительной является МРТ – один из универсальных

Det_ins.qxd 18.12.2008 18:28 Page 23

и наиболее чувствительных методов нейровизуализации. С ее помощью можно определить ишемическое поражение на протяжении нескольких часов после его начала. Использование методик контрастирования в течение небольшого промежутка времени позволяет с высокой точностью определить состоятельность коллатерального кровотока и область поражения при сосудистых катастрофах. Многие варианты МРТ являются эффективными для диагностики паренхиматозных, субарахноидальных и внутрижелудочковых кровоизлияний. Так, МР-перфузия позволяет количественно оценить объем мозгового кровотока за единицу времени при помощи гадолиний-содержащего контраста.

Специфичность и высокая чувствительность МРА и МРВ связаны с избирательной фиксацией сосудистого сигнала и учетом направления кровотока. Анатомические и гемодинамические особенности цервико-церебральных сосудов у детей (гладкость стенок, высокие скорости кровотока) способствуют получению высококачественных результатов МРА.

Количественное определение метаболитов головного мозга стало возможным благодаря внедрению метода МР-спектроскопии, при помощи которого можно объективизировать гипоксически-ишемические изменения. В частности, этот метод специфичен в отношении определения концентрации лактата, отражающего интенсификацию анаэробных процессов при церебральной ишемии, в тканях мозга.

Длительность проведения большинства МРТ-методов (15-35 минут), безусловно, требует седации для данного возрастного контингента. При проведении МРТ у новорожденных ее длительность должна быть минимальной (до получения результатов, адекватных поставленной клинической задаче).

По мнению большинства экспертов, МРТ имеет все основания для предпочтения при диагностике НМК у новорожденных и детей раннего возраста. Ее эффективность в отношении выявления анатомических дефектов и изменений паренхимы мозга (Т1-, Т2-взвешенные изображения), интрацеребральных геморрагий (Т2-взвешенное изображение), возможности контрастирования (идентификация зоны воспаления и нарушения целостности гематоэнцефалического барьера) доказывает ее высокую диагностическую ценность.

Определение коэффициента диффузии помогает с высокой точностью выявлять области ранней ишемии, однако повторное проведение МРТ (через 24 часа) может помочь идентифицировать поражения, которые не были видны первоначально.

Использование МР-совместимых кювезов у новорожденных, по мнению экспертов, может смягчить неблагоприятные эффекты проводимого обследования.

Экстракраниальные МРА или МРВ хорошо зарекомендовали себя при диагностике нарушений целостности церебральных сосудов, определении их анатомических особенностей и объективизации аномалий. Проведение КТА, по некоторым данным, может устранить потребность в ЦА. Сравнение диффузионно-перфузионных соотношений помогает дифференцировать зоны образования инфаркта и пенумбры. Обследование при помощи МР-спектроскопии также может внести вклад в идентификацию зоны инфаркта мозга.

ЦА является инвазивным, но, безусловно, объективным методом нейровизуализации, особенно при выявлении сосудистых аномалий и аневризм. Использование внутривенной анестезии облегчает проведение данного исследования. Однако небольшой опыт применения ЦА в педиатрической практике, возможность тяжелых осложнений (перфорация сосудов, тромбозы, аллергические реакции немедленного типа при введении контраста или проведении анестезии) ставят под сомнение широкое использование этого метода у данного контингента больных.

В отдельных случаях проведение ЦА у детей является обоснованным, а соотношение риск/польза смещается в пользу последнего. В частности, при синдроме мойа-мойа проведение ЦА позволяет более точно определить анатомические особенности церебральных сосудов (например, качественно визуализировать каротидный бассейн) при планировании оперативного вмешательства, а в послеоперационном периоде – оценить эффективность лечения. Подобные задачи выполнимы и при помощи перфузионных методов (КТ- или МР-перфузии), однако широкомасштабных исследований о целесообразности и эффективности их применения у детей не проводилось.

В течение первого года жизни вероятность проведения ЦА велик (из-за небольшого диаметра церебральных сосудов), поэтому решение о ее выполнении у детей данной возрастной категории должно быть тщательно взвешенным.

Обобщение рекомендаций по ведению ИИ у детей

Алгоритм ведения ИИ у детей должен включать эффективную терапию, направленную на минимализацию неврологического дефицита в остром периоде, и долговременные мероприятия для предотвращения повторных НМК.

Ограниченность изучения механизмов развития ИИ и ТВС у детей, противоречивость данных о роли фибринолитических систем и нарушений их функционирования в патогенезе церебральной ишемии препятствуют рациональному выбору лечения. Таким образом, в клинической практике представления о ведении НМК у детей основываются на немногочисленных исследованиях, поэтому часто проецируются алгоритмы терапии взрослых (табл. 1, 2).

Дополнительные рекомендации по лечению ИИ у детей

Данное дополнение является попыткой оценить другие лечебные мероприятия, часто использующиеся в терапии НМК у детей. Так, согласно анализу литературных источников, убедительных данных об эффективности гипербарической оксигенации (ГО) у пациентов с ИИ в настоящее время нет. Исключение составляют тяжелые гипоксические состояния, связанные с декомпрессией (кессонная болезнь), и воздушная эмболия после кардиохирургического вмешательства.

По мнению большинства ученых, купирование судорожного синдрома является необходимым для детей с ИИ. Однако есть единичные наблюдения, показывающие целесообразность назначения больным данной

Det_ins.qxd 18.12.2008 18:28 Page 24

Таблица 1. Протокол инфузионного введения и коррекции дозы гепарина

Стадия	АЧТВ, с	Доза, ед./кг	Длитель-ность, мин	Скорость изменения, %	Повтор АЧТВ, ч
I. Нагрузочная доза*		75 в/в в течение 10 мин			
II. Начальная поддерживающая доза					
Дети до 1 года		28/ч			
Дети старше 1 года		20/ч			
III. Регуляция	< 50	50	0	10	4
	50-59	0	0	10	4
	60-85	0	0	0	24
	6-95	0	0	-10	4
	96-120	0	30	-10	4
	> 120	0	60	-15	4
IV. Контроль АЧТВ через 4 ч после нагрузки гепарином и через 4 часа после каждого изменения скорости инфузии					
V. Если АЧТВ в пределах терапевтического диапазона, рекомендуется ОАК и ежедневное определение АЧТВ					

Примечания: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время. ОАК – общий анализ крови.
* – в некоторых случаях этот этап пропускается. Доза гепарина поддерживает АЧТВ в пределах 60-85 секунд с учетом, что это отражает уровень антифактора Ха от 0,35 до 0,70.

категории противоэпилептических препаратов при отсутствии клинических или электроэнцефалографических (ЭЭГ) признаков эпилептической активности. Необходимо помнить и о строгом контроле уровня глюкозы в крови, своевременно проводить лечение анемии и дегидратации. Ряд экспериментальных данных указывает на то, что повышение температуры тела может усугублять очаговые ишемические изменения в головном мозге. Противоречивость мнений экспертов относительно нейропротекторного действия гипотермии при НМК требует дальнейшего изучения эффективности данного метода при сосудистых заболеваниях головного мозга.

Лечебные мероприятия, улучшающие состояние детей с ИИ

Класс I

1. При лечении острых НМК у детей необходимо контролировать уровень глюкозы в крови, при необходимости проводить адекватную оксигенацию, лечение артериальной гипертензии и гипертермии (класс I, уровень доказательности С).

Класс II

1. Терапия дегидратации и анемии позволяет существенно улучшить исход ИИ (класс IIа, уровень доказательности С).

Таблица 2. Протокол использования НМГ у детей

Препараты	Начальная терапевтическая доза	Начальная профилактическая доза
Ревипарин (ед./кг/12 ч)		
< 5 кг	150	50
> 5 кг	100	30
Эноксапарин (возраст, мес, мг/кг/12 ч)		
< 2 мес	1,5	0,75
> 2 мес	1,0	0,5
Дальтепарин (ед./кг/24 ч)	129 ± 43	92 ± 52
Тинзапарин (возраст, мес, ед./кг)		
0-2 мес		275
2-12 мес		250
1-5 лет		240
5-10 лет		200
10-16 лет		275

Класс III

1. Использование ГО при отсутствии гипоксии является нецелесообразным (класс III, уровень доказательности С).
2. У детей с ИИ целесообразно назначение противоэпилептических препаратов только при наличии клинических и ЭЭГ-данных (класс III, уровень доказательности С).
3. При отсутствии дополнительных данных, подтверждающих безопасность применения гипотермии у детей с НМК, она может быть использована только в рамках клинических испытаний (класс III, уровень доказательности С).

Вторичная профилактика ИИ у детей

В случаях остро развивающегося гиперкоагуляционного состояния применение низкомолекулярного гепарина (НМГ) является более предпочтительным в сравнении с нефракционированным гепарином (НФГ). С другой стороны, в ситуациях, когда есть необходимость быстрого смещения про- и антикоагулянтного баланса и нивелирования противосвертывающего действия, НМГ выявляет более контролируемые эффекты. Протокол регулирования терапии НМГ представлен в таблице 2.

Существует кратковременные курсы терапии антикоагулянтами (НМГ или НФГ) у детей в остром периоде ИИ. Она обосновывается тем, что у детей редки случаи атеротромботических инсультов, чаще НМК развивается вследствие васкулопатии, расслоения цервикоцеребральных артерий, невыявленной кардиологической патологии, коагулопатий.

Как НМГ, так и НФГ обычно используются кратковременно. Длительная антикоагулянтная терапия включает варфарин, а при необходимости возможно назначение НМГ (через подкожный катетер).

Результаты последнего исследования безопасности применения НМГ у детей в острой стадии ИИ и при ТВС были обнадеживающими. НМГ вводили детям подкожно в дозе 1 мг/кг каждые 12 часов (новорожденным – 1,5 мг/кг каждые 12 часов) с контролем антифактора Ха.

Det_ins.qxd 18.12.2008 18:28 Page 25

Рекомендации по применению НМГ у детей с НМК

Класс I

1. Назначение НМГ целесообразно для долговременной терапии у детей с существенным риском кардиоэмболии, ТВС и состояний, сопровождающихся гиперкоагуляцией (класс I, уровень доказательности С).

Класс II

1. Назначение и регулирование терапии НМГ необходимо проводить согласно соответствующему протоколу (табл. 2) (класс IIа, уровень доказательности С).
2. НФГ или НМГ назначается в течение одной недели после ИИ с последующей оценкой возможных причин НМК (класс IIb, уровень доказательности С).

Рекомендации по использованию варфарина у детей с ИИ

Большинство экспертов рекомендуют варфарин при длительной противосвертывающей терапии, оказывающий антикоагулянтный эффект в течение 36-72 часов после его введения. Альтернативой в данном случае может быть НМГ. Однако у детей, находящихся на грудном вскармливании, точное дозирование варфарина затруднительно в связи с наличием небольшой концентрации витамина К в грудном молоке.

Сравнительное исследование, оценивающее эффективность варфарина и аспирина у взрослых с атеротромботическим инсультом, не выявило значимого различия в положительных эффектах, за исключением профилактики кардиогенной эмболии. Информация относительно эффективности или оптимального дозирования варфарина для лечения ТВС или ИИ у детей ограничена. Большинство рекомендаций для данной группы больных базируется на аналогичных исследования у взрослых, а также на результатах изучения системных тромбозов у детей.

Таблица 3. Протокол использования варфарина у детей*

Стадия	МНО	Назначение
День 1-й	1,0-1,3	0,2 мг/кг перорально
День 2-4-й	1,1-1,3	Повтор нагрузочной дозы в первый день
	1,4-1,9	50% от нагрузочной дозы в первый день
	2,0-3,0	50% от нагрузочной дозы в первый день
	3,1-3,5	25% от нагрузочной дозы в первый день
	> 3,5	Поддерживающая доза < 3,5 МНО, затем повторная терапия согласно рекомендациям
Поддерживающая терапия	1,1-1,4	Повышение дозы на 20%
	1,4-1,9	Увеличение дозы на 10%
	2,0-3,0	Без изменения дозы
	3,1-3,5	Снижение дозы на 10%
	> 3,5	Поддерживающая доза < 3,5 МНО. Начало терапии с уменьшением на 20% от последней дозы

Примечания: МНО – международное нормализованное отношение;
* – протокол разработан для поддержания МНО в пределах 2-3 для варфарина.

Исследователи данной проблемы представили данные относительно безопасности использования варфарина у детей с церебральным тромбозом и тромбозом другой локализации. Риск развития геморрагических осложнений у детей, получающих варфарин после оперативного вмешательства на клапанном аппарате сердца, составил < 3,2%.

У больных с артеротромботическим ИИ, получающих варфарин, риск развития геморрагических осложнений установлен не был. Однако при долговременном использовании возможно развитие деминерализации костной ткани.

Класс II

1. Применение варфарина целесообразно для долговременной антикоагулянтной терапии у детей с высоким риском кардиоэмболии, РЦЦА, ТВС и состояний, сопровождающихся повышением свертываемости (класс IIа, уровень доказательности С).
2. При инициации и регулировании терапии варфарином у детей с ИИ целесообразно использовать соответствующий протокол (табл. 3) (класс IIа, уровень доказательности С).

Рекомендации по использованию аспирина у детей с ИИ

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) часто используется у детей для вторичной профилактики ИИ или ТИА. По некоторым данным, у взрослых применение аспирина снижает риск повторного НМК на 25% (эквивалентно эффекту варфарина).

Существуют данные о возможности назначения аспирина детям с ИИ, но профиль безопасности и оптимальная доза до конца не определены. Так, наблюдение 49 детей с ИИ, получавших аспирин в дозе 2-5 мг/кг/день (в течение 36 месяцев), не выявило осложнений. Обобщая ряд исследований о безопасности и эффективности применения аспирина у детей с атеротромботическим инсультом и ТИА, можно сделать вывод о недостаточности достоверных данных для обоснования единой терапевтической схемы применительно к данной категории пациентов.

Чаще всего аспирин назначался в дозе 3-5 мг/кг/день либо 1-3 мг/кг (при нежелательных реакциях желудочно-кишечного тракта, длительных носовых кровотечениях) в течение 3-5 лет. Более пролонгированная терапия назначается при усугублении основного фактора риска НМК – прогрессировании стеноза магистрального сосуда, наличии врожденного порока сердца, увеличении объема ишемического поражения.

Терапия аспирином может оказывать ряд нежелательных эффектов, в частности усугублять течение бронхиальной астмы, увеличивать риск развития синдрома Рейе после вирусных заболеваний (ветряная оспа, грипп).

В случае непереносимости аспирина детям с НМК назначали клопидогрель в дозе 4 мг/кг/день. Однако комбинация аспирина и клопидогреля, как показало недавнее исследование, может приводить к геморрагическим осложнениям у детей (в описанных случаях – к субдуральной геморрагии).

Det_ins.qxd 18.12.2008 18:28 Page 26

Класс II

1. Аспирин может применяться для вторичной профилактики ИИ за исключением НМК при СКА, низкого риска эмболии или незначительной гиперкоагуляции (класс IIa, уровень доказательности C).
2. Аспирин назначают в дозе 3-5 мг/кг/день с целью профилактики НМК у детей (класс IIa, уровень доказательности C). При наличии побочных эффектов рекомендовано сокращение дозы аспирина до 1-3 мг/кг (класс IIb, уровень доказательности C).
3. Детей, принимающих аспирин для профилактики ИИ, целесообразно прививать от ветряной оспы и гриппа для предупреждения возникновения синдрома Рейе (класс IIa, уровень доказательности C). При ветряной оспе или гриппе следует отменить аспирин (класс IIa, уровень доказательности C).

Рекомендации по применению тромболитической терапии у детей с ИИ

Ограниченность и противоречивость данных об использовании тромболитической терапии (в частности, тканевого активатора плазминогена [tPA]) у детей должны инициировать масштабные клинические испытания.

Тромболитическая терапия при венозной окклюзии обычно требует более высокой дозы лекарственного препарата и большей длительности лечебного воздействия, чем при артериальной. У детей с множественным тромбозом применение tPA способствует быстрому тромболизису, но может иметь большое число осложнений (из-за его отсроченного действия). Сроки введения tPA основываются на разработках, успешно применяемых у взрослых – внутривенно в течение трех часов или внутриартериально в течение шести часов после начала инсульта.

Класс II

1. Тромболитическую терапию tPA можно использовать в отдельных случаях у детей с ТВС (класс IIb, уровень доказательности C).

Класс III

1. На данный момент отсутствуют достоверные данные об эффективности и безопасности тромболитической терапии tPA, поэтому его назначение не рекомендуется детям с ИИ (кроме приема в рамках клинических исследований) (класс III, уровень доказательности C). Однако единого мнения о целесообразности использования tPA у подростков, как и о возможности терапии с использованием критериев для взрослых, в настоящий момент нет.

Обзор подготовила Евгения Соловьева.
С полным текстом рекомендаций можно ознакомиться на сайте http://stroke.ahajournals.org

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

Патентованные генерические препараты при сердечно-сосудистых заболеваниях

Результаты большого метаанализа и систематического обзора по оценке эффективности различных групп генерических препаратов, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях, были представлены 2 декабря 2008 г. (Бостон, Массачусетс). Причиной для проведения исследования послужило то, что многие врачи и пациенты сомневаются в эффективности генерических препаратов, ссылаясь на то, что их качество не всегда соответствует основным стандартам и требованиям к созданию препаратов. Зачастую в развитых странах пациенты не видят разницы между терминами «генерический продукт» и «генерический препарат», хотя это совершенно разные понятия. Многие врачи ссылаются на то, что генерические препараты недостаточно хорошо исследуются в Федеральном управлении по контролю над качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA). Однако это не совсем правильно, так как генерические препараты в обязательном порядке проверяются на биоэквивалентность. Биоэквивалентность и клиническая эквивалентность не являются тождественными понятиями, однако компании, занимающиеся производством лекарственных препаратов, не спешат снять вопросы о различиях между этими терминами, в данной области не проводится исследований. Однако в современных условиях многие пациенты нуждаются в более дешевых фармацевтических продуктах, поэтому вопрос о безопасности и эффективности генерических средств стал более актуальным. Доктор Aaron S. Kesselheim надеется, что его обнаружения помогут убедить врачей и пациентов, что непатентованные средства не отличаются от препаратов с зарегистрированными патентованными названиями.

A. Kesselheim et al. изучили публикации с 1984 до 2008 г. и отобрали 38 контролируемых рандомизированных исследований, в которых сравнивается девять классов генерических и зарегистрированных патентованных сердечно-сосудистых препаратов: β-блокаторов, диуретиков, блокаторов кальциевых каналов, антитромбоцитарных средств, статинов, иАПФ, α-блокаторов, антиаритмических препаратов. Ученые обнаружили, что клиническая эквивалентность была продемонстрирована в большинстве исследований относительно всех основных сердечно-сосудистых средств, включая так называемые препараты узкого терапевтического профиля, такие как антиаритмические средства и варфарин.

Авторы исследования сообщают, что генерические препараты существуют на рынке на протяжении уже нескольких десятилетий, при этом нет достоверных сведений о низкой эффективности генерических препаратов, влияющих на кардиоваскулярную систему. Таким образом, можно говорить, что биоэквивалентность для генерических средств означает клиническую эквивалентность. Врачи должны понять, что использование непатентованных средств может оказать реальное влияние на выживание пациента и его качество жизни. Генерические препараты за меньшую стоимость могут включаться в схемы лечения, что в свою очередь приводит к большей приверженности больного к терапии. Лечение не может быть качественным, если пациенты не принимают препараты из-за их высокой стоимости, экономической ситуации, отсутствия страховки или по другим немедицинским причинам.

http://www.theheart.org

Depresia.qxd 18.12.2008 18:28 Page 27

Депрессия и ишемическая болезнь сердца

Рекомендации по скринингу, профилактике и лечению Комитета по профилактике Американской ассоциации сердца, Комитета клинической кардиологии, Комитета эпидемиологии и профилактики, Междисциплинарного совета по повышению качества медицинской помощи

Результаты научных исследований

Более 40 лет назад было проведено свыше 60 перспективных исследований, в которых изучали связь между наличием депрессии и прогнозами у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). С момента выхода первого крупного обзора статей, опубликованного в конце 90-х гг., вышло более 100 описательных работ в этой области, оценивающих связь депрессии с заболеваемостью и смертностью от патологии сердечно-сосудистой системы (ССС).

Несмотря на различия в примерах, длительность исследований, оценивание депрессии и депрессивных симптомов, эти работы продемонстрировали относительно устойчивые результаты. Таким образом, установлено, что депрессия встречается в 3 раза чаще у пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда (ИМ). Согласно руководству по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-IV), проведенные в стационаре исследования показывают, что 15-20% пациентов с ИМ имеют все критерии, характерные для депрессий. Распространенность депрессии указывает на то, что это состояние чаще встречается у женщин и лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, поэтому молодые женщины, перенесшие ИМ, особенно подвержены депрессии. Результаты оценки пациентов, госпитализированных с диагнозом нестабильной стенокардии для ангиопластики или клапанной хирургии, схожи с результатами у пациентов с ИМ.

Недостаточно изучены данные о распространенности депрессии у амбулаторных пациентов, однако доступные исследования свидетельствуют о том, что депрессия значительно чаще встречается у лиц с заболеваниями ССС.

Эти результаты основываются на данных National Health Interview Survey (NHIS) (30 801 взрослый участник), в котором было выявлено 9,3% случаев депрессии у пациентов с заболеваниями ССС и 4,8% – у пациентов без них. Симптомы депрессии были выявлены у 7,9-17% с другими хроническими заболеваниями. В исследованиях показано, что наличие депрессии и хронических заболеваний непосредственно влияет на количество амбулаторных визитов, вызовов неотложной помощи и показатель койко-дней. Депрессия ассоциируется с ухудшением прогноза у пациентов с заболеваниями ССС. Фактически, в большинстве исследований, направленных на изучение взаимосвязи между возрастанием тяжести депрессии и наличием патологии ССС, установлено, что чем сильнее депрессия, тем ранее и тяжелее будут проявляться симптомы ИБС.

Существует мнение, что депрессия увеличивает риск сердечных осложнений, как минимум, в два раза в течение года после перенесенного ИМ.

Оба механизма – биологический и поведенческий – были предложены для объяснения связи между депрессией и ИБС. По сравнению с лицами, не страдающими депрессией, пациенты с этим диагнозом часто имеют более высокие уровни маркеров атеросклероза и других заболеваний ССС. Некоторые исследования больных с депрессией и заболеванием коронарных артерий показали ухудшение сердечного ритма, повышение уровня С-реактивного протеина, интерлейкина-6 и фибриногена.

Депрессия может коррелировать с другими психическими состояниями (тревожными расстройствами), которые связаны с патологиями сердца. Некоторые поведенческие и психические особенности пациента могут также способствовать развитию и прогрессированию ИБС. В эти понятия входят: диета, применение лекарственных средств, табакокурение, а также социальная изоляция и хронический стресс. Хотя конкретные поведенческие и биологические процессы остаются неясными, их альтерация ассоциируется с депрессивными симптомами, что в дальнейшем повышает риск развития патологии сердца. Также имеются сведения, что наличие депрессии снижает качество реабилитации после перенесенных заболеваний ССС.

Так или иначе, депрессия затрагивает ССС и требует серьезного лечения.

Оценка и симптомы депрессии

Существует несколько видов опросников для выявления депрессий. Опросник здоровья пациента PHQ-2 содержит два вопроса, позволяющие выявить пациентов с депрессией. Если пациент дает на один или два

Depresia.qxd 18.12.2008 18:28 Page 28

вопроса положительный ответ, то ему рекомендовано пройти следующие девять в опроснике PHQ.

Опросник здоровья пациента PHQ-9 представляет собой краткий опросник для выявления депрессии. Большинство пациентов могут свободно заполнить его за 5 минут или менее. Анкета позволяет установить предварительный диагноз, назначить лечение и проводить мониторинг таких пациентов.

Доказано, что PHQ-9 может широко использоваться у пациентов с ИБС и рекомендуется на начальных стадиях заболевания. Пациент с высоким количеством баллов должен разобрать вопросы анкеты с доктором или медсестрой. Эти тесты могут быть полезными на ранних этапах депрессии. В современной науке используют разработанную МакАртур программу о депрессии и первичной медицинской помощи (Initiative on Depression and Primary Care), которая предусматривает эмпирические методы распознавания и лечения депрессивных состояний, также является руководством для кардиологов. Однако пациентов, которые набирают 10 баллов и более из PHQ-9, следует направлять к узкопрофильным специалистам для подбора адекватного лечения. В таких случаях больных необходимо обследовать на предмет других психических расстройств, например тревожных состояний, поскольку это также может приводить к ИБС.

При лечении ИБС кардиологам необходимо учитывать наличие депрессии. Установлено, что лишь некоторые кардиологи сообщают о наличии и лечении депрессивных состояний у пациентов и не все лица, у которых выявлено это расстройство, подлежат лечению. Некоторые доктора неохотно лечат депрессию, так как считают, что это состояние – вполне нормальная реакция на стресс у пациентов, перенесших ИМ, которая пройдет сама по себе при стабилизации общего состояния. Однако депрессия может начаться как до ИМ, так и после.

Хотя в настоящее время не существует прямых доказательств того, что скрининговые исследования на наличие депрессии и последующее ее лечение приводят к улучшению состояния пациентов с ИБС, доказано, что это расстройство имеет прямую связь с увеличением смертности и заболеваемости, снижением качества реабилитации после перенесенных сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшением качества жизни. Таким образом, очень важно оценить наличие и тяжесть депрессии у пациентов с ИБС, чтобы выявить проблему и вовремя начать лечение.

Лечение депрессии

Лечение депрессии заключается в проведении терапии антидепрессантами, когнитивной поведенческой терапии, сердечной реабилитации, а также в использовании физической активности, такой как аэробные нагрузки.

Антидепрессанты

Хотя использование антидепрессантов связано с увеличением возможных сердечно-сосудистых патологий, в 69 рандомизированных исследованиях показано, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), такие как серталин и циталопрам, безопасны для пациентов с ИБС и эффективны при умеренных, сильных и периодических депрессиях. Согласно результатам нерандомизированных исследований пациентов с ИБС в восстановительном периоде (ENRICHD), у больных, применявших СИОЗС, независимо от получения когнитивной поведенческой терапии и соответствующего ухода, летальность или повторные ИМ оказались на 42% меньше, чем у пациентов без антидепрессантной терапии на фоне депрессии.

Применение СИОЗС после ИМ является безопасным, относительно недорогим и может быть эффективным при постинфарктных депрессиях. Лечение не только улучшает настроение и качество жизни. Как показывают исследования, депрессия оказывает влияние на согласие пациента применять терапию и лечение депрессивных симптомов может улучшить позицию в отношении терапии пациентов после ИМ. Серталин и циталопрам – это антидепрессанты первого выбора для пациентов с ИБС. Больные с повторными депрессиями, которые ранее применяли другие антидепрессанты, могут продолжать лечение, если оно не имеет противопоказаний.

К примеру, трициклические антидепрессанты и ингибиторы моноаминоксидазы имеют противопоказания для применения у пациентов с заболеваниями сердца вследствие наличия у них кардиотоксического побочного действия.

В начале лечения пациенты должны находиться под наблюдением в течение первых двух месяцев для контроля суицидального риска и риска медикаментозных осложнений. Приблизительно 15-25% больных прекращают применение антидепрессантов в течение первых шести месяцев лечения вследствие отсутствия эффекта или наличия побочных действий. Поэтому взаимодействия между препаратами и их побочные действия должны быть подвержены строгому мониторингу.

Опросник здоровья пациента (PHQ-2)

Отмечались ли у вас за последние две недели следующие ощущения:

1. Снижение интереса и удовольствия к привычным для вас событиям и действиям.
2. Чувство опустошенности, безнадежности, ухудшение настроения.

Если пациент отвечает «Да» хотя бы на один вопрос, следует провести тестирования по вопроснику PHQ-9 для установления точного диагноза.

Опросник здоровья пациента (PHQ-9)

Как часто за последние две недели у вас возникали следующие ощущения:

1. Снижение интереса и удовольствия к привычным для вас событиям и действиям.
2. Чувство опустошенности, безнадежности, ухудшение настроения.
3. Проблемы со сном. Бессонница или пересыпание.
4. Снижение или повышение аппетита.
5. Недовольство собой.
6. Невозможность сконцентрироваться.
7. Чувство усталости, недостаток энергии.
8. Заторможенность в движении и разговоре, которую заметили другие люди.
9. Мысли о смерти или о причинении себе боли.

Оценивание ответов: нет – 0, несколько дней – 1, более половины дней – 2, почти каждый день – 3.

Depresia.qxd 18.12.2008 18:28 Page 29

Когнитивная поведенческая терапия

Когнитивная поведенческая терапия может с успехом применяться у больных с ИБС и быть альтернативой для пациентов, которым противопоказаны антидепрессанты, или для тех, кто лучше реагирует на немедикаментозные методы лечения. Более того, пациенты со средней и тяжелой степенью депрессии лучше отвечают на применение комбинации медикаментозной и психотерапии, чем на применение только одного вида лечения. Консультация квалифицированного психиатра также является необходимым моментом в терапии. В ходе исследований пациентов с ИБС в восстановительном периоде (ENRICHD) после 12-16 сеансов психотерапии была отмечена ремиссия. В клинической практике частота и продолжительность терапии подбирается индивидуально для каждого пациента.

Физическая активность. Упражнения

Аэробные упражнения и сердечная реабилитация способствуют снижению депрессивного статуса. Также депрессия может быть препятствием для кардиологической реабилитации и программ физических нагрузок. Кардиолог может помочь пациенту, разъяснив, что для улучшения результата он должен заручиться помощью супруга/супруги, семьи или партнера. Программа физических нагрузок должна быть разработана индивидуально для каждого пациента, руководствуясь уровнем его физического и психического здоровья. Согласно руководству по депрессии, применение фармакологических средств является также эффективным, как и применение психотерапевтических методик, а совмещение этих типов лечения значительно снижает риск развития рецидивов депрессии. Нет доказательств того, что лечение депрессий имеет разную эффективность у больных с другими патологиями. На сегодняшний день нет прямых доказательств того, что лечение депрессии улучшает работу сердца, пациенты могут быть подвержены высокому риску ИБС, даже если они проходят антидепрессивную терапию. Имеются данные о том, что не отвечающие на лечение больные более подвержены сердечно-сосудистым заболеваниям. Адекватная кардиологическая помощь может значительно снизить этот риск. Пациенты с депрессией могут также требовать дополнительного врачебного наблюдения для точного соблюдения режима лечения и коррекции образа жизни (если в этом есть необходимость).

Выводы

В целом, высокая распространенность депрессии у больных с ИБС требует повышения скрининговой активности и улучшения информированности относительно этого вопроса.

В частности, рекомендуются следующие мероприятия:

1. Регулярный скрининг пациентов с ИБС на наличие депрессии на различных уровнях медицинской помощи: в амбулаторных, стационарных условиях, а также в различных реабилитационных центрах. Для выявления и лечения данного растройства необходимо использовать все возможности, поскольку это может непосредственно улучшить качество жизни больного.

2. При установлении диагноза депрессии пациент должен быть осмотрен квалифицированным специалистом.

3. Пациенты с ИБС, которым проводится антидепрессивная терапия, должны тщательно обследоваться на предмет влияния терапии как на психическое, так и на физическое состояние здоровья. Мониторинг психического здоровья больного включает назначение антидепрессанта, подбор индивидуальной дозы и тщательное наблюдение, особенно на начальных этапах лечения. Мониторинг физического здоровья пациента включает более частые визиты к кардиологу, а также регулярные исследования крови, в частности на влияние медикаментозного лечения.

4. Сотрудничество между врачами различных специальностей очень важно для оказания адекватной и качественной помощи пациенту с сочетанной психосоматической патологией.

Обзор подготовила Ольга Денисюк.
С полным текстом рекомендаций
можно ознакомиться на сайте http://www.ahajournals.org

•дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест•

Пульсовое давление – точный предиктор неблагоприятных исходов у женщин с подозрением на сердечно-сосудистые заболевания

Carl Pepine (University of Florida in Gainesville, США) et al. изучили относительный вклад различных компонентов артериального давления в риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в исследовании с участием 857 пациенток. В целом, от сердечно-сосудистых причин умерли 66 женщин, еще у 160 пациентов зафиксированы неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения (нефатальный инфаркт миокарда, госпитализации по поводу сердечной недостаточности и нефатальный инсульт).

После коррекции полученных данных с учетом значимых параметров, таких как возраст, курение, сахарный диабет, пульсовое давление оставалось независимым предиктором смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (в обоих случаях относительный риск – 1,18). Повышение пульсового давления на каждые 10 мм рт. ст. ассоциировалось с избыточным риском смерти, равным 18%.

www.nature.com

Rukovodstvo.qxd 18.12.2008 18:28 Page 30

Руководство по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии Европейского общества кардиологов (2008)

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз глубоких вен (ТГВ) являются разновидностями венозной тромбоэмболии. Их возникновению способствуют одинаковые предрасполагающие факторы. Часто ТЭЛА является последствием ТГВ. У пациентов с ТЭЛА при дообследовании в 70% случаев в нижних конечностях обнаруживается ТГВ и, наоборот, при проксимальном ТГВ в 50% случаев при сканировании легких отмечалась ТЭЛА, которая протекала бессимптомно.

В последнее время эпидемиология венозной тромбоэмболии была пересмотрена. Несмотря на то что и ТЭЛА, и ТГВ являются проявлениями одного и того же заболевания, они имеют ряд отличий. Риск развития смерти от первичной или повторной ТЭЛА выше, чем при ТГВ. Согласно результатам последних когортных исследований, уровень летальности в связи с ТЭЛА составляет 7-11%.

Предрасполагающие факторы

Хотя ТЭЛА может возникнуть у пациентов без каких-либо видимых причин, но все же один фактор риска и более обычно определяются (вторичная ТЭЛА). Доля пациентов с идиопатическими ТЭЛА составляет приблизительно 20%.

Венозная тромбоэмболия в настоящее время расценивается как результат воздействия внешних и внутренних причин (факторов). Первые, связанные с пациентом предрасполагающие факторы, – обычно постоянны, тогда как вторые, связанные с внутренними механизмами урегулирования, – временные.

К предрасполагающим факторам риска, которые связаны с пациентом, относятся: возраст, наличие предшествующих венозных тромбоэмболий в анамнезе, активная стадия рака, парезы конечностей, заболевания, требующие постельного режима (сердечная или дыхательная недостаточность), врожденная или приобретенная тромбофилия, заместительная гормональная терапия или прием пероральных контрацептивов.

Заболеваемость венозной тромбоэмболией увеличивается с возрастом (идиопатическая и вторичная). Средний возраст пациентов, у которых развилась ТЭЛА, составляет 62 года; 65% пациентов – в возрасте 60 лет и старше. Уровень заболеваемости ТЭЛА в 8 раз выше у пациентов старше 80 лет, чем у возрастной группы младше 50 лет. Выявление и оценка значимости предрасполагающих факторов могут быть полезными в диагностике и первичной профилактике. Согласно данным последнего исследования (которое было проведено в 358 госпиталях в 32 странах), только у 58,5 и 39,5% пациентов с риском развития венозной тромбоэмболии вследствие терапевтических или хирургических причин соответственно проводилась адекватная профилактика.

Недавно была определена связь между идиопатической ТЭЛА и сердечно-сосудистыми заболеваниями (инфаркт миокарда [ИМ] и инсульт).

Этиопатогенез

Со времени проведения первых исследований данные об этиопатогенезе венозной тромбоэмболии несколько изменились. ТГВ возникает реже в отделениях общей хирургии, чем ортопедии. Риск развития венозной тромбоэмболии в течение первых двух недель после оперативного вмешательства высокий и остается таким на протяжении 2-3 месяцев. Профилактическое назначение антитромботических препаратов значительно снижает риск развития предоперационной венозной тромбоэмболии. Чем продолжительней проведение антитромботической терапии, тем ниже вероятность развития данной патологии.

У большинства пациентов с симптоматическим течением ТГВ присутствуют проксимальные тромбы. В 40-50% случаев такое состояние осложняется развитием ТЭЛА (зачастую без каких-либо клинических проявлений). Бессимптомное течение ТЭЛА часто встречается в постоперационном периоде, особенно при бессимптомном течении ТГВ у пациентов, которым не проводилась профилактика.

ТЭЛА возникает через 3-7 дней после начала развития ТГВ и в 10% случаев заканчивается летальным исходом уже через один час после появления первых симптомов. В большинстве летальных случаев диагноз остается невыясненным. В 5-10% случаев одновременно с ТЭЛА развивается шок и гипотония; в 50% – шок отсутствует, но есть лабораторные показатели нарушения работы правого желудочка (ПЖ), что значительно ухудшает дальнейший прогноз. После устранения ТЭЛА

Rukovodstvo.qxd 18.12.2008 18:28 Page 31

у 2/3 пациентов исчезают дефекты наполнения. 90% пациентов, которым не проводилось лечение, в связи с несвоевременно диагностированной ТЭЛА умирают. У 0,5-5% пациентов после соответствующей терапии была обнаружена хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Частота повторного развития венозной тромбоэмболии не зависит от первичного клинического проявления (ТГВ или ТЭЛА). Она значительно выше у пациентов с идиопатической венозной тромбоэмболией. Риск летальных случаев при ТЭЛА повышается после предыдущего изолированного ТГВ в связи с тенденцией к рецидивам. Без проведения антикоагулянтной терапии у 50% пациентов с симптоматическим течением ТГВ и ТЭЛА тромбоз повторяется через 3 месяца. У пациентов с предшествующими случаями развития венозной тромбоэмболии, которым проводилась антикоагулянтная терапия (в течение 12 месяцев), риск возникновения фатальной ТЭЛА составляет 0,19-0,49 на 100 человеко-лет.

Патофизиология

Гемодинамические нарушения как последствия острой ТЭЛА возникают, когда просвет сосуда заполнен тромбом на 30-50%. Проявления рефлекторной и гуморальной вазоконстрикции у человека менее заметны (явление, доказанное экспериментальным путем).

Эмболия легочной артерии (ЛА), не связанная с тромбом, встречается очень редко, она имеет разные последствия и клинические проявления.

Основными последствиями ТЭЛА являются гемодинамические нарушения. Единичный большой или множественные эмболы повышают давление в сосудах, возрастает постнагрузка на сердце, с которой не справляется ПЖ. Внезапная смерть обычно возникает вследствие электромеханической диссоциации. Также могут развиваться синкопальные состояния или системная гипотония, которые могут привести к шоку и/или смерти вследствие острой правожелудочковой недостаточности. Смещение межжелудочковой перегородки снижает объем сердечного выброса вследствие диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ).

У пациентов, которые перенесли острую эмболию, несмотря на правожелудочковую недостаточность, рецепторы активируют симпатическую систему. Инотропная и хронотропная стимуляция вместе с механизмом Франка-Старлинга повышают давление в ЛА, что способствует восстановлению легочного кровотока, наполнения ЛЖ и объема сердечного выброса. Одновременно с системной вазоконстрикцией эти компенсаторные механизмы стабилизируют кровяное давление. Это очень важно, поскольку низкое давление в аорте влияет на наполнение коронарных сосудов ПЖ и на его функцию. Также следует учитывать, что неподготовленный тонкостенный ПЖ не способен создавать среднее давление в легочном стволе более 40 мм рт. ст.

Вторичная гемодинамическая дестабилизация возникает обычно в первые 24-48 часов вследствие повторной эмболии или ухудшения работы ПЖ. Это может быть вызвано ранними рецидивами, которые часто возникают при недиагностированной или нелеченной венозной тромбоэмболии. Следует учитывать, что при длительном нарушении функции ПЖ хронотропной и инотропной стимуляции может быть недостаточно для поддержания его работы в связи с несоответствием между повышенной потребностью ПЖ в кислороде и сниженным градиентом перфузии коронарных артерий. Оба эти компонента приводят к ишемии и дисфункции ПЖ. Это начало порочного круга, приводящего к летальному исходу. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний может повлиять на эффективность компенсаторных механизмов и на дальнейший прогноз.

Дыхательная недостаточность является следствием гемодинамических нарушений. Некоторые факторы могут привести к гипоксии во время эпизода ТЭЛА. Слабый сердечный выброс способствует десатурации смешанной венозной крови, которая поступает в малый круг кровообращения. Зоны пониженного и повышенного притока в капиллярном русле приводят к перфузионно-вентиляционной диссоциации и гипоксемии. Приблизительно у трети пациентов наличие шунта справа налево через открытое овальное окно (ООО) (вследствие измененного градиента давления между правым и левым предсердием) может вызвать острую гипоксемию, повысить риск развития парадоксальной эмболии и инсульта.

Мелкие и дистальные эмболы могут не влиять на гемодинамику, но вызывать при этом альвеолярное кровотечение, которое приводит к кровохарканью, плевриту и плевральному выпоту, характерным для инфаркта легкого. Его влияние на газообмен умеренное, за исключением пациентов с существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Тяжесть легочной эмболии

Под тяжестью течения ТЭЛА следует понимать соотношение между индивидуальными особенностями пациента и уровнем риска ранней смерти, также следует оценивать анатомическое расположение, форму и распространение внутрилегочного эмбола). В данных руководствах авторы попытались заменить такие термины, как «массивная», «субмассивная» и «немассивная» ТЭЛА на степень риска развития ранней смерти.

В практике используются маркеры риска, которые можно разделить на 3 группы:

1. Клинические маркеры: шок, гипотензия.
2. Маркеры дисфункции ПЖ:
   - по данным ЭхоКГ (дилатация ПЖ, гипокинезия или повышение давления в ПЖ);
   - по данным спиральной КТ (дилатация ПЖ);
   - подъем уровня натрийуретического белка;
   - по данным, полученным при катетеризации правых отделов сердца (повышение давления в правых отделах).
3. Маркеры повреждения миокарда: наличие кардиальных тропонинов Т и I.

Быстрое определение у кровати больного наличия или отсутствия клинических маркеров позволяет классифицировать их как состояние с высоким и невысоким риском развития ТЭЛА. Эту классификацию можно использовать для пациентов с подозрением на развитие ТЭЛА. Она полезна для выбора оптимальной лечебно-диагностической тактики, поскольку ТЭЛА имеет высокий риск летального исхода.

Rukovodstvo.qxd 18.12.2008 18:28 Page 32

У пациентов с низким уровнем риска развития ТЭЛА при наличии маркеров повреждения миокарда или дисфункции ПЖ он становится средним. Диагноз «средний уровень риска» устанавливается, если присутствует один из признаков дисфункции ПЖ или один из признаков повреждения миокарда. Диагноз «низкий уровень риска» верифицируется, если все маркеры дисфункции ПЖ или повреждения миокарда отрицательны (ранняя смертность, связанная с ТЭЛА, составляет менее 1%). Диагноз «высокий уровень риска» устанавливается при наличии клинических маркеров, подтвержденных маркерами дисфункции и повреждения миокарда (риск смерти составляет более 15%).

В данных руководствах под термином «подтвержденная ТЭЛА» подразумевается высокая вероятность развития ТЭЛА, достаточная для назначения специфического лечения. Под термином «исключенная ТЭЛА» подразумевается низкая вероятность развития ТЭЛА, достаточная для отмены специфического лечения, несмотря на предположение о ее наличии. Данные термины не определяют абсолютной уверенности в наличии или отсутствии эмбола в русле ЛА.

Клинические проявления

В 90% случаев подозрения на ТЭЛА возникают при наличии таких симптомов, как диспноэ, боль в грудной клетке, обморочное состояние, которые могут возникать одновременно или изолированно.

Обморочное состояние является редким, но очень важным клиническим проявлением ТЭЛА, так как оно может указывать на снижение гемодинамического резерва. В наиболее тяжелых случаях могут развиваться шок и гипотония. Частым проявлением ТЭЛА является комбинация диспноэ с болью в грудной клетке. Боль возникает вследствие раздражения плевры в связи с наличием дистального эмбола, который вызывает инфаркт легкого, альвеолярное кровотечение и кровохарканье. Внезапное появление диспноэ свидетельствует о наличии центральной ТЭЛА, которая вызывает более явные гемодинамические нарушения, чем при инфаркте легкого. Оно может быть связано с ангинозноподобной болью, которая указывает на ишемию ПЖ. В некоторых случаях диспноэ может прогрессировать несколько недель. У пациентов с существующей сердечной недостаточностью или заболеваниями легких диспноэ может быть единственным симптомом, указывающим на ТЭЛА.

Знание о наличии предрасполагающих факторов очень важно для оценки вероятности развития ТЭЛА, которая возрастает с увеличением их количества. Однако в 30% случаев ТЭЛА возникает без таковых (неспровоцированная или идиопатическая ТЭЛА). Индивидуальные симптомы и признаки практически не используются при постановке диагноза, так как они не являются специфическими и значимыми. Рентгенологически наиболее часто встречающиеся изменения не являются специфическими для ТЭЛА (зона ателектаза, плевральный выпот и односторонний подъем диафрагмы). Однако проведение рентгенографии используется для исключения других причин возникновения диспноэ и боли в грудной клетке. При ТЭЛА часто наблюдается гипоксемия, однако в 20% случаев у пациентов отмечается нормальное парциальное давление кислорода в артериальной крови и нормальный альвеолярно-артериальный кислородный градиент. При остром начале ТЭЛА для диагностических целей проводится электрокардиограмма (ЭКГ). Такие изменения на ЭКГ, как инверсия зубца Т в отведениях V1-V4, структура зубца QR в отведении V1, наличие классического типа S1Q3T3 и полная или неполная блокада правой ножки пучка Гиса свидетельствуют о наличии перегрузки ПЖ и характерны для тяжелого течения ТЭЛА. Хотя эти изменения могут быть обнаружены при перегрузке ПЖ любой этиологии.

Таким образом, клинические признаки и симптомы, данные лабораторных исследований не позволяют подтвердить или опровергнуть диагноз ТЭЛА, но могут усилить подозрение на ее наличии (табл. 1).

Оценка клинической вероятности

В последние годы было разработано несколько шкал прогнозирования. Наиболее часто используется Канадская шкала, созданная Веллсом. В ней используются три степени вероятности (низкая, средняя и высокая) и схема двух категорий (вероятное и маловероятное развитие ТЭЛА). По своей сути шкала простая и основана на быстро собранной информации. Однако ее результативность вариабельна в связи с одним из компонентов – альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА. В Европе используется пересмотренная Женевская шкала. Она также является простой, стандартизированной и основанной на клинических данных. Однако Женевская шкала менее распространена, чем шкала Веллса. Независимо от используемого правила, соотношение пациентов с низкой степенью вероятности развития ТЭЛА составляет 10%, со средней – 30%, с высокой – 65% (табл. 2).

Дополнительные методы исследования

D-димер

Плазменный D-димер – это продукт расщепления связанного фибрина (в последнее время проводятся исследования данного вещества). Уровень D-димера в плазме повышается при наличии острого тромба в связи с одновременной активацией системы связывания

Таблица 1. Распространенность симптомов и признаков у пациентов с подозрением на развитие ТЭЛА

	Подтверждение диагноза (n = 219)	Исключение диагноза (n = 546)
Симптомы, %		
Диспноэ	80	59
Боль в грудной клетке (плевральная)	52	43
Боль в грудной клетке (загрудинная)	12	8
Кашель	20	25
Кровохарканье	11	7
Синкопальное состояние	19	11
Признаки, %		
Тахипноэ (> 20/мин)	70	68
Тахикардия (> 100/мин)	26	23
Признаки ТГВ	15	10
Жар	7	17
Цианоз	11	9

Rukovodstvo.qxd 18.12.2008 18:28 Page 33

крови и фибринолиза. Следовательно, при ТЭЛА или венозной тромбоэмболии уровень D-димера не может оставаться нормальным (прогностическая ценность D-димера очень высока). С другой стороны, D-димер специфичен для фибрина, однако его наличие не является патогномоничным для венозной тромбоэмболии, так как появляется и при других состояниях (таких как рак, воспаление, инфекция, некроз, расслоение аорты). Положительная прогностическая ценность D-димера очень низкая, поэтому его невозможно использовать для подтверждения наличия ТЭЛА.

Существует несколько диагностических исследований с разными характеристиками. Используют количественный анализ на содержание иммуноабсорбента, связанного с ферментом (твердофазный иммуноферментный анализ – ELISA), и его производных. Чувствительность данного метода составляет > 95%, специфичность – 40%. В связи с этим данные анализы могут использоваться для исключения диагноза ТЭЛА у пациентов с низкой и средней степенью вероятности ее развития. В приемном отделении отрицательный результат анализа ELISA помогает исключить диагноз ТЭЛА без дальнейшего проведения исследований в 30% случаев.

Количественный латекс-тест и тест на агглютинацию цельной крови менее чувствительны (диапазон – 85-90%), они относятся к тестам со средней чувствительностью.

Таблица 2. Клинические шкалы вероятности возникновения ТЭЛА

Женевская шкала		Шкала Веллса	
показатель	**баллы**	**показатель**	**баллы**
Предрасполагающие факторы	+ 1	Предрасполагающие факторы	
Возраст > 65 лет	+ 3		
Предыдущие случаи ТГВ или ТЭЛА	+ 2	Предыдущие случаи ТГВ или ТЭЛА	+ 1,5
Операция или перелом за последний месяц	+ 2	Недавняя операция или иммобилизация	+ 1,5
Онкозаболевания в активной стадии	+ 2	Рак	+ 1
Симптомы			
Боль в одной нижней конечности	+ 3		
Кровохарканье	+ 2	Кровохарканье	+ 1
Клинические признаки			
ЧСС		ЧСС	
75-94 уд./мин	+ 3	> 100 уд./мин	+ 1,5
> 95 уд./мин	+ 5		
Боль при пальпации глубоких вен нижних конечностей и отек	+ 4	Клинические признаки ТГВ	+ 3
		Клиническое решение	
		Альтернативный диагноз менее вероятный, чем ТЭЛА	+ 3
Клиническая вероятность			
Низкая степень	0-3	Низкая степень	0-1
Средняя степень	4-10	Средняя степень	2-6
Высокая степень	≥ 11	Высокая степень	≥ 7
Клиническая вероятность			
		Вероятное развитие ТЭЛА	0-4
		Маловероятное развитие ТЭЛА	> 4

При проведении данных анализов риск развития тромбоэмболии в течение первых трех месяцев составляет < 1% у пациентов, которым не проводилось лечение на основании отрицательного анализа. Однако данные анализы не использовались у пациентов со средней степенью вероятности развития ТЭЛА.

Диагностическая значимость D-димера зависит от специфичности анализа (теста) и от показателей пациента. Специфичность при подозрении на развитие ТЭЛА снижается пропорционально возрасту (у пациентов старше 80 лет она может составить 10%). Уровень D-димера часто повышается у больных раком, у госпитализированных пациентов и во время беременности. Поэтому для исключения ТЭЛА измерение уровня D-димера должно проводиться в приемном отделении скорой помощи. Решение о проведении измерения уровня D-димера принимается в каждом отдельном случае.

Таким образом, отрицательный результат высокочувствительного исследования на определение D-димера исключает развитие ТЭЛА у пациентов с низкой или средней степенью вероятности, в то время как отрицательный результат исследования со средней чувствительностью исключает развитие ТЭЛА у пациентов с низкой степенью вероятности. При использовании двухуровневой схемы по определению клинической вероятности развития ТЭЛА негативный результат анализа на определение D-димера исключает вероятность развития ТЭЛА только у пациентов с низкой вероятностью.

Компрессионная ультрасонография и КТ-венография

В 90% случаев ТЭЛА развивается при ТГВ нижних конечностей.

В настоящее время для диагностики ТГВ чаще используется компрессионная венозная ультрасонография. Ее чувствительность для проксимального ТГВ составляет 90%, специфичность – около 95%. С помощью ультрасонографии у 30-50% пациентов с ТЭЛА был выявлен ТГВ. При проксимальном ТГВ пациентам с подозрением на развитие ТЭЛА необходимо назначить антикоагулянтную терапию без последующего проведения анализов. В этом случае ультрасонографию можно ограничить проведением 4-точечного исследования (паховая область и подколенная ямка). Единственным диагностическим критерием ТГВ является неполная сжимаемость вены, которая указывает на наличие тромба, в то время как другие критерии кровотока являются менее достоверными. При подозрении на развитие ТЭЛА должна проводиться полная ультрасонография, включая дистальные вены.

В последнее время пациентам с подозрением на развитие ТЭЛА для диагностики ТГВ рекомендуют проводить компьютерную томографическую (КТ) венографию, так как этот метод дает возможность комбинировать осмотр вен конечностей с КТ-ангиографией грудной клетки во время проведения одной процедуры путем однократного внутривенного введения контраста. Увеличение отрицательного прогностического значения было клинически незначимым. КТ-венография частично повышает частоту выявления пациентов с подозрением на развитие ТЭЛА.

Также данный метод обладает определенной лучевой нагрузкой, что следует учитывать особенно у молодых женщин.

Таким образом, при проведении ультрасонографии у пациентов с ТЭЛА тромбоз проксимальных глубоких вен был обнаружен в 20% случаев. Ультрасонография может использоваться как дополнительное исследование для снижения уровня ложных результатов (при проведении КТ с одним датчиком) и как альтернативный метод диагностики, если у пациента есть противопоказания к введению контраста или к облучению. Комбинирование КТ-ангиографии и КТ-венографии значительно увеличивает лучевую нагрузку.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (ВПС) – это проверенный метод диагностики при подозрении на развитие ТЭЛА. Проведение данного метода безопасно, но было описано несколько случаев аллергических реакций. Основной принцип этой методики основан на внутривенном введении крупных частиц альбумина, помеченных технецием (Tc-99), которые блокируют небольшую часть легочных капилляров и позволяют оценить перфузию легких на тканевом уровне с помощью сцинтиграфии. При обструкции ветвей ЛА в капиллярное русло частицы поступать не будут, данные области останутся «холодными» на соответствующих изображениях. При определении перфузии также исследуется вентиляция. Для этого используются такие индикаторы, как ксенон (Xe-133), технеций (Tc-99), аэрозоль или микрочастицы углерода, помеченные Tc-99. Дополнительное исследование вентиляции помогает определить гиповентиляцию, которая возникла в связи с гипоперфузией по причине реактивной вазоконстрикции (вентиляционно-перфузионное соотношение). В случае развития ТЭЛА в зоне гипоперфузии вентиляционный коэффициент остается в пределах нормы (вентиляционно-перфузионная диссоциация).

Согласно стандарту, изображения делают в шести проекциях. Использование данного индикатора более предпочтительно в отличие от радиоактивных газов, так как он распространяется в бронхоальвеолярной системе с небольшим вымыванием радиоактивных веществ, что, в свою очередь, позволяет сделать снимки в нескольких проекциях, а также получить более четкое изображение состояния вентиляционно-перфузионного соотношения. Лучевая нагрузка при проведении сцинтиграфии легких значительно меньше, чем при проведении спиральной КТ.

Согласно критериям PIOPED (Prospective Investigation on Pulmonary Embolism Diagnosis), результаты проведения сцинтиграфии легких разделяются на 4 категории: нормальная, низкая, средняя или высокая степень вероятности развития ТЭЛА. Критерии для проведения подобной классификации до сих пор остаются предметом споров и пересмотров. Однако достоверность нормальных результатов сцинтиграфии легких была подтверждена при проведении нескольких исследований по отдаленным результатам лечения (антикоагулянтная терапия отменялась при нормальных результатах сцинтиграфии легких). В некоторых центрах проводят только перфузионную фазу, а для определения состояния вентиляции используют рентгенографию грудной клетки. Не следует придерживаться данной стратегии, если по результатам перфузионной стадии сцинтиграфии легких есть какие-то патологические изменения. Но данную методику можно проводить, если на рентгенограмме грудной клетки нет изменений. Любой дефект перфузии в этой ситуации будет расценен как диссоциация.

Зачастую результаты сцинтиграфии легких, которые указывали на среднюю (недиагностируемую) степень вероятности развития ТЭЛА, были источником критики в связи с тем, что требуют дальнейшего проведения диагностических исследований. Было предложено большое количество стратегий для устранения этой проблемы, особенно объединение степени клинической вероятности и данных томографии. Последние исследования подтвердили, что проведение однофотонной эмиссионной КТ повышает вероятность установления правильного диагноза и снижает частоту недиагностируемых случаев (со средней степенью вероятности). Проведение однофотонной эмиссионной КТ позволяет также использовать автоматизированные алгоритмы определения развития ТЭЛА.

Нормальные показатели перфузии при проведении сцинтиграфии легких являются основанием для исключения диагноза ТЭЛА. Комбинация данных ВПС со средней степенью вероятности развития ТЭЛА и данных клинического обследования с низкой степенью вероятности являются основанием для исключения диагноза ТЭЛА. Данные ВПС с высокой степенью вероятности подтверждают диагноз ТЭЛА, однако при низкой степени клинической вероятности может потребоваться проведение дополнительных исследований (так как положительное прогностическое значение для ВПС в этом случае будет ниже). При других комбинациях степени вероятности данных ВПС и степени клинической вероятности следует проводить дополнительные исследования.

Компьютерная томография

В связи с последними изменениями в технологии проведения КТ-ангиографии изменилась и ее ценность при принятии решений при подозрении на развитие ТЭЛА.

Проведение КТ с одним и несколькими датчиками позволяет визуализировать тромб на сегментарном уровне. Результаты проведенных исследований могут расцениваться как адекватное обоснование диагноза ТЭЛА. На данном этапе остается невыясненным, является ли необходимым лечение изолированной субсегментарной ТЭЛА у пациентов без ТГВ. У больных с низкой степенью клинической вероятности развития ТЭЛА и отрицательными результатами проведенных КТ с одним датчиком и ультрасонографии можно исключить диагноз ТЭЛА. При использовании КТ с несколькими датчиками дополнительных исследований не требуется. Последующие обследования следует проводить пациентам с отрицательным результатом КТ с несколькими датчиками, но высокой степенью клинической вероятности.

Ангиография легочных сосудов

Ангиографию легочных сосудов проводят с 1960 г. С тех пор данная методика была усовершенствована.

Rukovodstvo.qxd 18.12.2008 18:28 Page 35

Эра цифровой субтракционной ангиографии изменила качество изображения. Диагностические критерии для постановки диагноза ТЭЛА были определены еще 40 лет назад. Прямое доказательство наличия тромба – дефект наполнения или ампутация (отсутствие) ветви ЛА. С помощью прямой ангиографии можно визуализировать тромб размером 1-2 мм на субсегментарном уровне, на котором существуют некоторые расхождения. Косвенными признаками наличия ТЭЛА являются замедленный ток контраста, местная гипоперфузия и отсроченный или сниженный венозный ток, но они, к сожалению, не подтверждены и поэтому не являются диагностическими.

Для измерения степени обструкции просвета сосуда используется шкала Миллера (в Европе) и шкала Уолша. В настоящее время в связи с развитием и усовершенствованием КТ-ангиографии легочных сосудов прямая ангиография легочных сосудов (с введением контраста в ЛА) практически не используется.

Ангиография легочных сосудов – это инвазивный небезопасный метод. Уровень смертности при проведении данного исследования составляет 0,2% (95% доверительный интервал 0-0,3%), согласно анализу данных (5 696 пациентов). Случаи смерти при проведении ангиографии легочных сосудов были зафиксированы у пациентов с гемодинамическими нарушениями или острой дыхательной недостаточностью. Ранее ангиография легочных сосудов была «золотым стандартом» в диагностике ТЭЛА, но в настоящее время неинвазивная КТ-ангиография предоставляет такие же или даже лучшие данные. До недавнего времени для диагностики дисфункции ПЖ вследствие ТЭЛА использовалась вентрикулография ПЖ; сейчас она замещена эхокардиографией (ЭхоКГ) и определением биомаркеров. Более того, при проведении стандартной ангиографии легочных сосудов возрастает риск развития местного кровотечения, если требуется проведение тромболизиса пациентам с ТЭЛА. При проведении ангиографии следует зафиксировать гемодинамические данные давления в ЛА.

Можно сделать вывод, что ангиография легочных сосудов – это надежный, но инвазивный метод исследования. Его проведение необходимо, если результаты неинвазивных методов неоднозначны. При проведении ангиографии следует обязательно зафиксировать гемодинамические показатели.

Эхокардиография

У 25% пациентов с ТЭЛА при проведении ЭхоКГ или КТ обнаруживаются расширения ПЖ. Наличие данных изменений очень важно в определении риска. ЭхоКГ-критерии диагностики ТЭЛА, основанные на скорости тока при измерении ПЖ в случае недостаточности трикуспидального клапана, отличались в разных исследованиях. Поэтому чувствительность данного метода составляет 60-70%, а отрицательный результат не исключает диагноз ТЭЛА. С другой стороны, при отсутствии ТЭЛА признаки перегрузки ПЖ или его дисфункции могут возникать вследствие сопутствующих заболеваний сердца или дыхательной системы. В качестве части элективной диагностической стратегии ЭхоКГ не следует проводить пациентам со стабильной гемодинамикой при подозрении на развитие ТЭЛА.

У пациентов с высокой степенью вероятности развития ТЭЛА, с шоковым состоянием или гипотензией отсутствие ЭхоКГ-признаков перегрузки или дисфункции ПЖ практически исключает диагноз ТЭЛА как причину гемодинамической нестабильности. Также ЭхоКГ может помочь в проведении дифференциального диагноза причин шокового состояния, в определении тампонады сердца, острой дисфункции клапанов, острого ИМ или гиповолемии. Наличие безоговорочных признаков перегрузки давлением или дисфункции ПЖ у пациента с гемодинамическими нарушениями с подозрением на развитие ТЭЛА является показанием для назначения интенсивной терапии ТЭЛА. В некоторых исследованиях такое лечение назначалось пациентам с высокой степенью клинической вероятности, шоковым индексом ≥ 1 (частота сердечных сокращений [ЧСС]/систолическое артериальное давление [АД]), с признаками дисфункции ПЖ. В течение первых 30 дней были получены приемлемые результаты.

В особенных клинических случаях необходимо исследовать проксимальные вены в поисках венозных тромбов с помощью компрессионной ультрасонографии, а ЛА – в поисках эмболов с помощью трансэзофагеальной ЭхоКГ. Действительно, в связи с возможностью развития билатеральной центральной тромбоэмболии у пациентов с гемодинамически значимой ТЭЛА для подтверждения диагноза следует проводить трансэзофагеальную ЭхоКГ. Также у 4-18% пациентов с острой формой ТЭЛА с помощью трансторакальной ЭхоКГ можно обнаружить тромб в правом отделе сердца.

Можно сделать вывод, что если пациент с подозрением на развитие ТЭЛА находится в критическом состоянии, то следует провести ЭхоКГ у постели больного для принятия решения относительно лечения. Если при проведении ЭхоКГ пациенту в шоковом состоянии или при гипотензии отсутствуют признаки перегрузки или дисфункции ПЖ, можно исключить ТЭЛА как причину гемодинамических нарушений. Основной задачей проведения ЭхоКГ у пациентов с низкой степенью риска является деление пациентов на категории с низкой и средней степенью вероятности развития ТЭЛА.

Диагностические стратегии

При госпитализации пациента следует сразу же определить степень риска развития ТЭЛА для того, чтобы разработать диагностическую стратегию. Легочная ангиография – исчерпывающий стандартный критерий – является агрессивной, дорогостоящей и иногда трудной в описании. Поэтому в настоящее время используются комбинации разнообразных неинвазивных методов: клиническое обследование, определение концентрации D-димера в плазме, проведение ультрасонографии нижних конечностей, ВПС легких, вместо ангиографии проводят КТ-исследование. Данная стратегия направлена на пациентов с подозрением на развитие ТЭЛА, которые находятся в приемном отделении или в стационаре. В последнем трайле при отмене антикоагулянтной терапии

Rukovodstvo.qxd 18.12.2008 18:28 Page 36

на основании данных диагностических обследовании при подозрении на развитие ТЭЛА повысилось число случаев венозной тромбоэмболии и внезапной смерти в течение первых трех месяцев. Подход в выборе стратегии диагностики при подозрении на развитие ТЭЛА может разниться в зависимости от возможностей местной лаборатории.

Высокий риск развития ТЭЛА

Несмотря на то что наибольшее количество признаков проявляется у пациентов с маловероятным развитием ТЭЛА и стабильной гемодинамикой, рассматривается ситуация, в которой пациент имеет высокую вероятность развития ТЭЛА (поскольку данное состояние является жизнеугрожающим из-за шока и гипотонии). Дифференциальный диагноз следует проводить со следующими заболеваниями: кардиогенный шок, нарушение работы клапанов, тампонада сердца и расслоение аорты. Наиболее практичным методом первичной диагностики в данной ситуации является проведение ЭхоКГ. Этот метод демонстрирует косвенные признаки острой гипертензии в ЛА и перегрузку ПЖ (если ТЭЛА является причиной данных гемодинамических нарушений). Иногда при проведении трансторакальной ЭхоКГ можно обнаружить транзит тромба через правые отделы сердца. При наличии соответствующей аппаратуры возможна визуализация тромба в ЛА. Если состояние пациента нестабильное или нет возможности проведения каких-либо других исследований, диагноз ТЭЛА может быть установлен на основании косвенных признаков, обнаруженных при проведении ЭхоКГ. Если состояние пациента удалось стабилизировать с помощью проведения поддерживающей терапии, следует установить точный диагноз. Благодаря наличию тромба в малом круге кровообращения с помощью КТ можно подтвердить диагноз. Не рекомендуется проводить стандартную ангиографию ЛА в связи с высоким риском летального исхода, а также повышением риска развития кровотечений (вследствие проведения тромболизиса).

Низкая вероятность развития ТЭЛА

Стратегия, основанная на проведении КТ-ангиографии

КТ-ангиография в последнее время стала основным методом визуализации ЛА при подозрении на развитие ТЭЛА. ВПС легких используется реже в связи с большим количеством неоднозначных результатов. Поскольку у большинства пациентов с подозрением на развитие ТЭЛА диагноз не подтверждается, не следует проводить КТ-ангиографию как метод диагностики первого звена. Первым логическим шагом в диагностике ТЭЛА при поступлении в приемное отделение является клиническое обследование и измерение уровня D-димера в плазме крови. При этом около 30% диагнозов ТЭЛА исключается, риск развития тромбоэмболий в течение первых трех месяцев составляет 1%. Не следует проводить измерение уровня D-димера у пациентов с высокой степенью вероятности развития ТЭЛА (в связи с отрицательной прогностической ценностью этого анализа для данной группы больных), а также у госпитализированных пациентов, поскольку для достижения отрицательного результата требуется длительное лечение. В большинстве медицинских центров проведение КТ с несколькими датчиками является методом диагностики второго звена у пациентов с повышенным уровнем D-димера и методом диагностики первого звена у пациентов с высокой степенью клинической вероятности развития ТЭЛА. Проведение КТ является диагностическим критерием, если тромб визуализируется на сегментарном уровне ЛА. Отрицательный результат проведения КТ с несколькими датчиками является достаточным фактором для исключения диагноза ТЭЛА (согласно данным нескольких исследований).

Для исключения диагноза ТЭЛА при проведении КТ с одним датчиком следует также проводить ультрасонографию. Отмечались ложноотрицательные результаты проведения КТ с одним датчиком и КТ с несколькими датчиками у пациентов с высокой степенью клинической вероятности. Подобная ситуация встречается нечасто и риск развития тромбоэмболических событий в течение первых трех месяцев у таких пациентов низкий. Поэтому необходимость применения этих методов у данной категории пациентов является противоречивой.

Роль проведения ультрасонографии нижних конечностей до сих пор неоднозначна. Этот метод является обязательным при проведении КТ с одним датчиком в связи с его низкой чувствительностью. Тем не менее, проведение ультрасонографии может оказаться полезным и при использовании КТ с несколькими датчиками. Данное исследование визуализирует ТГВ в 30-50% пациентов с ТЭЛА. Обнаружение тромбоза проксимального отдела глубоких вен у больных с подозрением на развитие ТЭЛА является показателем для назначения антикоагулянтной терапии (без последующего обследования). Проведение ультрасонографии до КТ возможно, если у пациента есть противопоказания к проведению КТ (почечная недостаточность [ПН], аллергия на контраст). Специфичность проведения ультрасонографии для диагностики ТЭЛА без проведения КТ с одним датчиком низкая. Ультрасонография используется для стратификации риска, так как наличие тромбоза проксимального отдела глубоких вен повышает риск развития повторной венозной тромбоэмболии у пациентов с ТЭЛА.

В медицинских центрах, где есть возможность проведения ВПС легких, данный метод – наиболее приемлемый для пациентов с повышенной концентрацией D-димера и при наличии противопоказаниями к проведению КТ.

Проведение ЭхоКГ не играет главной роли в диагностике ТЭЛА. Наличие ЭхоКГ-признаков дисфункции ПЖ у пациентов со средней или высокой степенью клинической вероятности развития ТЭЛА теоретически повышает вероятность подтверждения данного диагноза. Большинству врачей потребуются более четкие признаки наличия тромба в сосудах нижних конечностей или в ЛА для подтверждения диагноза перед назначением антикоагулянтной терапии. Основной ролью ЭхоКГ является стратификация риска у пациентов с маловероятным развитием ТЭЛА.

Продолжение читайте в следующем номере.

С полным текстом рекомендаций можно ознакомиться на сайте www.escardio.org

Benza.qxd 18.12.2008 18:28 Page 37

Т.М. Бенца, Е.А. Фогель, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Современные методы диагностики метаболического синдрома

Метаболический синдром (МС) – это сочетание различных метаболических нарушений и/или заболеваний, являющихся факторами риска раннего развития атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений.

Метаболический синдром характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией (ГИ), которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии (АГ).

Проблема МС относится к наиболее актуальным проблемам современной медицины. Данный симптомокомплекс привлекает пристальное внимание эндокринологов, кардиологов, врачей общей практики. В первую очередь, это обусловлено широким распространением МС (до 20% в популяции). Кроме того, выделение МС имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым (то есть при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений), с другой – предшествует возникновению таких болезней, как сахарный диабет (СД) 2-го типа и атеросклероз [2, 8, 9].

Так, согласно данным Национального института здоровья США, у лиц в возрасте до 30 лет частота развития МС составляет лишь 6,7%, в возрасте старше 60 лет – уже 43,5%. Среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями распространенность МС достигает 84%.

Патогенетические механизмы компонентов МС

Факторы, влияющие на развитие МС (схема 1):

1. Генетическая предрасположенность. Формирование МС генетически детерминировано. Известен ген инсулинового рецептора, который локализуется на 19-й хромосоме. Описано более 50 мутаций этого гена. Инсулинорезистентность (ИР) может быть обусловлена генетически. ГИ и ИР выявлялись у потомков родственников, имевших в анамнезе СД 2-го типа.

2. Избыточное питание. В основе накопления жировых масс в организме лежит чрезмерное употребление в пищу животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты. Если масса потребляемого жира превосходит возможности организма по его окислению, происходит развитие и прогрессирование ожирения. Насыщенные жирные кислоты, в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение сигнала инсулина в клетку. Кроме того, жиры более калорийны, чем белки и углеводы: 1 г жира содержит 9 ккал, тогда как белки и углеводы – по 4 ккал. Поэтому при употреблении жиров организм получает в два раза больше калорий, чем при употреблении белков и углеводов при одинаковом объеме пищи.

3. Синдром обструктивного апноэ во время сна часто сопутствует МС, и в настоящее время сочетание этих состояний принято обозначать как синдром Z. Ожирение – основной фактор риска развития синдрома обструктивного апноэ во время сна (СОАС), который наблюдается у 50% тучных людей. С другой стороны, если СОАС развивается из-за наличия других факторов риска (любые причины, приводящие к нарушению нормального носового дыхания), МС может быть следствием нарушений дыхания во время сна. При этом в результате хронической гипоксии во время сна отсутствуют ночные пики выделения соматотропного гормона, что приводит к развитию ИР.

Схема 1. Патогенез МС

Примечания: САС – симпатоадреналовая система; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; АД – артериальное давление, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

Benza.qxd 18.12.2008 18:28 Page 38

4. Гиподинамия. Снижение физической активности – второй по значимости после переедания фактор внешней среды, способствующий развитию ожирения и ИР. При гиподинамии происходит замедление липолиза и утилизации ТГ в мышечной и жировой ткани, снижение транслокации транспортеров глюкозы в мышцах, что приводит к развитию ИР.

5. АГ является одним из основных симптомов, объединенных в понятие МС. В ряде случаев АГ может быть первичным звеном в патогенезе МС. Длительная, нелеченная или плохо леченная АГ вызывает ухудшение периферического кровообращения, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и, как следствие, к относительной ГИ и ИР [1, 11].

Ключевым звеном патогенеза МС является ИР и компенсаторная ГИ (схема 2).

Основные симптомы и проявления МС:

- абдоминально-висцеральное ожирение;
- ИР и ГИ;
- дислипидемия;
- АГ;
- нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)/СД 2-го типа;
- ранний атеросклероз/ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- нарушение гемостаза;
- гиперурикемия и подагра;
- микроальбуминурия;
- гиперандрогения (для женщин);
- жировая болезнь печени;
- СОАС.

При наличии у пациента абдоминального типа ожирения необходимо подробно выяснить анамнез заболевания, жизни, наследственность и провести дополнительные исследования. Это может иметь значение не только для диагностики МС, оценки прогноза, но и при определении тактики лечения [1].

Методы исследования при МС

Рекомендуемые исследования (уровень поликлиники)

1. Выявление наследственной предрасположенности к ожирению, СД, ИБС, АГ.
2. Социальный анамнез (особенности образа жизни, пищевые привычки).
3. Антропометрические измерения (рост, вес, индекс массы тела [ИМТ], окружность талии [ОТ], окружность бедер [ОБ], ОТ/ОБ).
4. Мониторинг АД, ЭКГ-исследование.
5. Определение биохимических показателей: уровня ТГ, ХС ЛПВП, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП).
6. Определение уровня глюкозы крови натощак.
7. Глюкозотолерантный тест (ГТТ) (по показаниям).

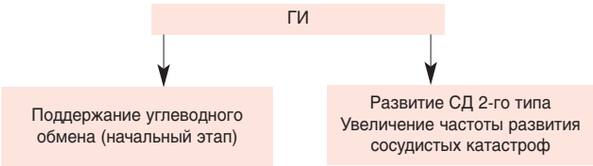


Схема 2. Основные последствия ГИ

8. Определение уровня мочевой кислоты.
9. Опрос больного для выявления скрытых нарушений дыхания во время сна:

- указания на остановки дыхания во время сна;
- громкий или прерывистый ночной храп;
- учащенное ночное мочеиспускание;
- длительное нарушение ночного сна (более 6 месяцев);
- дневная сонливость;
- ожирение;
- АГ, особенно в ночные и утренние часы.

Наличие положительного ответа на первый вопрос или трех положительных ответов на вопросы 2-7 требует детального, в том числе ринологического, исследования и направления больного в специализированный стационар для проведения полисомнографического обследования.

Рекомендуемые исследования для диагностики МС в условиях стационара или специализированной клиники

1. Определение степени ожирения путем вычисления ИМТ.
2. Измерение ОТ для установления типа ожирения.
3. Для выявления нарушений углеводного обмена применяется определение глюкозы крови натощак и через два часа после перорального приема 75 г глюкозы (пероральный ГТТ).
4. Выявление ИР:

- непрямые методы с оценкой эффектов эндогенного инсулина:
  - пероральный ГТТ с определением инсулина;
  - внутривенный ГТТ.
- прямые методы, оценивающие эффекты инсулина на метаболизм глюкозы (для научных исследований):
  - инсулиновый тест толерантности (ИТТ);
  - эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест (ЭГК-тест).

5. Выявление АГ:

- офисное измерение АД;
- суточное мониторирование АД.

6. Выявление СОАС:

- кардиореспираторное мониторирование;
- полисомнографическое исследование.

7. Определение необходимых лабораторных показателей:

- общего холестерина в сыворотке крови;
- ТГ в сыворотке крови;
- ХС ЛПВП и ХС ЛПНП в сыворотке крови;
- мочевой кислоты в сыворотке крови;
- наличие микроальбуминурии;
- показателей гемостаза (ингибитора активатора плазминогена-1, фибриногена, фактора VII, фактора Виллебранда и т. д.).

8. При необходимости дифференциальной диагностики МС с болезнью Иценко-Кушинга, акромегалией, феохромоцитомой, гипотиреозом и другими эндокринными заболеваниями, сопровождающимися АГ, ожирением и ИР, необходимо проведение дополнительных методов обследования:

- компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза и надпочечников;
- ультразвуковое исследование щитовидной железы.

Benza.qxd 18.12.2008 18:28 Page 39

9. Определение содержания в крови гормонов (кортизола, альдостерона, ренина, адренокортикотропного гормона [АКТГ], пролактина, гормона роста, тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина и т. д.).

Диагностика компонентов МС

Выявление ожирения

В качестве критерия диагностики степени упитанности выбран такой показатель, как ИМТ, который выражается в кг/м^2 и рассчитывается по формуле:

ИМТ = масса тела (кг)/[рост (м)]^2

Однако существенным недостатком метода определения ИМТ является тот факт, что этот показатель не учитывает характер распределения жировой ткани [7, 8, 11]. Для этого более приемлемы антропометрические измерения. В качестве критерия выступает показатель соотношения ОТ/ОБ [2, 3].

ОТ измеряется на середине расстояния от нижнего края реберной дуги до гребня подвздошной кости. Измерительная лента должна располагаться вокруг живота горизонтально. Следует убедиться, что она находится параллельно полу, прилегает плотно, но не сдавливает кожу. Измерение следует проводить в конце обычного выдоха.

ОБ измеряют на уровне вертелов бедренных костей.

Типы ожирения по характеру распределения жировой ткани (рисунок):

• андроидный (висцеральное, верхнее, «яблоковидное», абдоминальное ожирение [АО]), для которого характерна гипертрофия жировых клеток;

• гиноидный (периферическое, нижнее, «грушевидное» ожирение), для которого характерна гиперплазия жировых клеток.

Более точное определение массы абдоминального жира возможно при проведении КТ или МРТ [2, 3].

Взаимосвязь ожирения с нарушением углеводного обмена, в том числе СД 2-го типа, продолжает представлять большой интерес, прежде всего в связи с необходимостью разработки эффективных подходов к профилактике поражения органов-мишеней – в первую очередь, сердечно-сосудистой системы (схема 3) [1].

Увеличение продукции многих из названных медиаторов в схеме 3 характерно для ожирения. Адипоциты секретируют большое количество относительно специфичных биологически активных веществ, способных непосредственно участвовать в патогенезе поражения органов-мишеней независимо от наличия нарушений углеводного обмена. Наиболее интенсивная эндокринная

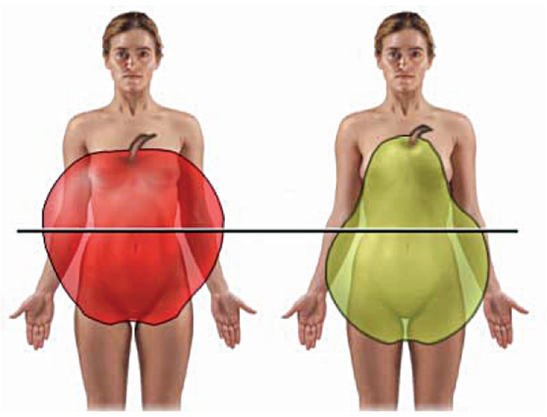


Рисунок. Типы ожирения: андроидный и гиноидный

Схема 3. Патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистых событий при МС

функция присуща висцеральной (бурой) жировой ткани, которая богато иннервирована и имеет обширную капиллярную сеть. Именно поэтому висцеральный тип ожирения рассматривают как прогностически наиболее неблагоприятный.

Выявление АГ

АГ часто является одним из первых клинических проявлений МС. Однако взаимосвязь между АГ, ИР и ГИ при МС продолжает активно обсуждаться. В развитии АГ при синдроме ИР ведущее значение имеет комплексное влияние ГИ и сопутствующих метаболических нарушений.

Основные механизмы воздействия хронической ГИ на АД:

• блокирует трансмембранные ионообменные механизмы (Na^+, K^+ и Ca^{2+}-зависимой АТФазы), повышая тем самым содержание внутриклеточного Na^+ и Ca^{2+}, уменьшая содержание K^+, которое приводит к увеличению чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям;

• повышает реабсорбцию Na^+ в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, способствует задержке жидкости и развитию гиперволемии, а также повышению содержания Na^+ и Ca^{2+} в стенках сосудов;

• стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, влекущую за собой сужение артериол и увеличение сосудистого сопротивления;

• стимулирует активность симпатической нервной системы, что приводит к увеличению сосудистого тонуса;

• стимулирует активность ренин-ангиотензиновой системы.

Все эти эффекты в совокупности способствуют повышению АД.

Офисное измерение АД не позволяет оценить особенности суточного профиля АД. Кроме того, применение только этого метода в ряде случаев может приводить к гипердиагностике в связи с существованием феномена «белого халата».

Методика суточного мониторирования АД (СМАД) позволяет тщательно изучить суточный профиль АД, вариабельность, степень ночного снижения и утренних подъемов АД. У пациентов с МС при нормальных дневных показателях АД возможно отсутствие

Benza.qxd 18.12.2008 18:28 Page 40

его адекватного снижения в ночные часы, что является характерным для указанной категории больных. Эти данные можно получить только с применением СМАД:

• интервалы измерений в дневные часы должны составлять 15 минут, в ночные – 30 минут;

• устанавливать монитор необходимо утром; исследование должно продолжаться 26-28 часов;

• СМАД целесообразно проводить в течение обычного рабочего дня и для сравнения в течение выходного;

• пациент должен вести дневник, в котором будут отражены его действия, периоды отдыха и сна, жалобы;

• данные СМАД можно анализировать при наличии 85% успешных измерений;

• для периода бодрствования приняты нормальные значения АД 135/85 мм рт. ст., для периода сна – 120/70 мм рт. ст.;

• допустимая степень снижения АД в ночные часы составляет 10-20%.

Стандартные показатели СМАД:

• средние, максимальные и минимальные показатели систолического и диастолического, пульсового АД, частоты сердечных сокращений за сутки, в дневные и ночные часы;

• показатели нагрузки давлением (индексы площади, времени) измеряемые в разные периоды суток;

• вариабельность систолического и диастолического, пульсового АД и частоты сердечных сокращений в разное время суток;

• суточный индекс, характеризующий степень ночного снижения АД.

Методы диагностики ИР

Существуют прямые и непрямые методы оценки действия инсулина [10]:

1. Непрямые методы направлены на оценку эффектов эндогенного инсулина:

• пероральный ГТТ;

• внутривенный ГТТ.

2. При проведении прямых методов осуществляется инфузия инсулина и оцениваются его эффекты на метаболизм глюкозы:

• ИТТ;

• ЭГК-тест;

• инсулиновый супрессивный тест.

Пероральный ГТТ – самый простой способ определения нарушения чувствительности тканей к инсулину. Методика проведения теста состоит в измерении уровней глюкозы и инсулина в крови натощак и через 30, 60, 90 и 120 минут после приема внутрь пациентом 75 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл воды. Определение уровня плазменной концентрации инсулина широко используется как косвенный способ оценки чувствительности к инсулину. Оценивается уровень инсулина как натощак, так и после нагрузки глюкозой. Значимая ИР приводит к возрастанию плазменных показателей инсулина. В ряду исследований для оценки действия инсулина используется гликемический индекс, рассчитываемый по соотношению содержания глюкозы натощак к инсулину натощак, а также инсулиноглюкозный индекс, представляющий собой отношение площади под кривой инсулина к площади под кривой глюкозы.

Инсулинмодифицированный внутривенный ГТТ: основные его преимущества по сравнению с пероральным ГТТ заключаются в том, что абсорбция глюкозы происходит быстрее и не зависит от функционирования кишечной стенки. Кроме того, внутривенный ГТТ – динамический тест, позволяющий воспроизвести нормальную физиологическую модель действия инсулина. В отличие от ЭГК-теста, внутривенный ГТТ позволяет оценить обе фазы секреции инсулина. К недостаткам последнего относится сложность его выполнения: требуются два внутривенных доступа, пробы крови забираются 15 раз в течение 3 часов.

Методика: тест начинают проводить в период с 8.30 до 9.00 часов утра после 30 минут отдыха в положении лежа. Во время проведения теста пациенты должны находиться в расслабленном состоянии, исключается курение, прием пищи и воды, физические нагрузки. Тест проводится не менее чем через 12 часов после последнего приема пищи.

В стерильных условиях устанавливают два кубитальных венозных катетера. В один из них с целью стимуляции эндогенной секреции инсулина болюсно вводят 40% раствор глюкозы в течение двух минут из расчета 0,3 г/кг массы тела с последующим частым (15 раз за 3 часа) забором крови для определения уровней глюкозы, инсулина и С-пептида. На 20-й минуте после введения глюкозы внутривенно болюсно вводят инсулин короткого действия из расчета 0,03 ед/кг массы тела. Схема забора крови: -10, -5, 2, 4, 8, 19, 22, 25, 27, 30, 40, 50, 70, 90 и 180 минут (за нулевую точку принимают время введения глюкозы). Образцы крови центрифугируют со скоростью 3 тыс. оборотов в минуту в течение 30 минут.

Для интерпретации полученных результатов используется модель, предложенная Bergman и соавт. За нормальную чувствительность к инсулину принимались значения индекса

$S_i = 4{,}0 \times 10^{-4} – 8{,}0 \times 10^{-4}$ min^{-1} (мкЕдмл)$^{-1}$.

Общепризнано, что «золотым стандартом» для определения чувствительности тканей к инсулину является ЭГК-тест. В его основе лежит прерывание физиологической взаимосвязи уровней глюкозы и инсулина в организме путем контролируемого поддержания концентрации глюкозы в крови на заданном нормо- или гипергликемическом уровне. Методика проведения этого теста представляет собой постоянную внутривенную инфузию инсулина со скоростью 1 МЕ/мин на 1 кг массы тела и повторные инфузии глюкозы. При этом каждые 5 минут определяют уровень глюкозы крови для установления необходимой скорости ее инфузии, требуемой для поддержания эугликемии. Через время, но не менее 120 минут, устанавливается равновесие, когда скорость инфузии глюкозы равна ее периферической утилизации. В настоящее время это делается с помощью компьютерной программы PACBERG, встроенной в специальную систему для инфузий (биостатор).

Техника ЭГК по сравнению с другими описанными методиками имеет ряд преимуществ: возможна точная количественная оценка индекса чувствительности к инсулину Si в условиях стабильного уровня гликемии, корректное сравнение показателей у различных групп больных, что делает возможным дифференцированно изучать влияние различных концентраций инсулина и глюкозы на состояние чувствительности к инсулину. Недостатки метода определяются его сложностью, дороговизной, необходимостью наличия специальной

Benza.qxd 18.12.2008 18:28 Page 41

технической поддержки и обученного персонала. Кроме того, создаваемые экспериментом условия не являются физиологичными. В связи с этим его широкое применение в современных клинических и эпидемиологических исследованиях оказывается невозможным и ограничивается рамками специальных научных исследований [10].

Выявление нарушений углеводного обмена

НТГ определяется концентрацией глюкозы в крови в диапазоне между нормальными и характерными для СД значениями, полученными в ходе проведения ТТГ. НТГ, вероятно, можно отнести к преддиабетическому состоянию, хотя в этих случаях СД развивается не всегда.

Для выявления нарушений углеводного обмена применяется определение глюкозы в крови натощак и через два часа после перорального приема 75 г глюкозы или перорального ТТГ.

Для диагностики нарушений углеводного обмена необходимо учитывать одновременно оба показателя ТТГ: уровень глюкозы в крови натощак и через два часа после нагрузки глюкозой. Это позволит повысить выявляемость СД и НТГ (табл. 1) [3, 10].

Выявление нарушений липидного обмена

В целом, дислипидемия при абдоминально-висцеральном ожирении характеризуется:

- повышением уровня свободных жирных кислот;
- гипертриглицеридемией;
- снижением ХС ЛПВП;
- повышением ХС ЛПНП;
- увеличением содержания мелких плотных частиц ЛПНП;
- повышением уровня аполипопротеина В;
- увеличением соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП;
- выраженным постпрандиальным подъемом уровня липопротеидов, богатых ТГ.

Наиболее частым вариантом дислипидемии при МС является липидная триада: сочетание гипертриглицеридемии, низкого уровня ХС ЛПВП и повышения фракции мелких плотных частиц ЛПНП [1, 8].

Таблица 1. Критерии диагностики СД и других видов гипергликемии (ВОЗ, 1999)

Концентрация глюкозы, ммоль/л			
	Цельная кровь		Плазма
	венозная	капиллярная	венозная
Норма			
Натощак	3,3-5,5	3,3-5,5	4,0-6,1
Через 2 часа после ГТТ	< 6,7	< 7,8	< 7,8
СД			
Натощак	≥ 6,1	≥ 6,1	≥ 7,0
Через 2 часа после ГТТ или через 2 часа после приема пищи (постпрандиальная гликемия)	≥ 10,0	≥ 11,1	≥ 11,1
Случайное определение гликемии в любое время дня независимо от времени приема пищи	≥ 10,0	≥ 11,1	≥ 11,1
НТГ			
Натощак (если определяется)	< 6,1	< 6,1	< 7,0
Через 2 часа после ГТТ	6,7-10,0	7,8-11,1	7,8-11,1
Нарушенная гликемия натощак			
Натощак	≥ 5,6 < 6,1	≥ 5,6 < 6,1	≥ 6,1 < 7,0
Через 2 часа после ГТТ (если определяется)	< 6,7	< 7,8	< 7,8

Методы диагностики СОАС

Наиболее ценную диагностическую информацию позволяет получить полисомнографическое исследование. В классической форме оно представляет собой продолжающуюся в течение всего периода ночного сна регистрацию:

- электроэнцефалограммы (ЭЭГ);
- электроокулограммы (ЭОГ);
- подбородочной миограммы;
- электромиограммы передних большеберцовых мышц;
- объемной скорости рото-носового воздушного потока;
- дыхательных движений грудной клетки и брюшной стенки;
- положения исследуемого;
- насыщения крови кислородом (SaO_2);
- частоты сердечных сокращений;
- ЭКГ;
- храпа.

В более простом варианте достаточную информацию для постановки диагноза и установления степени тяжести СОАС позволяет получить кардиореспираторное мониторирование. Данное исследование проводится также в течение всего периода ночного сна, однако без оценки ЭЭГ и ЭОГ (то есть без учета стадий и особенностей сна). В этих случаях может помочь видеонаблюдение для уточнения времени сна и бодрствования. Эти обследования могут быть дополнены суточным мониторированием АД и/или ЭКГ.

Степень тяжести СОАС устанавливают на основе данных полисомнографии. Критериями служат число и длительность приступов апноэ и гипопноэ за один час ночного сна. Принято выделять три степени тяжести течения СОАС:

- легкая (5-15 приступов/ч);
- средняя (15-30 приступов/ч);
- тяжелая (> 30 приступов/ч).

Кроме того, на степень тяжести СОАС влияют выраженность и продолжительность снижения насыщения крови кислородом, а также продолжительность самих приступов и степень нарушений структуры сна.

Идентификация МС

На сегодняшний день не существует единых диагностических критериев МС [3-5, 12]. В таблице 2 приведены варианты идентификации МС в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1998), ATP III (Adult Treatment Panel III) – третьего отчета экспертной группы Национальной образовательной программы по гиполипидемической терапии, США (National Cholesterol Education Program – NCEP) (2002) и Международной Федерации по изучению СД (International Diabetes Federation – IDF) (2005).

Дифференциальная диагностика МС

Абдоминальный тип ожирения, АГ и нарушения метаболизма углеводов и жиров, характерные для МС, наблюдаются также при болезни и синдроме Иценко-Кушинга. Клиническая картина при объективном исследовании пациентов с МС и болезнью Иценко-Кушинга зачастую идентична, что требует проведения дифференциального диагноза с последним.

Benza.qxd 18.12.2008 18:28 Page 42

Таблица 2. Идентификация МС

	ВОЗ	ATP III	IDF
1. АО (ОТ)			
Мужчины	-	> 102 см	> 94 см
Женщины	-	> 88 см	> 80 см
2. Уровень глюкозы натощак			
Гипергликемия натощак НТГ СД 2-го типа		≥ 6,1 ммоль/л (≥ 110 мг/дл) или СД 2-го типа	≥ 5,6 ммоль/л (≥ 100 мг/дл) или СД 2-го типа
3. ТГ			
	≥ 1,7 ммоль/л (≥ 150 мг/дл)	≥ 1,7 ммоль/л (≥ 150 мг/дл)	≥ 1,7 ммоль/л (≥ 150 мг/дл)
4. ХС ЛПВП			
Мужчины	< 0,9 ммоль/л (< 35 мг/дл)	< 1,03 ммоль/л (< 40 мг/дл)	< 1,03 ммоль/л (< 40 мг/дл)
Женщины	< 1,0 ммоль/л (< 39 мг/дл)	< 1,29 ммоль/л (< 50 мг/дл)	< 1,29 ммоль/л (< 50 мг/дл)
5. АД			
	≥ 140/90 мм рт. ст.	≥ 130/85 мм рт. ст.	≥ 130/85 мм рт. ст.
6. ИМТ			
	> 30 кг/м^2	-	-
7. Коэффициент объема талии/бедра (ОТ/ОБ)			
Мужчины	> 0,9	-	-
Женщины	> 0,85	-	-
8. Уровень альбуминурии			
	≥ 20 мкг/мин	-	-
9. Соотношение альбумин/креатинин			
	≥ 30 мг/г	-	-

Примечания: ВОЗ – диагноз МС является правомерным при наличии признаков ИР (гипергликемия натощак, НТГ, СД 2-го типа) в сочетании с любыми двумя другими факторами (3-9); ATP III, IDF – АО в сочетании с двумя другими факторами (2-5) или более.

Для проведения дифференциальной диагностики с тем или иным эндокринным заболеванием, протекающим со сходной с МС симптоматикой, необходимо использовать дополнительные методы исследования:

• КТ надпочечников позволит установить или исключить первичную патологию надпочечников;

• КТ или ядерная МРТ гипофиза позволит судить о его функционально-структурном состоянии и установить наличие или отсутствие микро- или макроаденом гипофиза.

Для болезни Иценко-Кушинга характерно наличие опухоли гипофиза и двухсторонняя гиперплазия надпочечников. Синдром Иценко-Кушинга может быть обусловлен односторонним поражением надпочечников (кортикостерома, аденокарцинома коры надпочечников). Дополнительную помощь в дифференциальной диагностике могут оказать гормональные методы исследования. С этой целью определяют содержание в крови кортизола, альдостерона, адренокортикотропного гормона (АКТГ), пролактина, тиреотропного гормона и т. д.

У пациентов с МС также может наблюдаться небольшое повышение уровней кортизола, пролактина, тиреотропного гормона, АКТГ, но при первичной эндокринной патологии превышение концентрации этих гормонов будет в десятки и сотни раз больше нормальных значений.

При подозрении на наличие альдостеромы определение содержания альдостерона и ренина окажет помощь в дифференциальной диагностике.

Выявлению феохромоцитомы будет способствовать, наряду с КТ надпочечников и парааортальной области, исследование катехоламинов в крови и моче, ванилилминдальной кислоты в моче, особенно в период после гипертонического криза.

Нечасто удается выявить органическую причину ожирения: лишь у одного из 1 тыс. пациентов можно обнаружить заболевание, приводящее к увеличению массы тела. Тем не менее, тщательное обследование пациентов для выявления возможной причины ожирения необходимо, поскольку это в значительной степени влияет на тактику лечения.

Основная концепция МС заключается в выделении популяции пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, у которых проведение лечебно-профилактических мероприятий, включающих модификацию образа жизни и адекватное применение лекарственных средств, может значимо повлиять на заболеваемость и смертность [6, 7].

Литература

1. Березин А.Е. Концепция «пациента высокого кардиоваскулярного риска»: в центре внимания – сахарный диабет и метаболический синдром (обзор клинических рекомендаций) // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 2 (58). – С. 20-23.
2. Ковалева О.Н. Проблема ожирения с позиций кардиологии // Здоров'я України. – 2006. – № 22/1. – С. 39-40.
3. Ковалева О.Н., Янкевич А.А. Диагностика метаболического синдрома в научных исследованиях и клинической практике // Український кардіологічний журнал. – 2005. – № 1. – С. 103-109.
4. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Яковенко А.Ю. Проблемы диагностики и ведения больных с метаболическим синдромом // Український кардіологічний журнал. – 2006. – № 4. – С. 98-105.
5. Маньковский Б.Н. Метаболический синдром: распространенность, диагностика, принципы терапии // Мистецтво лікування. – 2005. – № 9. – С. 30-33.
6. Мітченко О.І. Новий погляд на патологію із спільним підгрунтям: діабет і серцево-судинні захворювання (за матеріалами настанови з діагностики і лікування цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань, розробленої Європейським кардіологічним товариством (ESC) спільно з Європейською асоціацією з вивчення цукрового діабету (EASD), 2007 р.) // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 2 (58). – С. 4-13.
7. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Артеріальна гіпертензія і цукровий діабет / Аналіз рекомендацій «Цукровий діабет, переддіабет і серцево-судинні захворювання» Європейського кардіологічного товариства (ESC) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 3 (59). – С. 25-30.

Полный список литературы, включающий 13 пунктов, находится в редакции.

Cerebrolisin-new.qxd 18.12.2008 18:28 Page 43

Е.И. Гусев, А.Б. Гехт, Ю.Б. Белоусов, Н.А. Павлов, Д.В. Галанов, Г.Р. Попов, Л.Е. Мильчакова, ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г. Москва

Клинические и фармакоэкономические особенности применения церебролизина в восстановительном лечении ишемического инсульта

Среди заболеваний нервной системы сосудистая патология головного мозга является наиболее частой причиной стойкой утраты трудоспособности [3, 4, 8-14, 43, 44]. Число перенесших инсульт пациентов, способных вернуться к прежней трудовой деятельности, составляет всего лишь около 20%.

Основными значимыми постинсультными расстройствами, вызывающими нарушение полноценной жизнедеятельности и работоспособности больных, являются двигательные дефекты, расстройства чувствительности, нарушения речи и других высших психических функций. Немаловажные обстоятельства, определяющие процессы восстановления, – эмоциональный фон пациентов, наличие устойчивой мотивации у больного к осуществлению реабилитационных мероприятий, отсутствие или наличие депрессивных расстройств.

Ишемический инсульт – не только важнейшая медицинская, но и социально-экономическая проблема [7, 11, 12, 14, 18, 24, 34]. Финансовые затраты на больных ишемическим инсультом весьма велики. Так, по данным ВОЗ, стоимость прямых и непрямых затрат на одного пациента с инсультом составляет в среднем от 55 до 73 тыс. долларов США. При этом общая стоимость и ее компоненты варьируют в зависимости от возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний и тяжести заболевания [24-26].

Появление новых эффективных и дорогостоящих методов диагностики и терапии, старение населения и увеличение числа больных обусловливают возрастающую значимость фармакоэкономических исследований в неврологии. По результатам фармакоэкономического анализа, основанного на сведениях о клинической эффективности и экономической целесообразности применения данной терапии, может быть сделан вывод об ее обоснованности. Особенностью оказания терапевтической помощи при ишемическом инсульте является ее этапность, что необходимо учитывать при фармакоэкономических исследованиях. Этапы помощи при инсульте: догоспитальный этап (лечение на дому и в машине «скорой помощи»), реанимационный этап, лечение в специализированном неврологическом сосудистом отделении, амбулаторный этап и проведение реабилитационных мероприятий в реабилитационных неврологических отделениях.

В Российской Федерации большинство стандартов диагностики и лечения ряда неврологических заболеваний находится в стадии разработки, что требует проведения более глубокого дополнительного анализа клинической эффективности применяемой терапии, который должен основываться на принципах доказательной медицины [1, 15].

Фармакоэкономический анализ при ишемическом инсульте используется как для оценки лечебных технологий, так и эффективности диагностических, профилактических и реабилитационных мероприятий. Хотя фармакоэкономические исследования при инсульте в мире достаточно многообразны [24-26, 28, 29, 32], необходимо отметить, что данные этих исследований в значительной степени противоречивы и существенно отличаются в разных регионах мира.

В последние годы в восстановительной терапии ишемического инсульта значительное место занимают препараты, влияющие на метаболизм и процессы пластичности нервной ткани [6, 7, 11-13, 30, 35]. Одним из наиболее распространенных лекарственных средств является церебролизин – пептидергический препарат, представляющий собой гидролизат вещества головного мозга свиньи, содержащий 85% аминокислот (лизин, гистидин, аргинин, треонин, валин, лейцин и др.) и 15% олигопептидов [13, 16, 35, 41]. Активная фракция представлена олигопептидами, молекулярный вес которых не превышает 10 000 дальтон. Низкомолекулярные биологически активные нейропептиды обладают способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер и непосредственно поступают к нейронам.

Церебролизин является препаратом с доказанной нейроспецифической нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов нейронального роста, но проявляющейся в отличие от них в условиях периферического введения. Он стимулирует дифференциацию нейронов и спруттинга нейритов в процессе постнатального развития мозга, поддерживает жизнедеятельность нейронов, защищая от повреждающих воздействий, замедляет и приостанавливает процесс нейродегенерации на экспериментальной модели, воспроизводящей патологические изменения, возникающие при болезни Альцгеймера [41, 42]. Нейротрофическое действие на клетки-предшественники нейронов тесно связано с механизмами репарации в головном мозге. Церебролизин ингибирует на молекулярном уровне процесс гиперактивации калпаина, который играет важную роль в патогенезе ишемического инсульта.

Cerebrolisin-new.qxd 18.12.2008 18:28 Page 44

Препарат может повышать эффективность аэробного энергетического метаболизма головного мозга, улучшает внутриклеточный синтез белка в развивающемся и стареющем мозге.

В многочисленных исследованиях было показано положительное влияние церебролизина на неврологический статус и состояние высших психических функций при сосудистых заболеваниях головного мозга [5-12, 33, 35, 40], нейродегенеративных заболеваниях (прежде всего, при болезни Альцгеймера [23, 39, 41, 42, 45, 46]), у больных с травматическими повреждениями головного мозга [22, 47]. Большой интерес при применении в восстановительном лечении ишемического инсульта составляет определение оптимальных дозировок препарата и длительности курса терапии.

Цель настоящего исследования – изучение клинико-неврологических и фармакоэкономических характеристик применения церебролизина у больных, перенесших ишемический инсульт.

Материалы и методы исследования

Были обследованы 76 больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта в каротидной системе, начиная с 3-4-й недели заболевания. У всех больных инсульт был первым. Преимущественно заболевание было средней тяжести. Все пациенты были рандомизированно разделены на 3 группы – две основных, лечившихся церебролизином, и третью – контрольную, которым этот препарат не назначался.

В 1-ю группу вошли 25 больных (мужчин – 12, женщин – 13). Нарушение кровообращения в системе левой сонной артерии было выявлено у 13 пациентов, в системе правой сонной артерии – у 12. Средний возраст больных составил 59,6 ± 4,6 года. Пациентам данной группы церебролизин назначался внутривенно струйно в дозе 10 мл/сут однократно в течение 3 нед.

Во 2-ю группу вошли 25 пациентов (мужчин – 11, женщин – 14). Ишемический инсульт в системе левой сонной артерии отмечался у 13 больных, в системе правой сонной артерии – у 12. Средний возраст составил 58,8 ± 6,1 года. Пациентам данной группы церебролизин назначался внутривенно струйно в дозе 20 мл/сут однократно в течение 3 нед.

Больные основных исследуемых групп, помимо церебролизина, получали стандартную антиагрегантную и антигипертензивную терапию.

В контрольную группу вошли 26 больных (мужчин – 12, женщин – 14), которые получали только стандартную базисную антиагрегантную и антигипертензивную терапию. Инсульт в системе левой сонной артерии имел место у 13 пациентов, в системе правой сонной артерии – также у 13 пациентов. Средний возраст больных составил 58,7 ± 7,2 года.

Стандартная антигипертензивная терапия включала эналаприл (энап) или каптоприл (капотен). В качестве антиагрегантной терапии использовалась ацетилсалициловая кислота (тромбо-асс).

Все больные были обследованы в динамике на 3 визитах: визит 1 (3-4-я неделя заболевания), визит 2 (6-7-я неделя заболевания), визит 3 (10-11-я неделя заболевания, обследование через 4 нед. после окончания приема препарата). Стационарный период наблюдения составил 6-10 сут, амбулаторный – 46-50 сут.

Применялись следующие методы исследования: неврологическое обследование, физикальное обследование (оценка артериального давления, пульса, массы тела больного и т. д.), лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), ЭКГ, ЭЭГ и картирование ЭЭГ, а также верификация очага с помощью КТ или МРТ головного мозга; объективная оценка неврологического дефицита по шкале B. Lindmark [36, 37], оценка повседневной жизнедеятельности по шкале D. Barthel [38] (эти шкалы использовались для оценки эффективности лечения).

Оценка состояния высших психических функций по шкале Mini mental state examination (MMSE) [27] и выявление и оценка депрессивных нарушении по шкале Гамильтона [21, 31] проводились на 1-м визите с целью исключения из исследования больных с выраженными когнитивными расстройствами и депрессией.

Для каждой схемы терапии рассчитывалось соотношение «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis – CEA) – затраты, приходящиеся на единицу эффективности: CEA = C/Ef, где C – расходы, Ef – эффективность терапии.

В ходе фармакоэкономического анализа учитывались только прямые медицинские затраты, связанные с нахождением в стационаре (в соответствии с реестром московских городских стандартов стационарной медицинской помощи для взрослого населения), лекарственной терапией и диагностикой в амбулаторных условиях: ЭКГ, клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи, консультации специалистов. Непрямые медицинские, немедицинские, косвенные и нематериальные затраты в учет не принимались.

Результаты исследования и их обсуждение

В целом, на фоне применения церебролизина у больных отмечались улучшение общего состояния, значительный статистически достоверный регресс неврологической симптоматики в сравнении с контрольной группой (табл. 1).

В 1-й группе пациентов на фоне терапии церебролизином характерным было значительное уменьшение

Таблица 1. Динамика интегральных показателей шкалы B. Lindmark у больных, получавших церебролизин, и контрольной группы

Группа	Показатели шкалы B.Lindmark, баллы (M ± δ)		
	визит 1	визит 2	визит 3
1-я	371,1 ± 11,4 (n = 25)	394,2 ± 10,9* (n = 25)	411,2 ± 11,4* ** (n = 24)
2-я	371,8 ± 16,3 (n = 25)	396,9 ± 12,4* (n = 25)	413,5 ± 12,2* ** (n = 24)
Контрольная	372,1 ± 15,4 (n = 26)	382,9 ± 18,4* (n = 26)	390,4 ± 19,4* ** (n = 26)
Достоверность различия:			
между 1-й и контрольной группой	NS	p < 0, 05	p < 0,001
между 2-й и контрольной группой	NS	p < 0,05	p < 0,01
между 1-й и 2-й группой	NS	NS	NS

Примечания. Здесь и в таблицах 2 и 3: NS – различия недостоверны. * – достоверное отличие между предыдущим и последующим визитом (p < 0,05); ** – достоверное отличие между 1-м и 3-м визитом (p < 0,05).

Cerebrolisin-new.qxd 18.12.2008 18:28 Page 45

Таблица 2. Динамика показателей подшкал шкалы B. Lindmark и прироста (в % по отношению к предыдущему исследованию) у больных основных и контрольной групп

Группа	Подшкалы шкалы B. Lindmark	Визит 1	Визит 2		Визит 3	
		баллы	баллы	прирост, %	баллы	прирост, %
1-я	A	148,9 ± 3,8	160,1 ± 2,3*	7,5 ± 0,8	168,7 ± 3,3*	5,5 ± 1,1
	B	16,2 ± 0,6	18,8 ± 0,9*	15,8 ± 0,5	20,6 ± 1,2*	10,1 ± 0,6
	C	16,7 ± 0,9	19,6 ± 1,1*	17,1 ± 2,0	21,6 ± 0,9*	11,3 ± 1,1
	D	13,8 ± 0,8	15,5 ± 0,8*	17,1 ± 1,7	16,7 ± 0,8*	13,7 ± 1,6
	E	37,2 ± 1,2	41,8 ± 2,4*	13,5 ± 1,4	45,4 ± 2,1*	10,2 ± 1,6
2-я	A	149,7 ± 3,6	163,7 ± 2,0*	9,3 ± 0,9	172,1 ± 4,2*	5,3 ± 1,1
	B	16,2 ± 0,5	18,8 ± 1,0*	16,7 ± 1,5	20,2 ± 1,3*	7,8 ± 1,2
	C	16,4 ± 0,9	19,3 ± 1,1*	17,6 ± 0,8	21,3 ± 1,9*	12,1 ± 1,4
	D	13,8 ± 0,6	15,6 ± 0,8*	13,3 ± 0,8	16,5 ± 1,0*	6,4 ± 1,3
	E	37,4 ± 1,1	41,4 ± 2,1*	10,9 ± 1,1	45,1 ± 2,1*	9,8 ± 1,9
Контрольная	A	150,5 ± 4,0	155,2 ± 3,4*	2,9 ± 0,8	158,1 ± 3,3*	1,9 ± 1,0
	B	16,4 ± 0,7	17,6 ± 1,1*	7,3 ± 0,9	18,3 ± 0,9*	4,3 ± 1,5
	C	16,6 ± 1,1	18,0 ± 1,2*	7,9 ± 1,5	19,0 ± 1,1*	5,9 ± 1,1
	D	13,6 ± 0,9	14,6 ± 0,9*	7,6 ± 1,0	15,3 ± 0,9*	5,0 ± 1,5
	E	38,1 ± 1,4	40,7 ± 2,6*	7,4 ± 1,2	43,0 ± 2,3*	5,9 ± 1,0
	Достоверность различия между 1-й и контрольной группой					
	A	NS	p < 0,001		p < 0,001	
	B	NS	p < 0,001		p < 0,001	
	C	NS	p < 0,001		p < 0,001	
	D	NS	p < 0,001		p < 0,001	
	E	NS	NS		p < 0,05	
	между 2-й и контрольной группой					
	A	NS	p < 0,001		p < 0,001	
	B	NS	p < 0,001		p < 0,001	
	C	NS	p < 0,001		p < 0,001	
	D	NS	P < 0,001		p < 0,001	
	E	NS	NS		p < 0,01	
	между 1-й и 2-й группой					
	A	NS	p < 0,001		p < 0,01	
	B	NS	NS		NS	
	C	NS	NS		NS	
	D	NS	NS		NS	
	E	NS	NS		NS	

Примечание: * – достоверное отличие между предыдущим и последующим исследованиями (p < 0,05).

у большинства больных степени пареза. Наряду с увеличением силы отмечалось улучшение качества движений – способность совершать тонкие координированные движения, что существенно помогало бытовой адаптации пациентов. У значительной части пациентов наблюдался регресс спастического мышечного гипертонуса. Данная положительная динамика двигательных функций имела место как в период лечения церебролизином, так и после отмены препарата (3-й визит).

Наряду с двигательными расстройствами выявлялось улучшение поверхностной и/или глубокой чувствительности, причем у 7 больных выраженные нарушения как поверхностной, так и глубокой чувствительности (гемианестезия) практически полностью регрессировали.

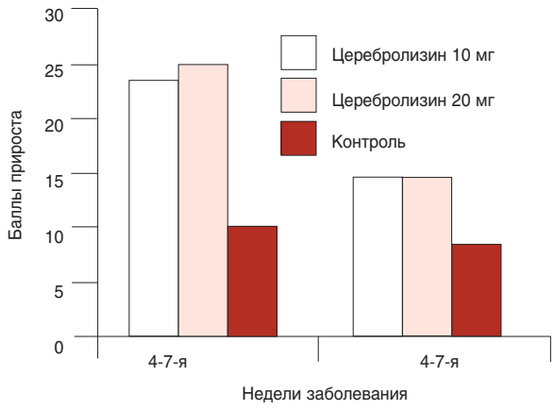


Рисунок. Динамика прироста интегральных показателей шкалы B. Lindmark у больных, получавших церебролизин, и контрольной группы

Афатические расстройства (нетяжелая сенсорно-моторная афазия – 9 больных с нарушением кровообращения в левой каротидной системе) несколько регрессировали, однако полного восстановления нарушенных функций отмечено не было. У больных с центральной дизартрией (3 больных с нарушением кровообращения в правой каротидной системе) к последнему визиту сохранялись речевые нарушения, хотя и меньшей степени выраженности.

Во 2-й группе пациентов направленность изменений двигательных и чувствительных нарушений были сходными с таковыми у пациентов 1-й группы, однако снижение мышечного тонуса имело место в меньшей степени.

Темпы регресса неврологических нарушений во 2-й группе больных были несколько выше, чем в 1-й группе, однако к 11-й неделе темпы восстановления были приблизительно на одном уровне (рисунок).

Во 2-й группе больных в большей степени, чем в 1-й группе, наблюдалась положительная динамика речевых нарушений. Так, у 5 больных с афатическими расстройствами (левосторонняя локализация инсульта) регресс речевых нарушений в период наблюдения был практически полным.

При оценке неврологического дефицита по шкале B. Lindmark учитывали показатели отдельных ее подшкал: A – способность больного к выполнению активных

Cerebrolisin-new.qxd 18.12.2008 18:28 Page 46

движений в руке и ноге, B – способность к выполнению быстрых переменных движений, C – подвижность больного, D – равновесие, E – состояние поверхностной и глубокой чувствительности. Было отмечено также, что в отличие от контрольной группы, в которой регресс двигательных нарушений шел параллельно и приблизительно с одинаковой интенсивностью с регрессом чувствительных нарушений, как в 1-й, так и во 2-й группе больных регресс двигательных нарушений несколько превалировал над регрессом чувствительных расстройств (табл. 2). Кроме того, динамика восстановления двигательных функций, в отличие от чувствительных, характеризовалась статистически достоверными сдвигами (2-й визит) в обеих группах больных.

На фоне применения церебролизина как в 1-й, так и во 2-й группе больных ишемическим инсультом отмечалось улучшение уровня повседневной деятельности и самообслуживания по шкале D. Barthel (табл. 3). Данное улучшение наблюдалось также и в контрольной группе, хотя было выражено в меньшей степени. Динамика восстановления по шкале D. Barthel была больше выражена во 2-й группе больных, однако разница была небольшой. На 2-м и 3-м визитах (6-я и 10-я недели заболевания) было выявлено статистически достоверное отличие в обеих основных группах от контрольной.

Переносимость

Препарат в основном хорошо переносился пациентами. У 3 больных 1-й группы с нарушением кровообращения в правой каротидной системе и у 6 больных 2-й группы также с нарушением кровообращения в правой каротидной системе имели место дисфорические нарушения умеренной степени выраженности, заключавшиеся в быстрой смене настроения от плаксивости до эйфории. После прекращения курса терапии они практически полностью регрессировали. У больных контрольной группы подобные явления отмечались у 2 пациентов.

У 2 больных 1-й группы с нарушением кровообращения в правой каротидной системе и у 8 больных 2-й группы (6 – с нарушением кровообращения в правой каротидной системе и 2 – в левой каротидной системе) имела место некоторая чрезмерная активация в психоэмоциональной сфере, что, в частности, сопровождалось трудностями в засыпании, поверхностным сном с частым просыпанием и чувством неудовлетворенности сном. Данные изменения были, однако, непостоянными и после окончания терапии (к 7-й неделе) в значительной степени регрессировали.

Таблица 3. Динамика интегральных показателей шкалы D. Barthel у больных, получавших церебролизин, и контрольной группы

Группа	Показатели шкалы D.Barthel. баллы (M ± δ)		
	визит 1	визит 2	визит 3
1-я	63,8 ± 5,3 (n = 25)	80,6 ± 3,3* (n = 25)	90,4 ± 3,1* ** (n = 24)
2-я	64,0 ± 4,3 (n = 25)	81,4 ± 4,3* (n = 25)	91,0 ± 3,3* ** (n = 24)
Контрольная	64,6 ± 5,1 (n = 26)	72,8 ± 5,8* (n = 26)	78,2 ± 4,6* ** (n = 26)
Достоверность различии:			
межлу 1-й и контрольной группой	NS	p < 0,001	p < 0,001
между 2-й и контрольной группой	NS	p < 0,001	p < 0,001
межлу 1-й и 2-й группой	NS	NS	NS

Примечания: * – достоверное отличие между предыдущим и последующим исследованиями (p < 0,05). ** – достоверное отличие между 3-й и 7-й неделей заболевания (p < 0,05).

Фармакоэкономический анализ применения церебролизина в восстановительном лечении больных ишемическим инсультом

Для пациентов 1-й группы средняя суммарная стоимость лечения и диагностики за период наблюдения составила на 1 человека 7 975,5 + 234,1 руб.; для пациентов 2-й группы – 11 896,9 ± 171,1 руб.; в контрольной группе – 4 767,0 ± 244,6 руб. Статистически достоверная разница (p < 0,001) средней суммарной стоимости на 1 человека была отмечена между 1-й и контрольной группами, между 2-й и контрольной группами, а также между 1-й и 2-й группой.

При анализе «затраты-эффективность» стоимость одного балла прироста по шкале B. Lindmark у больных 1-й группы составила 226,6 ± 57,5 руб., у пациентов 2-й группы – 310,8 ± 82,3 руб., в контрольной группе – 333,1 ± 122,1 руб. Статистически достоверная разница (p < 0,001) при анализе «затраты-эффективность» стоимости одного балла прироста по шкале B. Lindmark имела место между 1-й и контрольной группой, а также между 1-й и 2-й группой. Между 2-й и контрольной группой статистически достоверных отличий не было (p = 0,4).

При проведении анализа «затраты-эффективность» стоимость одного балла прироста по шкале D. Barthel у больных 1-й группы составила 341,2 ± 101,4 руб., у больных 2-й группы – 480,1 ± 109,4 руб., в контрольной группе – 428,9 ± 114,3 руб. Статистически достоверная разница при анализе «затраты-эффективность» стоимости одного балла прироста по шкале D. Barthel имела место между 1-й и контрольной группой (p < 0,01), а также между 1-й и 2-й группой (p < 0,001). Между 2-й и контрольной группой статистически достоверных отличий не было (p = 0,1).

Сложность и многокомпонентность нарушений мозгового метаболизма при неврологических заболеваниях обусловливают неоднозначность мнений о нейропротективной и метаболически активной терапии в клинической неврологии. Несомненно, однако, что данное направление является одним из ключевых, наиболее перспективных и в то же время сложных в неврологической фармакотерапии [7, 11-13, 19, 35, 45, 46].

Применение церебролизина в неврологической практике насчитывает уже несколько десятилетий. Его эффективность была показана в многочисленных исследованиях как в России, так и за рубежом при самых различных заболеваниях [2, 5-12, 17, 19, 22, 23, 30, 33, 35, 39-41, 45-47]. Церебролизин относится к группе препаратов с полимодальным действием на метаболизм мозга. Он содержит низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, обеспечивающие метаболическую регуляцию, нейропротекцию, функциональную нейромодуляцию и нейротрофическую активность. В продолжающихся до настоящего времени исследованиях было показано, что церебролизин обладает

Cerebrolisin-new.qxd 18.12.2008 18:28 Page 47

действием, стимулирующим рост различных популяций нейронов центральной и периферической системы, обладает свойствами факторов роста [30, 41, 42, 45].

Одним из существенных вопросов применения церебролизина у больных с сосудистой патологией головного мозга является вопрос об используемых дозах препарата и длительности проводимого курса терапии [7, 11, 12, 18, 35]. В проведенных ранее исследованиях при терапии ишемического инсульта в остром и восстановительном периодах была показана эффективность достаточно больших доз церебролизина (от 10 мл/сут и более) [5-12, 17, 33, 35, 40].

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о статистически достоверном регрессе неврологических нарушений у больных, получавших церебролизин, в сравнении с контрольной группой. Обращает на себя внимание профиль восстановления нарушенных функций – относительное превалирование восстановления двигательных функций над чувствительными на фоне терапии препаратом, в отличие от больных, принимавших только базисную терапию. Характерной была также положительная динамика восстановления нарушенных речевых функций у пациентов, получавших церебролизин, причем регресс афатических нарушений был значительней при большей суточной дозе препарата (20 мл). Эти данные в определенной степени согласуются с результатами проведенных ранее исследований [2, 5, 9, 17]. Значимым является тот факт, что темпы восстановления в период лечения церебролизином были выше при использовании суточной дозы препарата 20 мл, чем при терапии в дозе 10 мл. Данный факт, возможно, свидетельствует о дозозависимом эффекте на фоне терапии церебролизином. Важным и перспективным представляется пролонгированное действие препарата в течение значительного периода после его отмены, что обусловило более высокие темпы восстановления к 11-й неделе у больных, получавших церебролизин, в сравнении с контрольной группой. Возможно, это связано с запуском церебролизином каскада биохимических механизмов, стимулирующих и в отдаленном периоде процессы пластичности, обеспечивающие восстановление нарушенных функций.

Вторым аспектом данного исследования было изучение фармакоэкономических характеристик применения церебролизина у больных, перенесших ишемический инсульт. Была подсчитана средняя суммарная стоимость прямых медицинских расходов на 1 пациента в группах больных, получавших церебролизин, и в контрольной группе. Средняя суммарная стоимость на 1 больного была существенно выше в группах больных, получавших церебролизин в суточной дозе 10 мл и особенно 20 мл, чем в контрольной группе. Данный факт в значительной степени обусловлен тем, что в России, в отличие от многих зарубежных стран [24, 28, 29, 34], имеют место непропорционально большие (до 50% прямых затрат и более) расходы на лекарственные средства. Тем не менее, при анализе «затраты-эффективность» стоимость 1 балла прироста по шкале B. Lindmark у больных 1-й и 2-й групп была ниже, чем в контрольной группе. Это говорит о том, что применение более дорогой, но в то же время более эффективной лечебной технологии позволило в конечном итоге снизить затраты на единицу эффективности.

Заключение

Таким образом, в ходе данного исследования была выявлена достоверно более значительная положительная динамика восстановления нарушенных функций у больных, получавших церебролизин, чем у пациентов контрольной группы. Общая стоимость в группах больных, получавших препарат, была выше, чем в контрольной группе: в то же время стоимость такого лечения на единицу эффективности была меньше либо сопоставима в группе пациентов, получавших церебролизин, и в контрольной группе. Доза церебролизина 10 мл/сут при достаточно длительном курсе является клинически и фармакоэкономически оправданной. Отмечена тенденция к более значительному улучшению при применении препарата в дозе 20 мл/сут.

Литература

1. Белоусов Ю.Б. Доказательная медицина. Журн клин фармакол и тер 1999; 8: 6: 3-4.
2. Боголепова А.И. Высшие психические функции у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1997.
3. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Профилактика острых нарушений мозгового кровообращения: теория и реальность. Журн неврол и психиат 1996; 96: 5: 4-9.
4. Виленский Б.С. Инсульт. Ст-Петербург: Медико-информационное агентство, 1995.
5. Гехт А.Б. Динамика клинических и нейрофизиологических показателей у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта: Дис. ... д-ра мед. наук. М 1993.
6. Гехт А.Б. Ишемический инсульт в восстановительном периоде: клиника, патогенез и лечение. Всероссийский съезд неврологов. 7-й: Материалы. Н. Новгород 1995.
7. Гехт А.Б. Возможности фармакотерапии в комплексном восстановительном лечении, вторичной профилактике ишемического инсульта и реабилитации больных. Фармакология в неврологии и психиатрии. Лекции для практикующих врачей. Под ред. Ю.А. Александровского, Ю.Б. Белоусова, Е.И. Гусева. А.Г. Чучалина. М 2002; 54-65.
8. Гусев Е.И. Ишемическая болезнь головного мозга. М 1992.
9. Гусев Е.И., Бурд Г.С., Гехт А.Б. и др. Клинико-нейрофизиологическое исследование влияния церебролизина на функциональное состояние головного мозга в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта. Журн неврол и психиат 1994; 94: 1: 9-13.
10. Гусев Е.И., Виленский Б.С., Скоромец А.А. и др. Основные факторы, влияющие на исходы инсультов. Журн неврол и психиат 1995; 95: 1: 4-8.
11. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Современные представления о лечении острого церебрального инсульта. Неврология. Consilium medicum 2000; 2: 2: 60-66.
12. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001.
13. Гусев Е.И., Никифоров А.С., Гехт А.Б. Лекарственные средства в неврологической практике. М: МЕДпресс-информ 2003.
14. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России. Инсульт (приложение к Журн неврол и психиат). 2003; 9: 3-5.
15. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Белоусов Ю.Б. и др. Общие принципы проведения фармакоэкономических исследований в неврологии. Методические рекомендации № 32/33. Правительство Москвы. Департамент здравоохранения. М 2003.
16. Машковский М.А. Лекарственные средства. В 2 частях. 14-е изд., перераб. и доп. М: Новая волна 2000.
17. Павлов Н.А. Функциональное состояние систем афферентации у больных, перенесших ишемический инсульт (клинико-нейрофизиологическое исследование, лечебные аспекты): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2001.
18. Скворцова В.И., Евзельман М.А. Ишемический инсульт. Орел 2006.

Полный список литературы, включающий 32 пункта, находится в редакции.

Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2007. – № 10. – С. 26-33.

***

Mironenko2.qxd 18.12.2008 18:28 Page 48

Т.В. Мироненко, С.Г. Перетятько,
Луганский государственный медицинский университет

Острая гипертоническая энцефалопатия: принципы диагностики и лечения

Артериальная гипертензия (АГ), как известно, сопровождается системной васкулопатией, вызывая поражение сосудов преимущественно мелкого калибра различных органов: почек, сетчатой оболочки глаз, сердца. Сосуды мозга, безусловно, не могут быть интактными по отношению к изменчивому периферическому и интракраниальному сосудистому сопротивлению.

В процессе развития и прогрессирования АГ на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы головного мозга формирует сложный и многообразный комплекс первичных деструктивных (острых, повторных), вторичных репаративных изменений и адаптивных процессов – гипертоническую ангиопатию головного мозга [3, 5, 10, 15].

Поэтому логично возникновение нарушений мозгового кровообращения, которые трактуются как острая и хроническая гипертоническая энцефалопатия, мозговые инсульты [1, 7].

В этой связи острая гипертоническая энцефалопатия (ОГЭ) представляется как клинический синдром, возникающий в результате резкого повышения артериального давления (АД) и характеризующийся интенсивной продолжительной цефалгией, нарушением сознания, эпилептическими пароксизмами, нарушением зрения. Продолжительность ОГЭ колеблется от 2-3 часов до 1-2 суток [12].

Таким образом, данная клиническая форма занимает промежуточное положение между церебральными гипертоническими кризами тяжелого течения и мозговыми инсультами.

ОГЭ встречается достаточно редко, однако требует особого внимания и своевременной диагностики в виду возможной ее трансформации в геморрагический инсульт или развития отека мозга с последующими витальными осложнениями.

Патогенез ОГЭ связан со срывом реакции ауторегуляции мозгового кровотока. В ответ на быстрое и значительное повышение АД, которое может достигать 250-300/130-170 мм рт. ст., рефлекторного сужения интракраниальных сосудов не происходит, а напротив – их паралитическое расширение в определенных участках сосудистого русла. При этом повышается проницаемость сосудистых мембран гематоэнцефалического барьера. В результате увеличения внутрисосудистого гидродинамического давления возникает фильтрация в ткань мозга богатой белком составляющей плазмы, то есть развивается вазогенный отек головного мозга. В таких условиях снижается кровообращение в мозговой ткани в связи с ухудшением реологических свойств крови за счет уменьшения плазменной составляющей, повышения деформируемости эритроцитов, агрегационной активности тромбоцитов. Кроме того, развивается компрессия участков микроциркуляторного русла отечной мозговой тканью, что приводит к редукции локального кровотока. Несомненно, развившиеся дисгемические расстройства способствуют усилению циркуляторной гипоксии и ишемии мозга [14, 16].

Патоморфологическая характеристика ОГЭ заключается в комплексе морфоструктурных изменений со стороны внутримозговых артериол (плазморрагии, фибриноидный некроз с формированием милиарных шаровидных аневризм, осложняющихся образованием «гипертонического» стеноза, ремоделированием пристеночных и обтурационных тромбов) и окружающего их вещества головного мозга (периваскулярный энцефалолизис, очаги неполного некроза мозговой ткани). Вероятно, сочетание этих структурно-функциональных изменений, прежде всего со стороны сосудистой системы головного мозга и в меньшей степени мозговой ткани, не только обусловливает клинические проявления заболевания, но и позволяет рассматривать данный клинический синдром как более тяжелый по течению в сравнении с обычными церебральными гипертоническими кризами (рис. 1, 2, 3).

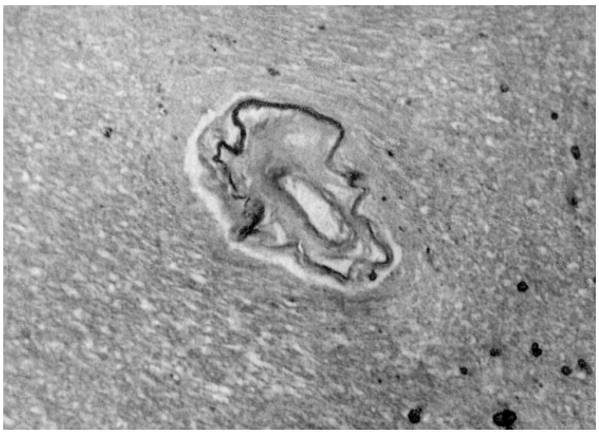


Рис. 1. Перекалибровка интрацеребральной артерии после неоднократных плазморрагий. Окраска фуксином на эластические волокна х 100

Mironenko2.qxd 18.12.2008 18:28 Page 49

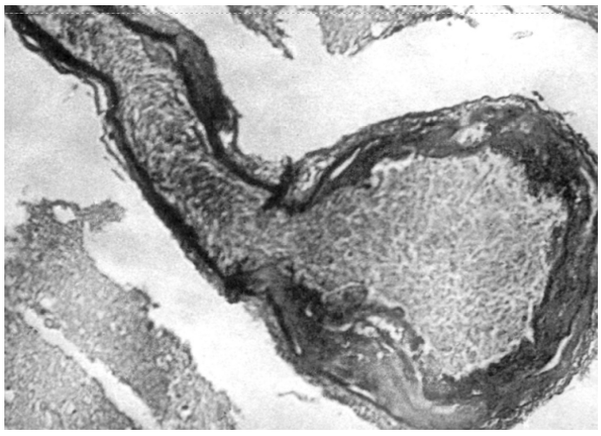


Рис. 2. Фибриноидный некроз стенки интрацеребральной артерии с формированием милиарной аневризмы. Окраска фуксином на эластические волокна х 60

Клиническая картина ОГЭ всегда проявляется выраженным общемозговым синдромом. Головная боль постоянна, носит неуклонно нарастающий характер, первоначально локализована в затылочной области, по мере прогрессирования приобретает все более генерализованный характер. Появляется тошнота, неоднократная рвота, легкие менингеальные признаки в виде светобоязни, ригидности затылочных мышц. Присоединяются выраженные вестибулярные расстройства, такие как головокружение, неустойчивость при ходьбе, ощущения покачивания, проваливания.

При ОГЭ другим, не менее частым, является синдром зрительных расстройств в виде симптомов раздражения (появления светящихся пятен, спиралей, мушек) либо выпадения (скотомы, гемианопсии, амблиопии). Как правило, появление зрительных симптомов при ОГЭ обусловлено дисфункцией зрительного анализатора на уровне затылочных долей, зрительного нерва, сетчатой оболочки глаза [8, 9].

Кроме того, патогномоничным признаком ОГЭ считают и наличие эпилептического синдрома, который является полиморфным по характеру пароксизмов. Классические генерализованные судорожные припадки наиболее характерны для ОГЭ. Вместе с тем, наблюдаются и локальные судороги с вторичной генерализацией, и судороги кортикального типа в виде клонических подергиваний мышц конечностей. Приступы могут быть единичными, одиночными редкими или повторными серийными.

Как правило, для ОГЭ не характерны очаговые неврологические симптомы. При наличии в анамнезе инсультов с определенным неврологическим дефицитом возникает так называемая декомпенсация «старого очага», которая сопровождается углублением имеющейся неврологической симптоматики. Вместе с тем, ряд авторов обращает внимание на возможное появление при ОГЭ таких неврологических симптомов, как онемение и парестезии конечностей, носа, языка, губ, преходящей слабости в конечностях и другой рассеянной неврологической микросимптоматики, что обусловлено диффузными ишемическими изменениями в мозге.

Состояние сознания пациентов в определенном смысле отображает тяжесть развивающегося поражения головного мозга при ОГЭ.

Отмечена динамика изменения сознания от первоначального беспокойства, психомоторного возбуждения, появления вялости, сонливости до спутанности, дезориентации, в тяжелых случаях – вплоть до развития комы.

Таким образом, ОГЭ имеет четкую клиническую дифференциацию. С одной стороны, она протекает намного тяжелее гипертонического криза, с другой – легче, чем мозговые инсульты, в связи с отсутствием очаговых неврологических расстройств.

Диагностика ОГЭ предусматривает проведение офтальмоскопии, лабораторных, инструментальных и нейровизуализационных методов.

При офтальмоскопическом исследовании могут присутствовать признаки повышенного внутричерепного давления – застойные явления дисков зрительных нервов либо наличие гипертонической ангиопатии.

Лабораторные исследования выявляют неспецифические изменения – преходящую гипергликемию, нейтрофильный лейкоцитоз с ускорением скорости оседания эритроцитов в рамках стресс-синдрома. У пациентов с АГ, сочетающейся с первичным или вторичным поражением почек, возможно присутствие гиперазотемии.

При исследовании спинномозговой жидкости также возникают изменения, подтверждающие наличие ликворно-гипертензионного синдрома в виде повышенного давления ликвора от 200 до 300 мм водн. ст. с нормальным его составом, в ряде случаев возможно незначительное повышение уровня белка и лимфоцитов.

ЭЭГ-изменения свидетельствуют о наличии общемозгового синдрома в виде дезорганизации основных ритмов, появлении медленной очаговой активности, преимущественно в затылочных отведениях, возникновении эпилептических волн. ЭКГ-картина соответствует традиционным изменениям, характерным для артериальной гипертензии: гипертрофия левого желудочка, миодистрофические изменения разной степени выраженности. При КТ и МРТ головного мозга определяются очаговые изменения или сливающиеся гиподенсивные поля, соответствующие субкортикальному белому веществу затылочной или теменно-затылочной локализации. Аналогичные изменения выявляются в мозжечке, стволе мозга. Как проявление отека головного мозга визуализируется сужение боковых желудочков, реже – очаговые изменения плотности мозга. В Т2-режиме МРТ головного мозга позволяет дифференцировать изменения вследствие

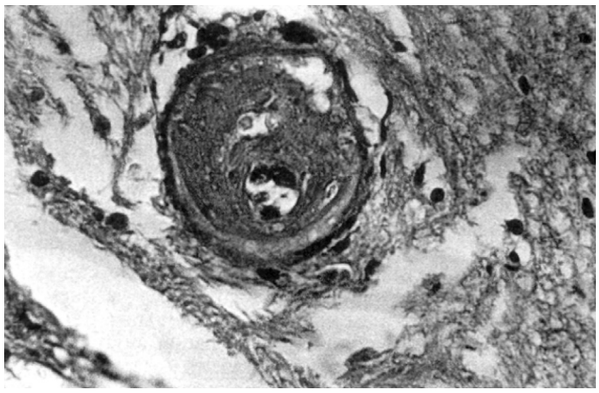


Рис. 3. Плазморрагия в сторону интрацеребральной артерии с набуханием и сужением просвета («гипертонический стеноз»). Окраска гемотоксилином и эозином х 400

Mironenko2.qxd 18.12.2008 18:28 Page 50

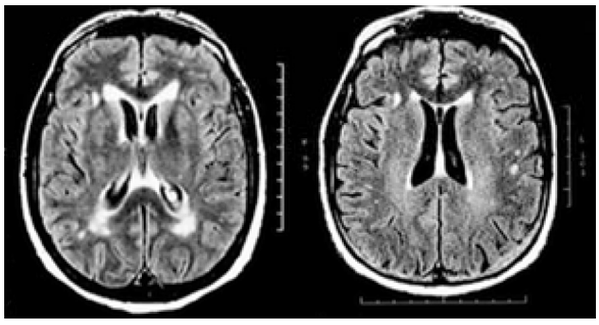


**Рис. 4. МРТ при ОГЭ.
Перивентрикулярные изменения и их значительное разрешение после лечения АГ**

вазогенного отека мозгового вещества от ишемического очагового поражения (рис. 4, 5, 6).

Принципы лечения ОГЭ сводятся к обязательной госпитализации пациентов в реанимационное отделение или палату интенсивной терапии с последующим проведением мониторинга витальных функций и интенсивной терапии [2].

Проводимое лечение должно быть патогенетически обоснованно и направлено на снижение АД, нейропротекцию, устранение отека мозга, судорог, поддержание гомеостаза. Антигипертензивная терапия ОГЭ должна быть экстренной. Многие авторы предлагают первоначальное снижение АД на 25% от исходного уровня (что не выходит за рамки границ ауторегуляции мозгового кровотока), при необходимости – до показателей АД на 10-15% выше привычных цифр.

При проведении терапии следует учитывать резистентность сосудов мозга к гипотензивным препаратам вследствие срыва ауторегуляции, особенно у пациентов старше 60 лет, наличия окклюзирующего поражения экстра- или интракраниальных артерий, особенностей предшествующей антигипертензивной терапии. Кроме того, существуют маркеры выраженного нарушения реактивности церебральных сосудов, наличие которых указывает на ограничение возможности дополнительного расширения сосудов мозга . К ним относят наличие клинических признаков экстрапирамидного или псевдобульбарного синдромов, очаговых (лакунарных) и диффузных (лейкоареоз) изменений вещества головного мозга, гипертрофии левого желудочка, ишемической болезни сердца. Пациенты, имеющие указанные клинические маркеры нарушения цереброваскулярной реактивности, составляют группу высокого риска церебральных гипоперфузионных осложнений вследствие избыточного снижения АД при назначении антигипертензивной терапии [3].

Поэтому у больных с ОГЭ, развившейся не только на фоне АГ, но и других сосудистых заболеваний головного мозга, планировать желаемое снижение АД необходимо с учетом компенсаторных возможностей церебральной гемодинамики. При сохранении ее адаптационного резерва систолическое АД можно снижать на 20%, диастолическое – на 15%. При выраженных нарушениях в системе регуляции мозгового кровотока снижение систолического АД не должно превышать 15%, диастолического – 10% от исходного уровня.

В качестве антигипертензивных препаратов целесообразно назначение ингибиторов АПФ (каптоприл, эналаприл в дозе 0,5-1 мл в/в), антагонистов кальция (нифедипин в дозе 40-80 мг капельно).

Периферические вазодилататоры (нитропруссид натрия, диазоксид) могут обеспечивать быстрое и непродолжительное снижение АД.

Достаточно эффективны и гипотензивные препараты центрального действия (клонидин [клофелин] в/в капельно на 500 мл физ. р-ра или в/в струйно по 1-2 мл), а также ганглиоблокаторы (пентамин 5% по 0,5-3 мл в/м 2-3 раза в день или арфонад в дозе 0,1-0,2 мг/кг в/в капельно).

При ОГЭ, развившейся на фоне феохромоцитомы, в качестве антигипертензивного средства эффективно назначение регитина (1 мл – 10 мг на 5% растворе глюкозы – 250 мл в/в капельно). Для данных гипотензивных средств общим является быстрый лечебный эффект. Кроме того, некоторые из них оказывают и нейропротекторное действие. Так, ингибиторы АПФ способны оптимизировать тонус церебральных сосудов, восстанавливать их реактивность в условиях существующего при ОГЭ вазопареза, обусловленного срывом ауторегуляции мозгового кровотока.

Антагонисты кальция препятствуют редукции мозгового кровотока благодаря непосредственному действию на сосудистую стенку.

Вместе с тем, существует мнение о предположительном негативном влиянии периферических вазодилататоров (нитропруссида натрия) при ОГЭ из-за возможности дополнительного ухудшения венозного оттока и повышения ликворного давления. Однако, несмотря на отмеченные негативные особенности, данные средства являются препаратами выбора, поскольку оказывают быстрое и качественное гипотензивное действие, легко титруются и быстро утилизируются, обеспечивая кратковременный эффект.

В последующем при достижении планируемого снижения АД можно своевременно модулировать данные показатели. Указанные преимущества периферических вазодилататоров имеют приоритетное значение в ведении больных с ОГЭ.

Среди других антигипертензивных средств при лечении ОГЭ применяют β-адреноблокаторы (лабеталол) и α-адреноблокаторы (эсмолол).

Кроме того, не утратило актуальности использование сульфата магния (25% – 20 мл в/в капельно), который, являясь антагонистом кальция, помимо снижения АД, оказывает седативный и противосудорожный эффект.

Применяют и эуфиллин (2,4% – 20 мл в/в капельно), усиливающий почечный кровоток и диурез, а также стимулирующий венозный отток.

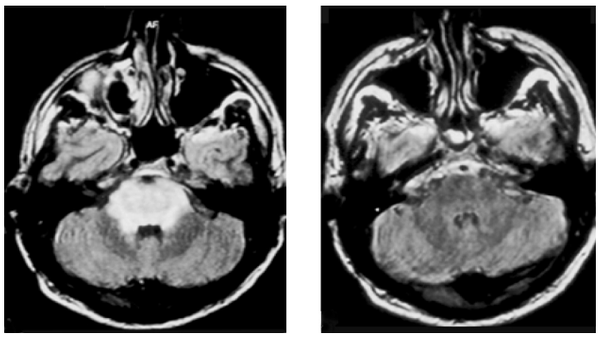


Рис. 5. МРТ при АГ: отек моста. Распространенное поражение ствола мозга и улучшение после устранения АГ

Mironenko2.qxd 18.12.2008 18:28 Page 51

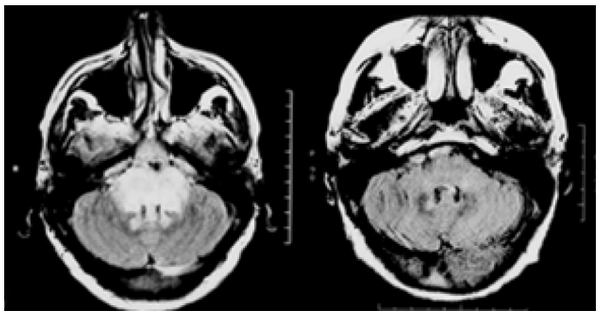


Рис. 6. МРТ при АГ: отек моста. Поражение ствола мозга и улучшение после лечения АГ

Для лечения отека головного мозга при ОГЭ эффективно назначение салуретиков (фуросемид в дозе 2-6 мл в/в капельно, этакриновая кислота), L-лизина эсцинат (0,1% – 10 мл в/в капельно на 100 мл физ. р-ра). Наряду с выраженным диуретическим эффектом эти средства способствуют снижению АД и не приводят к отсроченному повышению внутричерепного давления вследствие гиперосмолярности, индуцируемой применением осмотических диуретиков.

Важным направлением терапии ОГЭ является применение противосудорожных средств. Наиболее оптимальным является назначение реланиума, а от назначения аминазина следует воздерживаться ввиду его угнетающего воздействия на центральную нервную систему и возможного ортостатического эффекта. Следует отметить, что пациенты, перенесшие ОГЭ, в дальнейшем, как правило, не нуждаются в проведении длительной антиконвульсантной терапии.

Дискутабельным является вопрос о целесообразности проведения нейропротекторной терапии при ОГЭ. Это связано с тем, что ряд препаратов, таких как ноотропы, пептидергические средства обладает выраженным активирующим действием, и в условиях судорожной готовности мозга, возникшей вследствие отека и ишемии, могут выступать в качестве «условных» проконвульсантов. Поэтому альтернативным в сложившейся ситуации является использование нейрометаболитов и антиоксидантов.

Известно, что у пациентов с ОГЭ длительное время сохраняются нарушения в системе перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита, увеличивается коэффициент окислительного стресса [6]. Эти нарушения корригируются антиоксидантами (мексидол в дозе 400 мг в/в капельно, цераксон по 1000 мг в/в капельно или цитофлавин 10 мл в/в капельно). Оправданным является сочетание данных средств с активаторами глюконеогенеза: актовегин, солкосерил, милдронат в дозе 10-20 мл в/в капельно. Подобная комбинация препаратов двух указанных групп является примером локализованного лекарственного синергизма.

Эффективным в лечении ОГЭ является применение гипербарической оксигенации с использованием малых избыточных давлений или так называемой нормоксической лечебной компрессии [11]. Основным ее отличием от гипербарической оксигенации является возможность восстановления тканевого дыхания и микроциркуляции в зоне ишемии.

Несомненно, важным вопросом в лечении ОГЭ остается определение критериев исхода заболевания, возможность прогнозирования трансформации ОГЭ в геморрагический инсульт. Целесообразно выделить следующие предикторы неблагоприятного исхода ОГЭ: возраст больных (более 60 лет), сочетание АГ с сахарным диабетом, мерцательной аритмией, желудочковой экстрасистолией, наличие изолированной систолической АГ [4], недостаточное снижение АД в ночное время («нон-дипперы»), длительная потеря сознания (более суток), сниженный минутный объем крови и атеросклеротические изменения магистральных артерий головы, нарушение реологии крови. Эти факторы следует учитывать при организации ургентной помощи таким больным.

В заключение следует отметить, что ОГЭ является неотложным состоянием в клинике нервных болезней, которое указывает на несостоятельность систем, регулирующих мозговой кровоток, имеет определенный патоморфологический субстрат в виде преходящего отека вещества головного мозга, дистрофических изменений сосудистых стенок артериальной и венозной сети. Особенностями клинического течения ОГЭ является острое начало, преобладание общемозговой симптоматики над очаговой, тенденция к прогредиентности в случае несвоевременного или неадекватного назначения антигипертензивных средств. Изложенная выше информация позволит повысить качество диагностических и лечебных мероприятий пациентам с ОГЭ.

Литература

1. Ардашов В.Н., Фурсов А.Н., Конев А.В. Прогнозирование развития инфарктов мозга у больных гипертонической болезнью // Клиническая медицина. – М.: Медицина, 2004. – № 4. – С. 40-42.
2. Бритов А.Н., Манвелов Л.С. Профилактика нарушений мозгового кровообращения при артериальной гипертонии // Терапевтический архив. – М.: Медицина, 1997. – Т. 69, № 1. – С. 38-43.
3. Верещагин Н.В., Суслина З.А., Максимова М.Ю. Артериальная гипертония и цереброваскулярная патология: современный взгляд на проблему // Кардиология. – М.: Медиа-Сфера, 2004. – Т. 44, № 3. – С. 4-8.
4. Визир В.А., Березин А.Е. Изолированная систолическая артериальная гипертензия. Концепции различной достаточности или стратегия лечения, основанная на доказательствах // Український медичний часопис. – К.: Моріон, 2005. – 1/45, № 1-II. – С. 77-85.
5. Винницкий В.А., Усатенко О.Г., Клименко О.И. Гипертоническая энцефалопатия: патогенетические особенности и лечебная тактика // Журнал практичного лікаря – К.: Медицина України, 2002. – № 1. – С. 20-22.
6. Голиков А.П., Голиков П.П., Давыдов Б.В. Влияние мексидола на состояние окислительного стресса у больных гипертонической болезнью, осложненной гипертоническим кризом по церебральному варианту // Кардиология. – М.: Медиа-Сфера, 2002. – № 3. – С. 25-29.
7. Гулевская Т.С., Людковская И.Г. Артериальная гипертония и патология белого вещества головного мозга // Архив патологии. – М.: Медицина, 1992. – Т. 54, № 2. – С. 53-59.
8. Джоджуа А.Г., Грищенко С.В. Распространенность и выраженность прогностических признаков мозгового инсульта среди больных гипертонической болезнью // Международный медицинский журнал. – Харьков, 2003. – Т. 9, № 2. – С. 42-47.
9. Рожкова Л.А., Голик И.В. Гипертензивные дисциркуляторные энцефалопатии у женщин с постовариэктомическим синдромом // Международный медицинский журнал. – Харьков, 2003. – Т. 9, № 2. – С. 36-41.
10. Ефимова И.Ю., Астанина И.А., Колодина М.В. Церебральная микроциркуляция и структурные изменения головного мозга при эссенциальной гипертонии // Клиническая медицина. – М.: Медицина, 2004. – № 12. – С. 16-18.

Полный список литературы, включающий 16 пунктов, находится в редакции.

Korteksin.qxd 18.12.2008 18:28 Page 52

Л.Б. Новикова, Г.Г. Валитова, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Влияние кортексина на артериальную гипертензию у больных с церебральным инсультом

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что наличие артериальной гипертензии (АГ) повышает риск развития инсульта. На II Российском международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» в своем докладе директор Федерального государственного учреждения «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава», академик РАМН и РАН Е.И. Чазов акцентировал внимание на АГ: «Сегодня смертность населения у нас на 60-80% превышает европейские показатели. В прошлом году в России умерло 2 млн 303 тыс. человек, из них более миллиона (1 млн 291 тыс., то есть почти 56%) – от сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений: 620 тыс. унесла ишемическая болезнь сердца и 464 тыс. – кровоизлияния в мозг (инсульты). В возникновении этих роковых заболеваний решающую роль играет АГ. В 2001 г. в России была принята национальная программа по борьбе с этим бичом нашего времени». По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (1986), артериальной гипертензией принято называть мультифакториальное, генетически обусловленное заболевание, характеризующееся стойким хроническим повышением систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в результате усиления работы сердца и увеличения периферического сопротивления сосудов.

Среди АГ различают гипертоническую болезнь (ГБ) и симптоматическую гипертензию (СГ). По данным экспертов ВОЗ, 90-95% приходится на ГБ и только 5-10% – на СГ. Гипертонической болезнью принято называть нозологическую форму, в основе которой лежит невроз высших корковых и гипоталамических центров, регулирующих артериальное давление (АД). Наибольшее признание в патогенезе ГБ получила нейрогенная теория Ланга, по которой среди этиологических факторов ГБ ведущее значение имеют психоэмоциональные воздействия, стрессы, вызывающие расстройства высшей нервной деятельности с первичными нарушениями корковых и подкорковых регуляций, приводящими к запуску ренин-ангиотензинового механизма. Метаанализ проведенных многоцентровых исследований показал, что инсульт является более АД-зависимым состоянием, нежели инфаркт миокарда (Ж.Д. Кобалава, 2005; З.А. Суслина, 2006). Таким образом, задача оптимизации лечения пациентов указанных категорий является актуальной. Понятно, что эта проблема может быть решена путем внедрения в практику невролога эффективных современных препаратов. При ишемическом инсульте (ИИ) данные факторы также имеют ведущее влияние, на что мы хотели бы обратить внимание в данном исследовании.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности и переносимости отечественного препарата кортексин при лечении острого церебрального инсульта пациентов с АД.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в Городском противоинсультном центре г. Уфы на базе Больницы скорой медицинской помощи (БСМП).

Дизайн исследования включал два этапа.

Первый – введение кортексина врачом скорой помощи больному с ИИ на догоспитальном этапе, у постели больного дома, на производстве, на улице и т. п. Дозировка препарата: 10 мг внутримышечно (растворитель – новокаин, физраствор). Критериями включения были: ИИ, время от начала заболевания до поступления больного в стационар не должно превышать 24 часа (желательно первые 3-6 часов), возраст – не более 75 лет. Критерии исключения: кома II-III (наличие витальных нарушений), эпилептический припадок в начале заболевания, беременность, индивидуальная непереносимость препарата, злокачественные новообразования, тяжелая почечная и печеночная недостаточность.

Второй этап осуществлялся при поступлении в клинику Городского противоинсультного центра г. Уфы. После постановки диагноза пациенты были распределены и рандомизированы по группам: первая – получала нейропротекцию кортексином и стандартное лечение (за исключением применения других нейропротекторных препаратов пептидной структуры); вторая (сравнения) – стандартное лечение без кортексина. Все пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, периоду заболевания и тяжести состояния. С первого дня пребывания в клинике пациентам первой группы назначали нейропротекторную терапию кортексином по 10 мг внутримышечно два раза в сутки (в утреннее и дневное время) в течение 10 дней.

В обеих группах проводили лечение, направленное на регулирование АД, улучшение кровоснабжения головного мозга и метаболических процессов в нем. У пациентов с АГ регулярно проводили контроль АД и назначали антигипертензивные средства.

Для оценки эффективности применялись стандартные методики и критерии оценки неврологического

Korteksin.qxd 18.12.2008 18:28 Page 53

и клинического статуса больных. АД учитывалось с момента приезда «инсультной» бригады скорой помощи на место происшествия, в приемном покое БСМП и велось ежедневное наблюдение за уровнем АД в нейрососудистом отделении у исследуемых пациентов, а также проводилось суточное мониторирование АД. Неврологическую симптоматику оценивали в баллах по шкале Оргогозо и Международной шкалы инсульта до и после лечения в динамике. Средняя сумма баллов до лечения была приблизительно одинаковой во всех сравниваемых группах. Компьютерная томография (КТ), лабораторные исследования, включая общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, были проведены у всех пациентов, ультразвуковая доплерография магистральных сосудов головы и шеи, электроэнцефалограмма головного мозга, электрокардиография, эхокардиография и мониторинг АД – у 73,3%.

Результаты исследования и их обсуждение

Под наблюдением находились 60 больных в остром периоде ИИ, 30 из них – пациенты, получавшие кортексин на фоне стандартной терапии, и 30 – группа сравнения, пациенты которой получали стандартную терапию (24 женщины [40%] и 36 мужчин [60%]) (табл. 1).

Как видно из таблицы, в возрасте 50-59 лет среди больных отмечается преобладание мужчин, эта же тенденция выявилась и в возрасте 70-79 лет. Пенсионеры и инвалиды составили 63,3% пациентов, работающее население – 36,7%.

Большинство больных было госпитализировано в первые сутки заболевания, причем 50% пациентов были доставлены в первые 6 часов от начала заболевания, 96,3% – в первые сутки и только 3,7% – более суток от начала инсульта.

В 73,4% случаев ИИ развился в каротидной системе: 46,6% – в правом каротидном бассейне, 26,6% – в левом, реже – в вертебробазилярном бассейне (ВББ). Повторный инсульт выявился у 20% исследуемых, из них у 13,4% мужчин и 6,6% женщин. Мужчины в два раза чаще поступали с повторным инсультом, что может указывать на недостаточную вторичную профилактику у лиц мужского пола.

Установлено, что у мужчин правая каротидная система более уязвима, чем у женщин (в 2,5 раза, что на 33,3% меньше). По тяжести состояния более тяжелые больные были с поражением в ВББ.

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Возраст, годы			Итого	Средний возраст, годы
	50-59	60-69	70-79		
Мужчины (n, %)	12 (20)	10 (16,7)	14 (23,3)	36 (60)	63,3
Женщины (n, %)	6 (10)	10 (16,7)	8 (13,3)	24 (40)	64,7
Итого (n, %)	18 (30)	20 (33,3)	22 (36,7)	60 (100)	64,76 ± 6,83

Примечание: n – количество человек.

По патогенетическим подтипам ИИ больные были распределены таким образом: 80% (48 человек) – атеротромботический подтип ИИ, 20% – другие патогенетические типы инсульта: 6,6% – гемодинамический, 8,33% – лакунарный, 3,3% – кардиоэмболический и 1,67% – по типу гемореологической микрооккклюзии. При рассмотрении данных КТ было определено, что корреляция степени тяжести течения ИИ и категорий встречаемости признаков у исследуемых свидетельствует о том, что совокупность КТ-признаков прямо пропорциональна степени тяжести ИИ (табл. 2).

Анализ факторов риска позволил установить следующее (представлено в порядке убывания): 100% пациентов страдают атеросклерозом сосудов (по данным липидограммы и ультразвукового дуплексного сканирования); 98,3% – ГБ; по 96,7% – переживали стресс, гиподинамию, имели заболевания сердца и сосудов; 93,3% – пренебрегают алиментарными факторами; 91,7% – страдают гиперхолестеринемией; 90% – имеют наследственный характер передачи заболевания; 76,6% – страдают ожирением; 26,7% – курят и 10% – злоупотребляют алкоголем.

Одним из ведущих факторов риска является АГ. Ее степень определялась в соответствии с классификацией ВОЗ (1980) по уровню АД (степени АГ). Показания АД при поступлении у всех пациентов были выше нормы: среднее значение САД – 181,83 ± 31,6 мм рт. ст., ДАД – 103 ± 12,6 мм рт. ст. ГБ I степени наблюдалась у 66,6% пациентов (из них в 2 раза чаще у мужчин, чем у женщин), у 43,3% – более высокие показатели АД (табл. 3).

Заслуживает внимания достоверное преобладание ДАД у мужчин в сравнении с лицами женского пола в группе АГ I степени.

При рассмотрении взаимосвязи локализации инсульта и показателей АД установлено, что наибольшее количество больных было с АД, повышенным до умеренных цифр, причем с локализацией поражения в правом каротидном бассейне – 28 человек (46,6%) и с поражением в ВББ – 18 человек (30%).

При оценке АД в динамике выявлено, что стабилизация давления была более заметна и имела более четкую тенденцию к нормализации показателей в группе кортексина, по сравнению с группой контроля (табл. 4).

Также в неврологическом статусе выявилась положительная динамика, которая была более заметной в группе кортексина (табл. 5).

Из таблицы видно, что неврологическая картина при поступлении в обеих группах была однородная. Через 10 дней в группе стандартного лечения была более значима выраженность неврологического дефицита, чем в группе кортексина. При выписке наблюдался явный регресс общемозговых симптомов почти в 1,5 раза, улучшение речи на 30% по сравнению с контрольной

Таблица 2. Характеристика встречаемости категорий КТ-признаков у пациентов с острым ИИ

КТ-признаки ИИ	Частота встречаемости	
	I группа (n, %)	II группа (n, %)
Визуализация очага пониженной плотности	28 (100)	25 (100)
Наличие одной или нескольких артерий с повышенным коэффициентом поглощения рентгеновского излучения (гиперденсивность) = симптом усиления артерии	24 (85,7)	19 (76)
Утрата дифференцировки между серым и белым веществом мозга	17 (60,7)	14 (56)
Отек вещества мозга	9 (32,1)	10 (40)
Сглаженность борозд в очаге ИИ	9 (32,1)	10 (40)
Признак инсулярной ленты	10 (35,7)	11 (44)
Гиподенсивность базального ганглия	8 (28,6)	5 (20)
Снижение коэффициента поглощения рентгеновского излучения серым веществом (гиподенсивность) на 5-15 HU	28 (100)	25 (100)

Примечание: n – количество человек.

Korteksin.qxd 18.12.2008 18:28 Page 54

Таблица 3. Показатели АД у больных ИИ в острый период заболевания

Степень ГБ	Показатели АД, мм рт. ст.	Мужчины (n, %)	Женщины (n, %)	Итого (n, %)
I степень – мягкая	ДАД 90-104	26 (43,3)	14 (23,3)*	40 (66,6)
	САД 140-179	16 (26,7)	14 (23,3)	30 (50)
II степень – умеренная	ДАД 105-114	4 (6,6)	3 (5)	7 (11,7)
	САД 180-199	13 (21,7)	12 (20)	25 (41,7)
III степень – тяжелая	ДАД 115-120	6 (10)	6 (10)	12 (13,4)
	САД 200-229	5 (8,4)	-	5 (8,4)
Итого	САД, мм рт. ст.	184,04 ± 30,9	181,66 ± 31,3	181,83 ± 31,6
	ДАД, мм рт. ст.	104,23 ± 11,6	102,96 ± 12,5	103 ± 12,6

Примечания: * – $p < 0,01$; n – количество человек.

Таблица 4. Показатели АД у больных с ИИ в динамике

АД, мм рт. ст.	У постели больного (данные скорой помощи)		При поступлении		Через 10 дней		При выписке	
	I	II	I	II	I	II	I	II
Средние значения САД	186,33 ± 39,19	180,31 ± 31,33	181,83 ± 31,6	178,31 ± 29,7	132,6 ± 22,3*	140,7 ± 21,6	128,33 ± 11,6*	132,3 ± 13,6
Средние значения ДАД	104 ± 13,11	104,6 ± 11,3	103 ± 12,6	104,35 ± 11,7	99,6 ± 10,3	101,12 ± 10,3	90,45 ± 9,75**	96,55 ± 10,33

Примечания: p – достоверность различия между группой кортексина и группой сравнения; * – $p \approx 0,05$; ** – $p < 0,05$.

Таблица 5. Неврологическая картина у больных с ИИ в динамике

Симптомы заболевания	При поступлении (n, %)		Через 10 дней (n, %)		При выписке (n, %)	
	I	II	I	II	I	II
Нарушение сознания						
Оглушение	14 (46,6)	16 (53,3)	2 (6,6)	3 (10)	0	2 (6,6)
Сопор	4 (13,3)	2 (6,6)	0	1 (3,3)	0	0
Общемозговые симптомы						
Головная боль	17 (56,6)	16 (53,3)	2 (6,6)	6 (20)	1 (3,3)	4 (13,3)
Несистемное головокружение	10 (33,3)	12 (40)	2 (6,6)	5 (16,7)	0	1 (3,3)
Рвота	9 (30)	12 (40)	0	0	0	0
Менингеальный синдром	5 (16,7)	4 (13,3)	0	1 (3,3)	0	0
Очаговые неврологические симптомы						
Глазодвигательные нарушения	28 (93,3)	23 (76,6)	13 (43,3)	20 (66,6)	10 (33,3)	17 (56,6)
Нистагм	12 (40)	10 (33,3)	5 (16,7)	8 (26,6)	5 (16,7)	8 (26,6)
Центральный парез VII, XII пар черепно-мозговых нервов	27 (90)	29 (96,6)	25 (83,3)	26 (86,6)	20 (66,6)	26 (86,6)
Бульбарный паралич	5 (16,7)	6 (20)	5 (16,7)	6 (20)	5 (16,7)	6 (20)
Псевдобульбарный синдром	1 (3,3)	0	1 (3,3)	0	1 (3,3)	0
Неравномерный геми-парез	9 (30)	7 (23,3)	8 (26,6)	7 (23,3)	6 (20)	7 (23,3)
Равномерный геми-парез	18 (60)	21 (70)	14 (46,6)	19 (63,3)	15 (50)	19 (63,3)
Монопарез	3 (10)	1 (3,3)	3 (10)	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)
Гемиплегия	2 (6,6)	5 (16,7)	2 (6,6)	5 (16,7)	2 (6,6)	5 (16,7)
Пирамидная недостаточность	12 (40)	6 (20)	9 (30)	6 (20)	9 (30)	6 (20)
Гемигипестезия	27 (90)	25 (83,3)	18 (60)	20 (66,6)	10 (33,3)	15 (50)
Афазия	23 (76,6)	26 (86,6)	19 (63,3)	22(73,3)	13 (43,3)	20 (66,6)
Координаторные нарушения	29 (96,6)	28 (93,3)	25 (83,3)	27 (90)	15 (50)	20 (66,6)
Дизартрия	21 (70)	17 (56,6)	11 (36,6)	15 (50)	7 (23,3)	13 (43,3)

Примечание: n – количество человек.

группой, двигательных функций и общего состояния больных. Сопоставление неврологических показателей в сравниваемых группах по шкале Оргогозо и Международной шкале инсульта показало достоверное ускорение регресса неврологических нарушений на фоне лечения кортексином ($p < 0,01$) по сравнению с группой сравнения.

Вышеприведенные результаты исследований указывают на то, что применение кортексина в терапии АГ при ИИ дает более выраженный эффект стабилизации целевого уровня АД уже на десятый день лечения. К концу курса лечения кортексином у всех обследованных наблюдался значительный регресс неврологического дефицита, а показатели уровней САД и ДАД достоверно опережали по выраженности показатели в группе сравнения ($p < 0,05$). Положительное действие кортексина проявлялось при разных вариантах течения инсульта. Результаты оценки динамики АД у больных ИИ свидетельствуют о преимущественном влиянии препарата не только на функции центральной нервной системы, но и на состояние гемодинамики головного мозга. Кроме того, отмечена ранняя стабилизация витальных функций и гемодинамики у больных с церебральным инсультом тяжелой степени. Это связано с тем, что кортексин улучшает микроциркуляцию, межнейронную и межполушарную передачу, ускоряет обмен и восполнение дефицита нейромедиаторов, что диктует необходимость назначения данного препарата в комплексной терапии ИИ, включая больных с острой гипертонией.

Таким образом, нейропротекторная терапия больных с ИИ способствует предупреждению гибели нейронов, поддержанию биоэнергетических процессов в головном мозге, мембранопротектированию и сохранению структурной целостности гематоэнцефалического барьера и, тем самым, недопущению развития неврологического дефицита.

Полученные результаты впервые позволили установить положительное влияние кортексина на стабилизацию показателей АД у лиц с цереброваскулярным инсультом.

***

Кортексин®

Відновлення природних можливостей

достатньо
ЛИШЕ ПОШТОВХУ

№ UA/4470/01/01/ от 19. 04. 2006 №234

www.geropharm.ru
info@geropharm.ru

ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Semerenko.qxd 18.12.2008 18:29 Page 56

Н.Н. Каладзе, Л.А. Семеренко, Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Влияние антигомотоксического препарата ангио-инъель на состояние системы адаптации у детей с сердечными аритмиями

Одним из фундаментальных направлений современной физиологии является теория адаптации. Нормальная адаптация – это защитная реакция здорового организма. В случае чрезвычайной силы воздействий или их большой продолжительности возникает напряжение регуляторных систем, включая симпатоадреналовую систему и корковые механизмы регуляции. Это вызывает мобилизацию защитных механизмов. Перенапряжение процессов регуляции может привести к срыву адаптации с неадекватным изменением уровня функционирования основных систем организма и появлением патологических синдромов и заболеваний. Функционирование в организме единой иммунонейроэндокринной системы позволяет отнести состояние общерегулирующих механизмов к разряду перспективных способов контроля состояния кровообращения, которая, таким образом, может рассматриваться как индикатор адаптационных реакций целостного организма, где показатели сердечного ритма ярко отражают степень напряжения регуляторных систем [2, 3, 7, 9, 12-14].

В структуре сердечно-сосудистых заболеваний у детей ведущее место занимают нарушения ритма сердца (НРС). Они до конца не изучены, и их распространенность в детской популяции растет. Аритмии полиэтиологичны, но у детей чаще, чем у взрослых, имеют функциональный характер (по статистическим данным, 47% выявляемых у детей НРС и до 90% экстрасистолических аритмий являются функциональными). Это касается детей школьного возраста, особенно периода полового созревания, когда большую роль играют экстракардиальные факторы, связанные как с физиологической перестройкой регуляторных систем организма, так и с патологическими изменениями нейровегетативного обеспечения метаболизма и функции миокарда [4, 6, 10].

Исходя из вышесказанного, в рамках поиска новых и безопасных путей профилактики и лечения НРС у детей в терапевтический комплекс целесообразно включать средства, ориентированные на комплексные механизмы адаптации. Этим требованиям, по нашему мнению, отвечает специальный комплексный антигомотоксический препарат ангио-инъель. Ангио-инъель (Angio-Injeel) выпускается в форме раствора для инъекций – 5 ампул по 1,1 мл (Heel, Германия. Регистрационное свидетельство № UA/6658/01/01 от 11.07.07).

Состав: *Acidum formicicum* (D10, D30, D200), *Asclepias tuberosa* (D10, D30, D200), *Cactus* (D10, D30, D200), *Castoreum sibiricum* (D10, D30, D200), *Crataegus* (D10, D30, D200), *Plumbum jodatum* (D10, D30, D200), *Glonoinum* (D10, D30, D200), *Spigelia* (D10, D30, D200).

Препарат оказывает ангиопротекторное, антиаритмическое, спазмолитическое, гипотензивное, кардиотрофическое действия. Перечисленные эффекты достигаются вследствие увеличения коронарного кровотока, восстановления сосудистого тонуса, улучшения метаболизма кардиомиоцитов, благотворного влияния на вегетативный статус организма, оптимизации механизмов адаптации к физической нагрузке.

Благодаря многокомпонентности препарата ангио-инъель обеспечивается влияние практически на все звенья патогенеза сердечных аритмий (нарушение энергетического, белкового, жирового и углеводного метаболизма кардиомиоцитов, а также окислительно-восстановительных процессов вследствие расстройства центральной нервной, вегетативной и гуморальной регуляции деятельности сердца, нарушения обмена веществ в миокарде) [11]. Это позволяет уменьшить дозировку и длительность курса лечения аллопатическими препаратами, что, в свою очередь, снизит их токсическое влияние, а также устранить побочные эффекты применявшихся ранее лекарств. Так как в состав антигомотоксического препарата входят потенцированные компоненты (сверхмалые дозы гомотоксинов), в организме происходит индукция собственных защитных и самоисцеляющих механизмов [1, 5, 8].

Целью данной работы является изучение динамики показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) и суточной вариабельности сердечного ритма (ВСР) у детей с различными аритмиями при использовании в комплексе лечения антигомотоксического препарата ангио-инъель.

Материалы и методы исследования

В исследовании принимали участие 68 подростков – 28 мальчиков (41,2%) и 40 девочек (58,8%), средний возраст которых составил 13,1 ± 0,2 года. Из них 48 – с различными НРС. В соответствии с выявленными нарушениями ритма дети были разделены на 3 группы. Группу I составили 29 подростков (60,4%) с экстрасистолией (ЭС), II – 19 детей (39,6%) с синдромом слабости синусового узла (СССУ), III (контрольную) – 20 здоровых детей.

Semerenko.qxd 18.12.2008 18:29 Page 57

Все группы были однородны. Для исследования динамики показателей сердечного ритма в процессе лечения все обследованные групп I и II были подразделены на две подгруппы в зависимости от получаемой терапии – А и В. Пациенты из подгруппы А (группа сравнения, 23 подростка: IА – 12 с ЭС и IIА – 11 с СССУ) получали курс базисной терапии (ноотропные, мембраностабилизирующие и метаболические препараты). Для оптимизации лечения детям подгруппы В (25 подростков: IВ – 17 с ЭС и IIВ – 8 с СССУ) в терапевтический комплекс был включен антигомотоксический препарат ангио-инъель (внутримышечно по 1,1 мл 1 раз в 3 дня, всего – 10 инъекций).

Методы обследования включали изучение клинико-анамнестических данных, проведение стандартной поверхностной электрокардиограммы (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ кардиорегистратором Dia Card (АОЗТ «Солвейг», Киев), исследование суточной ВСР с использованием программы «КардиоБиоритм». Статистическую обработку проводили при помощи пакета программ Statistica 6,0.

Для оценки адаптационных механизмов при смене функциональных состояний организма в течение суток мы использовали уровни среднесуточной (срСут), среднедневной (срДн) и средненочной (срНоч) ЧСС. С целью определения адаптивного коридора колебаний ритма сердца у обследованных детей проводили временной анализ ВСР, при котором использовали следующие показатели:

- среднее значение стандартных отклонений интервалов RR за 5-минутные периоды (SDNN, мс) – интегральный показатель ВСР;
- стандартное отклонение усредненных за 5 минут значений интервалов RR (SDANN, мс) – отображает гуморальную регуляцию;
- процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс (pNN50, %) – отражает синусовую аритмию, связанную с дыханием;
- корень квадратный из суммы разностей последовательных RR интервалов (RMSSD) – отражает парасимпатическую активность.

Результаты исследования и их обсуждение

При обследовании подростков с различными НРС (48 человек) до лечения было выявлено повышение уровней срСут, срДн и срНоч ЧСС с различной степенью достоверности у детей с ЭС по сравнению с контрольной группой, а также достоверное ($p < 0,05$) снижение срНоч ЧСС у детей с СССУ. При анализе ВСР было выявлено достоверное снижение SDANN в группе I и его увеличение в группе II; повышение показателя активности парасимпатических влияний на ритм сердца у детей с СССУ, что свидетельствовало о напряжении обоих отделов вегетативной нервной системы в группе детей с ЭС. Полученные данные свидетельствуют о напряжении адаптационных реакций у детей с сердечными аритмиями.

Также была исследована динамика показателей сердечного ритма в процессе лечения. После проведенной терапии было выявлено достоверное ($p < 0,001$) уменьшение всех показателей ЧСС в группе детей с ЭС (срСут – 90,79 ± 0,96; срДн – 96,44 ± 0,85; срНоч – 76,03 ± 1,34 уд./мин) и увеличение срНоч ЧСС при СССУ – 65,74 ± 0,87 уд./мин ($p < 0,05$). При дифференцированном анализе динамики данных показателей в зависимости от комплекса лечения мы получили достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня срСут и срДн ЧСС у детей с ЭС и незначительное повышение срНоч ЧСС у детей с СССУ, получивших базисные препараты. В то же время у подростков с ЭС, в комплекс лечения которых был включен ангио-инъель, было отмечено более выраженное уменьшение всех показателей ЧСС и достоверное ($p < 0,05$) повышение срНоч ЧСС при СССУ, которые приближались к уровню показателей контрольной группы (табл. 1).

Таким образом, выявленная динамика явилась следствием восстановления вегетативных регуляторных механизмов, наиболее выраженного при использовании комплексного лечения, результатом которого стала сбалансированность основного параметра сердечно-сосудистой системы – частоты сердечного ритма.

Исходя из полученных результатов временного анализа ВСР после лечения (достоверное увеличение SDANN в группах детей с ЭС, наиболее выраженное в группе IВ [1,26 в сравнении с 1,11 в группе IА], а также снижение SDNN, SDANN и RMSSD у детей с СССУ, наиболее выраженное в группе IIВ, где их значения были максимально приближенными к показателям здоровых детей [табл. 2]), отмечено уменьшение симпатических влияний при ЭС и активация исходно сниженного симпатического тонуса при СССУ. Таким образом, отмечалась тенденция восстановления ВСР

Таблица 1. Динамика ЧСС у детей с сердечными аритмиями и без

ЧСС, уд./мин	До лечения		После лечения				Контрольная группа (n = 20)
	I	II	IА (n = 12)	IIА (n = 11)	IВ (n = 17)	IIВ (n = 8)	
срСут	96,14 ± 0,84	82,69 ± 1,08	92,25 ± 1,66*	82,90 ± 1,56	89,76 ± 1,11***	82,38 ± 0,86	81,30 ± 1,43
срДн	101,14 ± 1,00	93,12 ± 1,29	97,17 ± 1,40*	92,73 ± 2,01	95,94 ± 1,08**	92,38 ± 0,71	91,60 ± 2,10
срНоч	79,41 ± 1,33	62,42 ± 1,23	77,75 ± 2,65	64,91 ± 1,29	74,82 ± 1,32*	66,88 ± 1,0*	69,88 ± 2,64

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,005$ (различие достоверно в сравнении с исходными данными).

Таблица 2. Динамика показателей временного анализа ВСР у детей с сердечными аритмиями и без

Показатель	До лечения		После лечения				Контрольная группа (n = 20)
	I	II	IА (n = 12)	IIА (n = 11)	IВ (n = 17)	IIВ (n = 8)	
SDNN, мс	103,75 ± 4,3	114,05 ± 6,51	121,32 ± 20,1	110,7 ± 16,02	113,41 ± 6,82	97,5 ± 1,73*	89,65 ± 2,85
SDANN, мс	109,67 ± 6,2	240,60 ± 8,06	121,9 ± 33,2*	220 ± 11,13*	138,50 ± 7,01**	186,5 ± 27,3	160,18 ± 2,99
RMSSD, мс	117,84 ± 9,1	105,00 ± 4,84	117,14 ± 16,5	111,3 ± 10,28	122,55 ± 11,95	94,6 5,18*	76,88 ± 3,27
pNN50, %	40,28 ± 2,5	39,47 ± 4,3	39,47 ± 4,3	49,82 ± 3,74	43,50 ± 4,17	41,26 ± 2,4	40,29 ± 1,06

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Semerenko.qxd 18.12.2008 18:29 Page 58

(увеличение адаптационного коридора сердечного ритма при ЭС и снижение напряжения адаптационно-приспособительных реакций), достоверно наиболее выраженная у детей, получивших комплексное лечение с использованием антигомотоксического препарата ангио-инъель.

Выводы

1. У детей с НРС определяется избыточная активация адаптационных механизмов организма в виде повышенной напряженности вегетативных влияний в обеспечении гомеостаза и гуморально-метаболического канала регуляции сердечной деятельности.

2. Под влиянием антигомотоксического препарата ангио-инъель происходит оптимизация вегетативных механизмов регуляции сердца: повышение исходно сниженной у больных ЭС и понижение изначально повышенной ВСР при СССУ, нормализация показателей ЧСС, уменьшение влияния на сердечный ритм надсегментарных церебральных структур.

Полученные результаты дают возможность обосновать включение в комплекс лечения детей с НРС антигомотоксического препарата ангио-инъель.

Литература

1. Антигомотоксическая терапия распространенных заболеваний у детей: Справочное пособие для врачей / Под ред. С.П. Кривопустова, Б.К. Шамугия. – К.: Книга плюс, 2005. – Ч. 1. – 144 с.
2. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. – М.: Медицина, 1979. – 295 с.
3. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., Гаврилушкин А.П. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65-86.
4. Вибрані питання дитячої кардіоревматології: Навч. посібник для студентів вищих навчальних закладів IV рівня акредитації, лікарів-інтернів, дитячих кардіоревматологів, лікарів-педіатрів, лікарів загальної практики-сімейної медицини / Під ред. проф. О.П. Волосовця, В.М. Савво, С.П. Кривопустова. – К., Х., 2006. – 246 с.
5. Дощицин В.Л., Забелин И.В. Осложнения экстренной антиаритмической терапии // Кардиология. – 2004. – № 7. – С. 79-81.
6. Дубовая А.В. Вегетативная регуляция сердца и ее состояние при аритмиях // Таврический медико-биологический вестник. – 2007. – Т. 10, № 2. – С. 100-103.
7. Жарінов О.Й., Сороківський М.С., Черняга-Ройко У.П. Холтерівське моніторування електрокардіограми: еволюція клінічного застосування, діагностичні можливості, показання // Український кардіологічний журнал. – 2004. – №1. – С. 122-131.
8. Комплексные антигомотоксические препараты. – К.: Каскад-Медикал, 2004. – 279 с.
9. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. – 2-е изд. – М.: Медпрактика, 2003. – 340 с.
10. Мутафьян О.А. Аритмии сердца у детей и подростков (клиника, диагностика и лечение). – СПб.: Невский диалект, 2003. – 224 с.
11. Осколкова М.К., Куприянова О.О. Электрокардиография у детей. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 352 с.
12. Соболев А.В., Созыкина М.А., Рябыкина Г.В. Новый подход к оценке суточной вариабельности ритма сердца у здоровых детей // Педиатрия. – 2005. – № 5. – С. 108-112.
13. Хаспекова Н.Б. Диагностическая информативность мониторирования вариабельности ритма сердца // Вестник аритмологии. – 2003. – № 32. – С. 15-23.
14. Parer W.J., Parer J.T., Holbrook R.H. et al. Validity of mathematical methods of quantitating fetal heart rate variability // Am J Obstet Genecol. – 1985. – Vol. 153. – P. 402-409.

***

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

Связь между высоким уровнем липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 и заболеваниями периодонта

Американские исследователи определили тесную связь пародонтоза с повышением уровня маркера воспаления липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Лп-ФЛА2).

Лп-ФЛА2 играет ключевую роль в развитии атеросклероза, является маркером воспаления, служит независимым предиктором риска развития ИБС, а также неблагоприятного прогноза после перенесенного острого коронарного синдрома. Особенностями Лп-ФЛА2, привлекающими к ней внимание исследователей, являются специфичность в отношении сосудистого воспаления, минимальная биоизменчивость и стабильность при ишемии миокарда. Определение уровня и активности Лп-ФЛА2 наряду с другими маркерами воспаления потенциально может использоваться для выявления лиц с высоким риском коронарных событий как в общей популяции, так и в группах высокого риска.

Heidi Mochari и коллеги (Медицинский центр Университета Колумбии, Нью-Йорк) подчеркнули тот факт, что это – первое подтверждение связи между здоровьем ротовой полости и Лп-ФЛА2. То есть заболевания ротовой полости связаны с патологиями сердечно-сосудистой системы.

Заболевания периодонта, которые включают гингивит и периодонтит, являются хронической бактериальной инфекцией, поражающей десны и кость, удерживающую зубы. Более чем 26 млн взрослых американцев в возрасте старше 30 лет страдают заболеваниями ротовой полости.

Исследователи изучили 421 здорового взрослого члена семьи пациентов, госпитализированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Все были обследованы на традиционные для них факторы риска и соответствующие маркеры, связанные с возможным развитием заболевания, включая С-реактивный протеин (С-РП) и Лп-ФЛА2.

У людей уровень Лп-ФЛА2 при диагностированных ранее заболеваниях периодонта в 1,8 раза больше (> 215 нг/мл) по сравнению с теми, у кого были здоровые десны и зубы. У лиц, санировавших зубы в последние 12 месяцев, уровень С-РП, вероятно, поднимется (> 3,0 мг/л). Отношение между С-РП и здоровой полостью рта не были существенными после учета возраста, пола, факта курения, окружности талии и индекса массы тела.

Среди тех людей, которые не имели каких-либо факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, у 24% отмечались заболевания периодонта. Из них у 37% повышался уровень Лп-ФЛА2 или С-РП.

Эти данные предполагают, что люди со скрытым риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы не могли бы иначе быть идентифицированы традиционным методами.

http://www.theheart.org

Kleksan-new.qxd 18.12.2008 18:29 Page 59

В.И. Черний, А.Н. Колесников, Г.А. Городник, Н.Н. Смирнова, Г.И. Ермилов, Т.А. Мустафин, Е. Котлова,
Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

Оценка риска возникновения тромбоэмболических осложнений и эффективность различных методов профилактики у пациентов в критическом состоянии

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) и связанные с ним осложнения, в первую очередь тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), относятся к наиболее распространенным и представляющим опасность для жизни заболеваниям системы кровообращения. Ежегодно ТГВ и ТЭЛА диагностируют у 100-160 человек на 100 тыс. населения. Около 30% из них умирают в ближайший месяц, еще у 20% больных в течение последующих двух лет развивается рецидив заболевания [1, 2].

Среди факторов риска развития ТГВ особое значение имеет лечение пациента в стационаре. Госпитализация, изменение привычного образа жизни и режима питания, гиподинамия, психоэмоциональный стресс усиливают нарушения свертываемости крови, повышая более чем в 10 раз риск тромбоэмболических осложнений. ТГВ развивается у 22-25% больных с инфарктом миокарда, у 42-56% – с острым нарушением мозгового кровообращения и у 9% всех пациентов терапевтического профиля старше 65 лет. Значительно повышает риск венозного тромбоза и хирургическое вмешательство. При отсутствии профилактики ТГВ подколенно-бедренного и илеокавального сегментов развивается у 25-28% пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах брюшной полости, у 19% гинекологических и у 25% урологических больных, а после операции на тазобедренном суставе и при переломах головки бедренной кости частота этого осложнения достигает 45-59%. Вероятность ТЭЛА в данной ситуации возрастает до 50%, при этом у 2-5% больных с тромбозом ТЭЛА имеет массивный характер и ведет к смерти. Еще 18% больных этой категории умирают в ближайшие 3 месяца на фоне повторной ТЭЛА. Учитывая столь высокую медицинскую и социальную значимость венозного тромбоза, профилактику тромбоэмболических осложнений следует рассматривать как важный и обязательный элемент повседневной работы врачей стационара.

Особый интерес представляют пациенты нейрохирургического профиля в связи с тем, что распространенные морфологические и функциональные изменения церебральной системы кровообращения несомненно прогредиентны, но не всегда имеют гемодинамическое значение и клиническую манифестацию. Клиническим эквивалентом превращения недостаточности мозгового кровообращения в развернутую стадию заболевания становится дисциркуляторная энцефалопатия [3-9]. Ряд патогенетических факторов, среди которых преобладают нарушения центральной гемодинамики, морфологические изменения сосудов и реологических свойств крови, реализуясь, оказывают повреждающее воздействие на все сегменты цереброваскулярной системы.

В настоящее время существуют доказательства того [10-22], что тромбоцитарно-сосудистое взаимодействие играет важную роль в патогенезе нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при ишемическом поражении мозга. В физиологических условиях тромборезистентность сосудистой стенки, синтезирующей и секретирующей атромбогенные вещества с целью предотвращения чрезмерной активации гемостатической системы, преобладает над тромбогенным потенциалом, необходимым для гемостатического ответа. Кроме того, вещества с атромбогенной активностью влияют не только на гемостаз, но и на базальный тонус сосудов, их проницаемость, чувствительность к вазоактивным препаратам, то есть на состояние ГЭБ [19-22]. Также подтверждено, что гемостазиологические изменения являются следствием замедления кровотока, увеличения содержания коагулирующих факторов, угнетения противосвертывающей системы крови. Причем повреждение стенки сосудов является первопричиной тромбообразования, чему в значительной степени способствует гемолиз эритроцитов, освобождение лизосомальных ферментов, активация перекисного окисления липидов, снижение антитромбогенной активности эндотелиоцитов [37].

Таким образом, возникающее при политравме изменение баланса тромбогенного потенциала и тромборезистентности сосудистой стенки лежит в основе механизма обмена между внутренней средой организма и микросредой мозга [6, 9].

Как известно, среди факторов риска развития ТГВ особое значение имеет травма. Психоэмоциональный и болевой стресс усиливают нарушения свертываемости крови, повышая риск тромбоэмболических осложнений более чем в 10 раз [23, 24]. Гиперкоагуляционные нарушения гемостаза являются одним из основных патогенетических звеньев, обусловливающих развитие гнойных осложнений при черепно-мозговой травме (ЧМТ) и приводящих к развитию тяжелых тромботических осложнений [25].

Результаты морфологического исследования ультраструктуры неокортекса свидетельствуют о выраженных проявлениях отека-набухания мозга в очаге повреждения и, что особенно важно, в перифокальной зоне, что указывает на развитие воспалительного ответа, и о выраженных

Kleksan-new.qxd 18.12.2008 18:29 Page 60

вторичных нарушениях микроциркуляции поврежденного мозга [9, 26, 27]. Имеются все структурные признаки повреждения эндотелия, которые варьируют от незначительных дистрофических до выраженных деструктивных проявлений, признаки нарушения микроциркуляции. Расширенные просветы микрососудов содержат агрегированные и сладжированные клетки крови, слущенный эндотелий, микротромбы и нити фибрина, что свидетельствует о развитии локального внутрисосудистого свертывания крови. Эти морфологические находки подтверждаются изменениями в системе регуляции агрегатного состояния крови (РАСК), обнаруженными у 98% обследованных пациентов.

РАСК объединяет три специальные подсистемы:

- свертывающую;
- противосвертывающую;
- фибринолитическую.

Нарушение соотношения между этими подсистемами приводит к значительным изменениям гемостаза, который осуществляется при вовлечении трех основных компонентов: сосудистой стенки, клеток крови и плазмы. При этом каждый компонент несет в себе факторы, ко- и профакторы свертывания и фибринолиза, активаторы, ингибиторы [37].

Для сохранения крови в своем обычном состоянии необходима структурно-функциональная целостность сосудистого эндотелия, который предупреждает поступление в кровоток тромбопластина, активацию контактного фактора Хагемана (фактор XII), выделяет в кровоток естественные антикоагулянты – активатор плазминогена и антитромбин (АТ) III. Мощным естественным антикоагулянтом является тромбомодулин эндотелиальных клеток, который конвертирует тромбин из прокоагулянта в антикоагулянт. Тромбоагрегации препятствуют синтезирующиеся в неповрежденных эндотелиоцитах простациклин и фермент апираза (аденозиндифосфатаза), инактивирующий главный стимулирующий фактор агрегации тромбоцитов – аденозиндифосфат. Концентрация аденозиндифосфата увеличивается до критического уровня в результате повреждения сосудистой стенки, эндотелиоцитов, эритроцитов, выделения из активированных тромбоцитов. Несмачиваемость и интактность эндотелиального пласта обеспечивают пристеночный слой из гликопротеиновых гликозаминогликанов, однотипный заряд эндотелия и клеток крови, существующий дзета-потенциал. Отрицательный заряд поверхности эндотелиальных клеток обусловлен различными анионами гликокаликса (сиаловые остатки гликопротеинов и гликолипидов, карбоксильные и сульфатированные группы гликопротеинов, гликозаминогликанов, кислые группы фосфолипидов), распределение и содержание которых влияет на проницаемость, гемостаз и подвижность эндотелиальных клеток. Определенную роль в регуляции гемостаза и межклеточного взаимодействия играет синтезируемый эндотелиоцитами NO, который ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, является мощным естественным фактором релаксации сосудов [37].

Таким образом, слой нормальных эндотелиальных клеток служит тромборезистентной поверхностью, которая препятствует прилипанию лейкоцитов или тромбоцитов и активации внутренней и внешней коагуляционных систем. Нормальные эндотелиальные клетки образуют высокоизбирательный барьер для прохождения в паренхиму мозга веществ, входящих в состав крови. В системе ГЭБ эндотелий играет первостепенную роль [37].

Нарушения системы РАСК характеризуются развитием следующих гемостазиологических синдромов:

- снижения тромборезистентности сосудистой стенки;
- повышения агрегационной активности тромбоцитов;
- активации коагуляционного звена гемостаза;
- повышения вязкости крови.

Причем степень дисфункции РАСК коррелирует с тяжестью ушиба мозга [9].

Таким образом, для острого периода повреждения головного мозга характерно сочетание дисфункции центральных звеньев системы РАСК, активация свертывающих систем крови и снижение антитромбогенного потенциала сосудистой стенки. Гемокоррегирующую терапию необходимо проводить, учитывая указанные синдромы [9].

Целью данного исследования явилось изучение и оценка состояния системы гемостаза у пациентов с тяжелой ЧМТ и явлениями острой церебральной недостаточности, а также определение оптимальной тактики лечения и профилактики тромботических осложнений у больных, находящихся в критическом состоянии.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе отделения нейрореанимации Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО).

Причиной острой церебральной недостаточности у 58 больных стала тяжелая ЧМТ.

Для анализа динамики течения и оценки характера острой церебральной недостаточности исследования проводились в первый (1-3-и сутки) и второй (5-7-е сутки) периоды.

Количество больных в зависимости от вида повреждения головного мозга и результаты их лечения представлены в таблице 1.

Все пострадавшие поступали в отделение нейрореанимации в очень тяжелом состоянии (степень потери сознания по шкале ком Глазго составила 3-7 баллов) и нуждались в реанимационных мероприятиях, направленных на улучшение дыхания путем интубации трахеи и проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и на стабилизацию показателей гемодинамики. 42 пациента (72,4%) были переведены в отделение нейрореанимации из операционной после оперативного

Таблица 1. Количество больных и результаты их лечения в зависимости от вида ЧМТ

Вид ЧМТ	Количество больных				Всего
	выжившие		умершие		
	абсолют.	%	абсолют.	%	
Ушиб мозга тяжелой степени	8	66,7	4	33,3	12
Острые внутричерепные гематомы	24	68,6	11	31,4	35
Острые внутримозговые гематомы	7	63,6	4	36,4	11
Всего	39	67,2	19	32,8	58

Kleksan-new.qxd 18.12.2008 18:29 Page 61

устранения внутричерепных и внутримозговых гематом. Больные также нуждались в проведении ИВЛ и инотропной поддержке.

Комплекс лечения содержал экстракраниальные мероприятия, направленные на искусственную поддержку функции жизненно важных органов и систем организма, и интракраниальные, направленные на защиту головного мозга, нормализацию его кровообращения, функции ГЭБ, метаболизма и ликвороциркуляции, на предупреждение и лечение отека-набухания головного мозга, внутричерепной гипертензии, нейромедиаторных и других нарушений.

Всем пациентам проводилось тщательное динамическое неврологическое обследование. Для определения степени тяжести церебральной недостаточности была использована балльная оценка по шкале ком Глазго.

Исследование системы гемостаза включало 15 гемостазиологических параметров, характеризующих состояние:

• прокоагулянтного звена: активированное время рекальцификации плазмы (АВР), протромбиновый индекс (ПТИ) по Квику, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), количество фибриногена по Рудбергу;

• сосудисто-тромбоцитарного звена: количество, время и степень агрегации тромбоцитов, длительность кровотечения по Дьюку;

• антикоагулянтного звена: активность АТ III;

• фибринолитического звена: количество плазминогена, фибринолиз XIIa-зависимый и индуцированный, антиплазминовая активность, количество растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК).

Для определения уровня изменений в системе гемостаза проводили расчет интегрального показателя степени выраженности синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). Для определения величины этого показателя использовались результаты следующих методов исследования: определение количества тромбоцитов, РФМК, величины ПТИ, уровня АТ III и плазминогена. Степень выраженности ДВС-синдрома рассчитывали как среднее арифметическое алгебраической суммы отклонений в процентах от контрольного уровня перечисленных выше показателей системы гемостаза [5].

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты гемостазиограмм в I периоде исследования отображали степень нарушений, сопровождающих критическое состояние, обусловленное тяжелой ЧМТ. В обеих группах выявлена тенденция к снижению количества тромбоцитов. Укорочение времени и снижение степени агрегации тромбоцитов было более значительным в группе умерших больных (52,2 и 53,1% соответственно), тогда как в группе выживших время агрегации укоротилось на 46,3%, а степень агрегации снизилась на 46,9%. Время кровотечения было укорочено на 58,7% в группе выживших и на 67,2% в группе умерших. Наблюдалось укорочение времени рекальцификации на 47,2% и АЧТВ на 41,4% в группе выживших и на 55,6 и 48,3% соответственно в группе умерших. Отмечено незначительное повышение ПТИ на 28,2% в группе выживших и более значительное (на 37,4%) – в группе умерших. Продолжительность тромбинового времени также была укорочена в обеих группах исследования: на 41,9 и 54,8% соответственно, на фоне повышения количества фибриногена на 72,4% в группе выживших и на 141,4% в группе умерших больных (табл. 2).

Концентрация АТ III была повышена как в группе выживших (на 22%), так и в группе умерших (на 48%). Также в обеих группах исследования отмечен рост количества плазминогена (на 46,5 и 60,4% соответственно).

Исследование фибринолитического звена свидетельствовало о значительной активации процесса фибринолиза у всех больных независимо от исхода тяжелой ЧМТ. Об этом свидетельствует сокращение его времени: на 52% – XIIa-зависимого и на 30,4% – индуцированного, на фоне роста количества антиплазминов на 51,9% и РФМК на 182,6% в группе выживших больных. В группе умерших также наблюдалось сокращение времени как фибринолиза XIIa-зависимого (на 66,7%), так и индуцированного (на 40,4%). Количество антиплазминов в этой группе превышала контрольные показатели на 78,4% при значительном росте концентрации РФМК (на 265,2%) (табл. 3).

Анализ полученных результатов у больных обеих групп в I периоде исследования показал умеренное снижение количества тромбоцитов и значительную гиперкоагуляцию без существенной статистической разницы между группами. Повышение концентрации физиологического антикоагулянта АТ III свидетельствует о достаточно адекватном ответе антикоагулянтного звена на возникновение гиперкоагуляции. Активизация фибринолитического звена с повышением количества РФМК и антиплазминов также является своевременным ответом на присутствие значительной внутрисосудистой гиперкоагуляции.

Таблица 2. Состояние сосудисто-тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев системы гемостаза у больных с тяжелой ЧМТ (множественные попарные сравнения)

Показатель	Значение показателя				
	контрольная группа (n = 24)	выжившие		умершие	
		I период (n = 39)	II период (n = 39)	I период (n = 19)	II период (n = 12)
Тромбоциты, 10^9/л	254 ± 14,5	245 ± 18,1[3]	84 ± 15,4[1, 2]	210 ± 18,4[3]	92 ± 12[1, 2]
Время агрегации, с	16,8 ± 0,9	9,0 ± 1,4[1]	25 ± 1,2[1, 2]	8 ± 2,2[1]	30 ± 1,3[1, 2, 3]
Степень агрегации, %	98 ± 6,5	143,8 ± 9,2[1]	56,0 ± 3,4[1, 2]	150 ± 15,1[1]	24 ± 5,2[1, 2, 3]
Длительность кровотечения, с	189 ± 9,5	78,3 ± 9,9[1]	480 ± 22[1, 2]	62 ± 12,3[1]	820 ± 32[1, 2, 3]
АВР, с	72 ± 3,4	38,1 ± 5,8[1]	108 ± 11,1[1, 2]	32 ± 8[1]	145 ± 14[1, 2]
ПТИ по Квику, %	97,5 ± 6,6	124,8 ± 3,2[1]	66 ± 3,1[1, 2]	134 ± 9[1]	44 ± 6[1, 2, 3]
АЧТВ, с	29 ± 1,5	17,1 ± 1,9[1]	52 ± 4[1, 2]	15 ± 3,2[1]	86 ± 7,2[1, 2, 3]
ТВ, с	15,5 ± 0,3	9,0 ± 1,4[1]	28 ± 3,4[1, 2]	7 ± 2,1[1]	42 ± 2,5[1, 2, 3]
Фибриноген по Рудбергу, г/л	2,9 ± 0,3	5,2 ± 0,9[1]	2,8 ± 1,2[2]	7 ± 2,0[1]	4,2 ± 0,8[1]

Примечания: [1] – достоверность различий средних величин с контролем ($p < 0,05$); [2] – достоверность различий в группе пациентов ($p < 0,05$); [3] – достоверность различий между группами пациентов ($p < 0,05$); n – число обследовавшихся.

Kleksan-new.qxd 18.12.2008 18:29 Page 62

Таблица 3. Состояние антикоагулянтного и фибринолитического звеньев системы гемостаза у больных с тяжелой ЧМТ (множественные попарные сравнения)

Показатель	Значение показателя				
	контрольная группа (n = 24)	выжившие		умершие	
		I период (n = 39)	II период (n = 39)	I период (n = 19)	II период (n = 12)
АТ III, %	100 ± 1,1	122 ± 6[1]	52 ± 2,4[1, 2]	148 ± 8,2[1, 3]	42 ± 2,5[1, 2, 3]
Плазминоген, %	101 ± 2,2	148 ± 4[1]	47 ± 2,3[1, 2]	162 ± 6,2[1]	36 ± 1,8[1, 2, 3]
Фибринолиз XIIa-зависимый, мин	7,5 ± 0,3	3,6 ± 2,0[1]	128 ± 14,3[1, 2]	2,5 ± 1,2[1]	175 ± 13[1, 2, 3]
Фибринолиз индуцированный, с	80,5 ± 1,1	56 ± 4[1]	246 ± 14,3[1, 2]	48 ± 4,4[1]	320 ± 18[1, 2, 3]
РФМК, мг %	2,3 ± 0,8	6,5 ± 1,8[1]	14 ± 3,1[1, 2]	8,4 ± 2,1[1]	17 ± 4,4[1, 2]
Антиплазминовая активность, %	102 ± 4,5	155 ± 18[1]	248 ± 34,3[1, 2]	182 ± 14[1]	320 ± 43[1, 2]

Примечания: [1] – достоверность различий средних величин с контролем ($p < 0,05$); [2] – достоверность различий в группе пациентов ($p < 0,05$); [3] – достоверность различий между группами пациентов ($p < 0,05$); n – число обследовавшихся.

Учитывая наличие изменений в системе гемостаза в I периоде исследования, была определена степень выраженности ДВС-синдрома для больных, которые перенесли тяжелую ЧМТ (табл. 4).

Низкие значения показателей независимо от дальнейшего исхода заболевания отображают значительный уровень активации всех звеньев системы гемостаза и степень их напряжения в первые часы получения ЧМТ.

Исследования, проведенные во II периоде, показали следующее. Количество тромбоцитов снизилось на 66,9 и 63,8% соответственно. Время агрегации тромбоцитов было увеличено, а степень агрегации уменьшена в обеих группах: у выживших больных – на 49,3 и 42,9%, у умерших – на 79,11 и 75,5% соответственно. При исследовании прокоагулянтного звена выявлены изменения, характерные для значительной гипокоагуляции. Длительность кровотечения, АВР и АЧТВ удлинялись в обеих группах: у выживших – на 154, 50,1 и 79,3% и у умерших – на 333,9, 101,4 и 196,6% соответственно. Протромбиновый индекс был уменьшен на 32,3% у выживших и на 54,9% – у умерших. ТВ также удлинялось на 80,7% у выживших и на 170,9% у умерших. Количество фибриногена в группе выживших больных имело тенденцию к нормализации, в группе умерших этот показатель оставался повышенным на 44,8% (табл. 2).

При определении количества АТ III отмечено его уменьшение на 48,1% в группе выживших больных и на 58,2% в группе умерших. Уровень плазминогена был значительно ниже в обеих группах исследования: у выживших на 53,5%, у умерших на 64,4%. Определение активности фибринолитического звена показало следующее: удлинение времени фибринолиза XIIa-зависимого на 1 606,7% и индуцированного на 205,6% в группе выживших больных. А в группе умерших наблюдалось более значительное истощение компонентов фибринолиза, которое отразилось в удлинении фибринолиза XIIa-зависимого на 2 233,3% и индуцированного на 297,5%. Количество антиплазминов в этой группе исследования превышало контрольные показатели на 213,7%, а уровень РФМК – на 639,1%, тогда как в группе выживших эти показатели были существенно ниже, хотя и повышены на 143,1 и 508,7% соответственно (табл. 3).

Таблица 4. Исследование степени выраженности ДВС-синдрома у больных с тяжелой ЧМТ

Изменения компонентов системы гемостаза	Уровень изменений, %			
	выжившие		умершие	
	I период	II период	I период	II период
Тромбоцитопения	3,5	66,9	17,3	63,8
Снижение ПТИ	-28	32,3	-37,4	54,9
Увеличение РФМК	182,6	508,7	265,2	639,1
Снижение уровня АТ III	-22	48	-48	58
Снижение уровня плазминогена	-46,5	53,5	-60,4	64,4
Степень выраженности ДВС-синдрома	99,3	709,4	136,7	880,2

Наличие во II периоде исследования ДВС-синдрома и определение степени его выраженности отобразили расчетные интегральные показатели: для выживших больных – 709,4 %, для умерших – 880,2%.

Результаты II периода исследования показали более значительные изменения системы гемостаза на 5-7-е сутки после получения тяжелой ЧМТ. Выявлены тромбоцитопения и тромбоцитопатия, сопровождающие тяжелую ЧМТ. Оценка дисфункции тромбоцитов показала прогрессирующее снижение времени и степени их агрегации в группе умерших больных.

Изменения гемостазиограмм во II периоде характеризовались значительной гипокоагуляцией в обеих группах больных, но она была более выражена в группе умерших. Присутствие продолжительной гипокоагуляции можно объяснить истощением системы гемостаза и развитием дефицита факторов внешнего и внутреннего каскадов свертывания, накоплением продуктов паракоагуляции, что подтверждается количеством РФМК, которые блокируют все три фазы ферментативной коагуляции. Выявлена межгрупповая разница, которая разрешила сделать вывод о наличии более короткого периода гиперкоагуляции в группе умерших больных.

Уровень АТ III был весьма низким, что свидетельствует о наличии ДВС крови. Характер колебаний этого показателя характеризует степень декомпенсации резервов физиологических антикоагулянтов на 5-7-е сутки посттравматического периода и способствует развитию тромбогеморрагических осложнений.

Изучение изменений фибринолитического звена позволило констатировать его активизацию в первые сутки с последующим прогрессирующим истощением депо плазминогена и ростом антиплазминовой активности.

Выявлена четкая зависимость между потенциальными возможностями ферментативной коагуляции, потенциалом фибринолитического и антикоагулянтного звеньев и течением тяжелой ЧМТ.

В проведенном нами исследовании был разработан и применен интегративный оценочный комплекс состояния пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза. Данный комплекс включал: оценку параметров ДВС-синдрома, изменения омега-потенциала, оценку общего состояния пациентов

Kleksan-new.qxd 18.12.2008 18:29 Page 63

по шкале ком Глазго и выраженности отека-набухания головного мозга по данным импедансометрии.

Оценивая закономерности, выявленные у пациентов с тяжелой ЧМТ, принципиальным отличием благоприятного симптомокомплекса для пациентов были невыраженные явления ДВС-синдрома.

В I периоде исследования у умерших пациентов с тяжелой ЧМТ отмечался неблагоприятный интегративный симптомокомплекс, при этом показатели выраженности ДВС-синдрома статистически отличались и превышали как данные контроля, так и данные группы выживших. В связи с этим был сделан вывод о превалирующих нарушениях в системе гемостаза при тяжелой ЧМТ как предиктора смерти пациента и как фактора, обусловливающего отсутствие стабилизационных ресурсов организма пострадавших.

Во II периоде исследования в группе выживших пациентов с тяжелой ЧМТ был выявлен благоприятный интегративный симптомокомплекс. Клинически данные изменения подтверждались повышением оценки по шкале ком Глазго и выходом пациентов из комы на уровень оглушения или сопора. Снижение интенсивности ДВС-синдрома свидетельствовало об эффективности проводимой терапии и являлось благоприятным диагностическим моментом.

На рисунке 1 представлена динамика изменений интегрального показателя степени выраженности ДВС-синдрома у выжившего пациента по дням интенсивной терапии. Наиболее показательными являются 2-3-и сутки заболевания, когда происходит резкий сдвиг в исследуемых показателях.

Во II периоде исследования в группе умерших пациентов с тяжелой ЧМТ классическим неблагоприятным прогностическим моментом (как и в I периоде исследования) у умерших пациентов была величина показателя степени выраженности ДВС-синдрома.

На рисунке 2 представлена динамика изменений интегрального показателя ДВС-синдрома у умершего пациента по дням интенсивной терапии. При этом, как и у выжившего пациента (рис. 1), критическими являлись 3-и сутки болезни, однако принципиальным отличием оказались выраженность и направленность степени ДВС-синдрома у умершего пациента в сторону гиперкоагуляции.

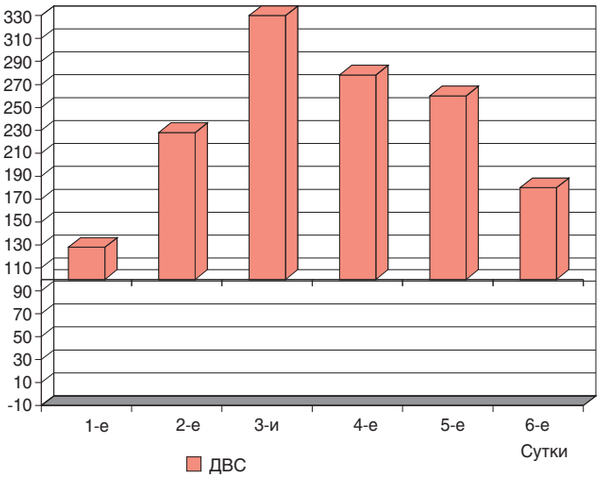


Рис. 1. Изменения интегрального показателя ДВС-синдрома у выжившего пациента (К., 41 год) с диагнозом: закрытая ЧМТ, ушиб головного мозга тяжелой степени, субдуральная гематома

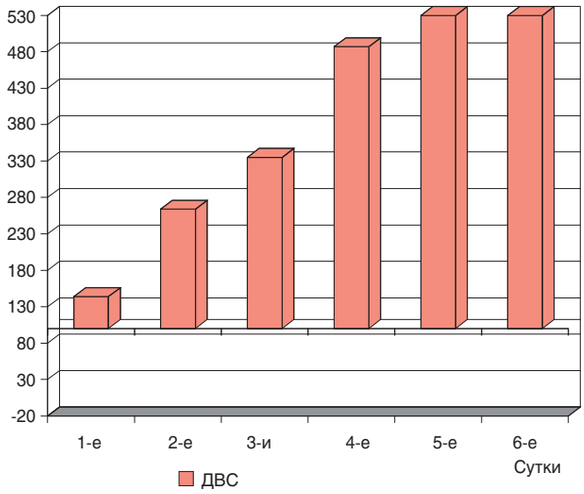


Рис. 2. Изменения интегрального показателя ДВС-синдрома у умершего пациента (Н., 40 лет) с диагнозом: закрытая ЧМТ, ушиб головного мозга тяжелой степени, субдуральная гематома

Исходя из полученных данных исследования, был сделан вывод о превалировании гемостазиологических расстройств в танатогенезе ЧМТ. Следовательно, одним из принципиальных направлений интенсивной терапии должна являться профилактика и лечение расстройств системы гемостаза. Как показывает практика, зачастую врачи недостаточно уделяют внимания данному положению, отдавая предпочтение так называемой нейропротекторной терапии и т. д., хотя исходя из сути патофизиологических изменений и из концепции экстра- и интрацеребрального воздействия, трудно представить адекватное нейротропное воздействие без коррекции нарушений свертывающей системы, ДВС-синдрома.

Полученные данные морфологического исследования у умерших с ЧМТ согласуются с результатами функционального и биохимического исследований: изменениями регионарного мозгового кровотока, импедансометрией мозга, состоянием системы РАСК. Так, поражение сосудистой стенки, разрыхление базальной мембраны, слущивание эндотелия приводят к нарушению сосудистой проницаемости, возникновению периваскулярного отека. Плазматическое пропитывание сосудистой стенки с накоплением в ней нейтральных мукополисахаридов и развитие периваскулярного отека приводят к повышению ригидности сосудистой стенки и вазопарезу. Набухание клеток эндотелия, появление микротромбов в сосудистом русле вызывают нарушения сосудистой проходимости. Выявленные морфологические изменения проявляются такими функциональными и биохимическими изменениями, как атонический тип кривой реоэнцефалограммы (РЭГ), появление венозной волны на РЭГ-кривой, повышение модуля упругости РЭГ, снижение импеданса, редукция объемного мозгового кровотока, нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [3].

Исходя из данных морфологического исследования сосудов мозга, терапия, направленная на восстановление мозгового кровообращения, должна быть комплексной и должна включать коррекцию патогенетических факторов, вызывающих морфологические изменения в сосудах. Патогномоничными морфологическими изменениями в сосудах головного мозга у больных, перенесших критические состояния и реанимацию, являются:

Kleksan-new.qxd 18.12.2008 18:29 Page 64

• набухание сосудистого эндотелия;
• десквамация сосудистого эндотелия;
• деструкция базальной мембраны;
• плазморрагия, диапедезные кровоизлияния;
• плазматическое пропитывание сосудистой стенки;
• периваскулярный отек;
• окклюзия микроциркуляторного русла.

Выявленные морфологические повреждения клинически проявляются следующими признаками:

• повышением проницаемости;
• изменением сосудистого тонуса;
• нарушением венозного оттока;
• снижением мозгового кровотока [3].

Патогенетическая терапия должна проводиться с учетом выявленных патофизиологических изменений в сосудах.

Коррекция развившихся изменений системы гемостаза вызывает затруднение в связи с динамичностью происходящих процессов, не всегда возможной адекватной и своевременной оценкой происходящих изменений и отсутствием возможности для проведения именно патогенетической терапии тех или иных стадий ДВС (применение АТ III, фактора VII и т. д.).

Поэтому, на наш взгляд, основу терапии должна составлять профилактика возможных нарушений гемостаза, которая включает следующие звенья:

• компенсацию дефицита факторов свертывания – свежезамороженную плазму (СЗП);
• эндотелиотропную терапию – этамзилат натрия, L-лизина эсцинат, пентоксифиллин;
• с 3-х суток до 35 дней обязательную терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) (эноксапарин, надропарин, дальтепарин).

Современная стратегия профилактики тромботических осложнений предполагает комплексное воздействие на основные элементы системы регуляции агрегатного состояния крови – эндотелий сосудистой стенки, тромбоциты и плазменные факторы свертывания крови [1, 2, 28].

Для коррекции дефицита факторов свертывания пациентам с ЧМТ рекомендовано применение СЗП в дозировке 1 мл/кг внутривенно капельно. В зависимости от показателей гемостаза и степени выраженности ДВС-синдрома необходимо использование СЗП интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде в той же дозировке.

Учитывая роль дисфункции эндотелия в развитии нарушений гемостаза, обязательным является применение этамзилата натрия 12,5% в дозе 0,2-0,3 мл/кг внутривенно струйно 3 раза в сутки и отечественного оригинального препарата с доказанным эндотелиопротекторным действием – L-лизина эсцината в дозе 0,2 мг/кг внутривенно капельно на 0,9%-м растворе хлористого натрия.

На основании полученных данных для восстановления микроциркуляции в сосудах головного мозга, перфузии ткани мозга, коррекции нарушений в системе РАСК использовали: пентоксифиллин (латрен) внутривенно капельно 200 мл раствора (в течение 60-90 мин) в общей дозе 100 мг пентоксифиллина.

Пентоксифиллин улучшает микроциркуляцию и реологию крови, усиливает коллатеральное кровообращение. Препарат подавляет агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, повышает их гибкость, снижает повышенную концентрацию фибриногена в плазме, усиливает фибринолиз и таким образом уменьшает вязкость крови. Увеличивает кровоток в наибольшей степени в центральной нервной системе (ЦНС) и в конечностях, умеренно – в почках. Механизм действия латрена связывают с угнетением фосфодиэстеразы и накоплением циклического аденозинмонофосфата в клетках гладкой мускулатуры сосудов, в форменных элементах крови. Положительное влияние на мозговое кровообращение объясняется перераспределением кровотока в пользу ишемизированных областей за счет сужения мозговых сосудов (прямой антагонизм с аденозином) и уменьшения церебрального кровотока в неповрежденных зонах.

Модулируя лечебно-реанимационный комплекс для конкретного больного, использовали данные функциональных и биохимических методов исследования. Выбор средств для восстановления мозгового кровообращения проводится с помощью исследования динамики электроэнцефалографии, транскраниальной доплеросонографии, РЭГ и импедансометрии под влиянием фармакологического воздействия. Использовались такие препараты, как трентал, реосорбилакт, дипиридамол и др.

Особого внимания заслуживает стандартная профилактика тромботических осложнений с использоанием НМГ. Учитывая особенности ЧМТ и разнонаправленные изменения системы гемостаза, мы рекомендуем применение препаратов этой группы не ранее 3-х суток от начала заболевания. Принципиальным является длительность применения препаратов, которая должна быть не менее 35 суток.

В настоящее время в мире имеется целый ряд НМГ (ардепарин, дальтепарин, надропарин, ревипарин, тинзапарин, цертопарин, эноксапарин) с молекулярной массой 4 000-6 500 дальтон, которые получают при помощи химической или ферментативной деполимеризации обычного гепарина.

При назначении больным НМГ необходимо учитывать рекомендации, основанные на данных рандомизированных многоцентровых исследований [29] и содержащие следующие противопоказания к назначению НМГ:

• выраженные нарушения свертывания крови различного генеза;
• эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в фазе обострения, особенно с тенденцией к возникновению кровотечения;
• септический эндокардит;
• спинальная или эпидуральная пункция;
• травмы и оперативные вмешательства на ЦНС, органах зрения и слуха;
• симпатическая блокада;
• повышенная чувствительность к гепарину.

Также необходимо соблюдать осторожность в случаях применения НМГ при тяжелых нарушениях функции печени и почек, выраженной артериальной гипертензии, ретинопатии и кровоизлиянии в стекловидное тело.

Наиболее применяемым в мире НМГ является эноксапарин (клексан, Sanofi-Aventis), фармакодинамические параметры которого хорошо изучены. Антикоагулянтный эффект эноксанарина реализуется посредством связывания АТ III с пентасахаридной частью молекулы с последующим угнетением активности факторов Ха и IIа. Для инактивации фактора Ха достаточно только пентасахарида, тогда как для инактивации тромбина

Kleksan-new.qxd 18.12.2008 18:29 Page 65

необходима дополнительная цепь из, как минимум, 15 сахаридов (молекулярный вес > 5 400). Соотношение анти-Ха активности к анти-II активности (анти-Ха/анти-II) для нефракционированного гепарина (НФГ) равно 1 : 1, в то время как для эноксапарина – 4 : 1. Таким образом, эноксапарин как препарат с высокой анти-Ха активностью эффективно угнетает активацию на ранних этапах коагуляционного касакада и в меньшей степени угнетает активность фактора IIа, ответственного за формирование фибрина и мощного индуктора тромбоцитов.

При подкожном введении биодоступность клексана составляет почти 100%, а период полувыведения – до 7 часов при повторной инъекции. Пик анти-Ха активности препарата в плазме крови достигается через 3-5 часов, что соответствует концентрации 1,6 мкг/мл после введения 40 мг. Объем распределения эноксапарина соответствует объему крови. Препарат в незначительной степени метаболизируется в печени с образованием менее активных метаболитов. Анти-Ха активность в плазме определяется в течение 24 часов после однократной инъекции. Выводится препарат с мочой в неизменном или малоизмененном виде. У пациентов с почечной недостаточностью и у пожилых лиц период полувыведения может увеличиваться до 5-7 часов, но коррекции режима дозирования не требуется.

С 3-х суток с целью профилактики поздних осложнений оправдано назначение НМГ – эноксапарина (клексан) – 40 мг 1 раз в сутки подкожно под обязательным контролем АТ III, АЧТВ.

Экстраполируя полученные данные в клинике нейрохирургии на другие отделения ДОКТМО, можно констатировать, что риск развития тромбоэмболических осложнений у пациентов в критическом состоянии достаточно велик. Так, в урологическом отделении среди общей летальности 50% смертельных исходов за 2006-2008 гг. составила ТЭЛА, в 2001-2005 гг. аналогичная ситуация наблюдалась в торакальных и хирургических отделениях. Обращает внимание тот факт, что профилактическое применение при операциях НМГ клексана, принятое в торакальных и хирургических отделениях ДОКТМО с 2005 г., позволило существенно снизить процент этих осложнений. Набор клинического материала для статистической обработки продолжается.

Как показывает практика, основной проблемой, с которой сталкиваются врачи при профилактическом/предоперационном назначении НМГ, – это возможный риск интраоперационной кровоточивости. Именно в этом аспекте среди НМГ существует значительная разница во времени наступления максимального эффекта от последнего времени введения. Максимум анти-IIа активности клексана развивается через 4 часа после подкожной инъекции и наблюдается еще в течение 5 часов. Максимум анти-Ха активности клексана развивается через 5 часов после подкожной инъекции и наблюдается еще в течение 19 часов. Таким образом, оправдан опыт применения клексана за 12-16 часов до плановой операции. Это позволяет начать операцию на фоне отсутствия анти-IIа активности, то есть с минимальным риском кровотечения. Продолжающееся действие на фактор Ха позволит избежать бурного тромбообразования в раннем послеоперационном периоде.

Следует помнить о риске развития мозгового инсульта как следствия политравмы, операционной травмы и анестезии. Несмотря на высокий технический уровень оперативных вмешательств и анестезиологических пособий, часто крайне сложно уменьшить глобальное стрессорное воздействие на организм пациента агрессивных факторов. Данные исследований свидетельствуют о том, что до и во время операции психоэмоциональный стресс, боль, гипоксия вызывают нарушения гемостаза, системной и церебральной гемодинамики, активируют перекисное окисление липидов [30, 31]

Имеются исследования [1, 32], в которых установлено, что в некоторых случаях послеоперационная профилактика ТГВ является альтернативой предоперационному применению клексана (например, при спинальной анестезии). В настоящее время его предоперационное профилактическое применение у больных с умеренным и высоким риском ТГВ и ТЭЛА считают более целесообразным, так как в условиях активации противосвертывающей системы адгезия циркулирующих раковых клеток снижена, в то время как дополнительная активация свертывающей системы в условиях оперативного вмешательства обусловлена следующими факторами:

- травмой (нарушением целостности тканей и сосудов);
- наркозом;
- иммобилизацией в состоянии миорелаксации.

Таким образом, эноксапарин (клексан) дает наилучшие результаты при применении [32-35]. Высокая технология производства эноксапарина из гепарина обеспечивает не только количественные, но и качественные изменения в виде высокой анти-Ха активности. Применение НМГ клексана в качестве профилактики ТГВ и ТЭЛА дает хорошо прогнозируемый результат при устойчивом состоянии гипокоагуляции без нарушения основных звеньев гемостаза; является более удобным в применении по сравнению с НФГ, так как имеет строго дозозависимый эффект [32, 36]; не требует постоянного контроля состояния гемостаза.

Выводы

1. У пациентов в критических состояниях имеется нарушение системы гемостаза в виде склонности к гиперкоагуляции, что обусловливает высокий риск развития ТЭЛА и ишемического инсульта.

2. Ранний послеоперационный период является критическим в развитии различных тромбоэмболических осложнений, в том числе острых сосудистых поражений головного мозга.

3. В нейрохирургии обосновано профилактическое использование СЗП, эндотелиотропных препаратов (этамзилата натрия, L-лизина эсцината, латрена) с переходом на 3-и сутки на введение НМГ (клексан 40 мг) под контролем показателей гемостаза.

4. Целесообразно предоперационное назначение НМГ (клексан 40 мг) за 12-16 часов до операции и продолжение терапии до 35 суток через 12 часов после операции.

Список литературы, включающий 37 пунктов, находится в редакции.

Kleksan-new.qxd 18.12.2008 18:29 Page 66

Министерство здравоохранения Украины
Академия Медицинских Наук Украины

II национальный конгресс "ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО–УКРАИНА"

Киев, 24-26 февраля 2009 г

Дом Кино (ул. Саксаганского,6)

ЛЕКЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Генеральный спонсор

KRKA

Организатор: Компания (Ad) Vivo
Тел: 8-044-499-70-11, e-mail: o.lubchenko@advivo.net