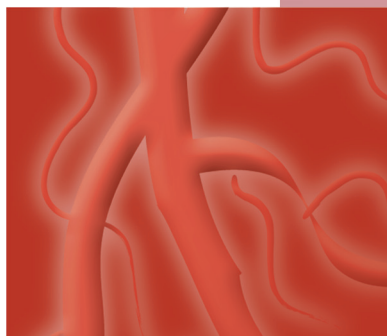


Практична ангіологія



ЗМІСТ

Актуально

Профилактика ишемического инсульта как междисциплинарная проблема
В.А. Прасол, В.И. Троян, О.А. Зарудный. 5

Рекомендації

Ведение и оказание междисциплинарной помощи при лечении пациентов с острым ишемическим инсультом 7

Обновленные рекомендации ACC/AHA/SCAI по ведению пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST и перкутанными коронарными интервенциями (2009). 14

Руководство по диагностике и лечению легочной гипертензии. 22

Коментар

Комментарии к руководству по диагностике и лечению легочной гипертензии
В.К. Гаврисюк 29

Зарубіжний досвід

Эффективность и безопасность розувастатина в лечении дислипидемии
P. Rubba, G. Marotta, M. Gentile 31

Огляд

Безболевая ишемия миокарда
Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, Е.В. Кетинг и др. 38

Диабетическая болезнь почек. Основные направления нефропротекции
Л.К. Соколова 43

Практика

Реконструктивні втручання на каротидній біфуркації при атеросклеротичних оклюзійно-стенотичних ураженнях
П.І. Нікульников, А.В. Ратушнюк, А.О. Гуч, О.Л. Бабій 47

Лекція

Серцево-судинний континуум – від дисфункції ендотелію до судинних та позасудинних проявів атеросклерозу: завдання і можливості сімейного лікаря щодо профілактики, діагностики та лікування
І.П. Катеренчук 50

Дайджест

Необходимость индивидуализации контроля уровня глюкозы в крови 13

Естественные статины красного дрожжевого риса. 30

Журнал
«Практична ангіологія» –
междисциплинарный
подход к проблемам
сосудистой патологии

- кардіологам
- неврологам
- ендокринологам
- врачам общей практики



По вопросам приобретения
дисков обращайтесь:
Телефон: (044) 585-61-21
e-mail: pm@health-ua.com

Учредитель
Игорь Иванченко

Издатель
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

Генеральный директор
Галина Липелис
lipelis@health-ua.com

Медицинский консультант
Валерий Кидонь

Директор
Владимир Савченко
Savchenko@id-zu.com

Шеф-редактор
Анатолий Якименко
Yakimenko@id-zu.com

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

Медицинский редактор
Константин Кремец

Литературный редактор/корректор
Маргарита Малашкевич

Дизайн/верстка
Александр Воробьев

Менеджер по рекламе
Юлия Гончарова
goncharova@id-zu.com

Отдел распространения
(044) 391-5476
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство
КВ №10332 от 30. 08. 2005

Подписано в печать 02. 02. 2010
Печать – Частное Предприятие
«Р.К. Майстер-принт»
04074, г. Киев, ул. Шахтерская, 5
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 А, 2-й этаж
Тел./факс: (044) 585-61-21,
585-61-22

Редакційна колегія

Денисюк Віталій Іванович

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

Дзяк Георгій Вікторович

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)

Никольников Павел Иванович

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

Паньків Володимир Іванович

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)

В.А. Прасол, В.И. Троян, О.А. Зарудный, ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины», г. Харьков

Профилактика ишемического инсульта как междисциплинарная проблема

Комментарий к статье С.Н. Володося «К вопросу хирургической профилактики ишемического инсульта в Украине»

Не вызывает сомнений актуальность и своевременность статьи «К вопросу хирургической профилактики ишемического инсульта в Украине». Кроме всего прочего, начатая дискуссия предоставляет возможность ангиохирургам, неврологам, нейрохирургам, кардиологам, специалистам по ультразвуковой диагностике не только высказать свое видение проблемы, но и предложить коллегам пути ее решения. По объективным причинам проблема профилактики инсультов у нас в стране занимает особое место на фоне ряда других непростых задач, стоящих перед отечественной медициной. Огромные цифры заболеваемости, приводящие к высокой смертности и инвалидизации по этому осложнению, в совокупности с трагическими социальными последствиями и значительными материальными потерями на уровне целого государства дают достаточно оснований для определения инсультов для Украины как медико-социальной проблемы государственного масштаба. Есть еще ряд обстоятельств, привлекающих повышенное внимание к названной теме. С одной стороны, проблема лечения и профилактики ишемических инсультов достаточно остро и давно стоит в масштабах всего человечества, что способствовало серьезной постановке задачи по поиску эффективных решений. Имеющиеся данные говорят о том, что такие решения были найдены и успешно применены. Результатом явилось стабильное снижение числа инсультов и связанной с ними смертности в некоторых странах. С другой стороны, имеются многочисленные данные о критической, прогрессивно ухудшающейся ситуации по инсультам в других странах. Существует мнение, и этой позиции придерживаются некоторые отечественные неврологи (профессор В.А. Яворская), инсульт является осложнением, которое можно эффективно предотвращать и лечить. Но при этом имеется ряд причин, по которым в Украине до сих пор не может быть налажена эффективная работа в масштабах всей страны по снижению количества инсультов и уровня смертности от них. И причины эти, прежде всего, связаны с неполным пониманием истинных механизмов решения проблемы. В Украине имеется достаточное число специалистов, которые могли бы существенно улучшить ситуацию по инсультам. Однако эти специалисты не могут эффективно работать из-за организационных неувязок. Таким образом, ситуацию по инсультам у нас в стране можно описать как неустойчивую, с возможным развитием дальнейших событий как в сторону продолжающегося ухудшения, так и в сторону улучшения.

Так как проблема профилактики атеротромботических осложнений, в том числе и ишемических инсультов, является междисциплинарной, то для достижения хороших результатов крайне необходимо сближение позиций в этом вопросе всех без исключения специалистов, таких как кардиологи, неврологи, сосудистые хирурги, нейрохирурги и др. Можно надеяться, что при правильном понимании таких подходов в Украине будет создана почва для более плотного практического взаимодействия врачей разных профилей по профилактике инсультов. При этом не должно быть искусственного противопоставления хирургических и нехирургических методов, а их роль и значимость должны подтверждаться данными об их эффективности в повседневной практике.

К сожалению, пока что некоторые врачи с предубеждением относятся к операции каротидной эндартерэктомии (КЭ), безосновательно полагая, что она приведет к худшим результатам, чем медикаментозная терапия. Поэтому часть врачей терапевтического профиля не направляют пациентов с диагностированным стенозом сонной артерии к сосудистому хирургу для рассмотрения вопроса о выполнении хирургической (открытой или эндоваскулярной) коррекции гемодинамически значимого препятствия для прохождения крови по сосудам головного мозга, а пытаются проводить лекарственную профилактику инсульта иногда даже у тех больных, которым категорически показано оперативное лечение. Одним из возможных путей к изменению ситуации в лучшую сторону могло бы явиться более активное профессиональное общение врачей различных профилей относительно этой проблемы. По возможности сосудистым хирургам нужно привлекать студентов старших курсов медицинских вузов к участию в операциях на сонных артериях, регулярно проводить семинары совместно с неврологами, кардиологами, офтальмологами, семейными врачами, делая акцент на преимуществах КЭ в сравнении с консервативными методами при проведении профилактики и лечения инсультов у пациентов с выраженным стенозом сонной артерии, обеспечивать публикацию соответствующих данных в профессиональной литературе.

Важным аргументом в подобной дискуссии должна стать подробная информация о количестве и результатах выполняемых в Украине КЭ, которая позволила бы сосудистым хирургам и нейрохирургам сопоставить свои данные с мировыми и с данными по динамике ишемических инсультов в Украине. Практическим решением этой идеи должно стать создание национального регистра

по КЭ (с учетом больных с транзиторной ишемической атакой [ТИА]) по типу «листа ожидания» операции как части национальной программы по борьбе с инсультами.

Нельзя не согласиться с теми неврологами, которые считают необходимым создание национального регистра пациентов, перенесших инсульт или ТИА.

Перед сосудистыми хирургами стоит непростая задача по приведению хирургической профилактики ишемических инсультов в соответствие с международными стандартами, так как на сегодня, по данным официальных источников, количество ежегодно выполняемых в Украине КЭ не превышает 250 операций [1]. Если считать, что в настоящее время в стране функционирует не менее 35 специализированных ангиохирургических стационаров, то получается, что условно в каждом из них выполняют в среднем 7 КЭ в год. В то же время в отделении хирургии сосудов Львовской областной клинической больницы ежегодно производят от 200 до 300 оперативных вмешательств на ветвях дуги аорты с клиническими результатами, которые не хуже, чем в лучших зарубежных клиниках [2]. Если исходить только из данных официальных документов, то 250 операций КЭ недостаточно для восточноевропейской страны с населением 45 млн человек, где ежегодно регистрируется до 120 тыс. инсультов.

Для сравнения в Италии, население которой составляет около 60 млн человек, за 2007 г. в 89 сосудистых центрах было произведено в совокупности 5 962 КЭ [3], то есть на каждый центр приходится в среднем 67 таких выполненных за год операций. И общее количество КЭ, произведенных в этой стране, в 20 раз больше, чем в Украине. В Великобритании, где, как и в нашей стране, регистрируется примерно 120 тыс. инсультов в год, ежегодно выполняют около 4 500 КЭ [4]. При этом на 100 тыс. населения в Великобритании выполняют в 8 раз меньше КЭ, чем в Канаде, в 10 раз меньше, чем в Австралии и в 30 раз меньше, чем в США. По мнению доктора С.Н. Володоса, 10 тыс. КЭ в год можно рассматривать как цифру, близкую к идеальной для Украины. В то же время можно ожидать, что выполнение ежегодно хотя бы 4 500 КЭ позволило бы положительно повлиять на статистику развития ишемических инсультов в стране. Для этого необходимо, чтобы в каждом из 35 специализированных ангиохирургических стационаров производили в среднем 130 КЭ в год. Уже сегодня в нашей стране функционируют ангиохирургические центры, которые доказали, что они способны выполнить такую задачу. Наряду с этим, в Украине немало специализированных ангиохирургических стационаров, где ежегодно выполняют 30-40 КЭ в основном как симультанных операций в качестве профилактики ишемического инсульта как тяжелого осложнения, которое может возникнуть при выполнении реконструктивной операции на пораженном атеросклеротическим процессом аорте или магистральных артериях.

Планируя увеличить количество и улучшить качество КЭ, сосудистым хирургам (как и неврологам, кардиологам) необходимо рассмотреть в качестве первоочередной задачи обеспечение специализированных стационаров современными ультразвуковыми сканерами и подготовку квалифицированных специалистов для работы с этим оборудованием в соответствии с принятыми международными и отечественными стандартами.

В настоящее время Украине крайне необходима разработка и утверждение практических рекомендаций

по инвазивному лечению стеноза сонных артерий. В качестве ориентира могут послужить рекомендации Американского общества сосудистых хирургов (2008) и Европейского общества сосудистых хирургов (2009).

Возвращаясь к необходимости придерживаться принципов междисциплинарного подхода в решении проблем, связанных с лечением и профилактикой инсультов, можно привести опыт Франции, где в 2007 г. был издан документ «Стратегия ведения пациентов со стенозом бифуркации общей сонной артерии. Показания к применению современных методов реваскуляризации». Этот документ был опубликован медицинскими властями (Haute Autorite de Sante), специалистами по оценке профессиональных действий медицинских работников и медико-экономических показателей в масштабах всей страны [5]. Документ разработан на основании анализа источников франко- и англоязычной литературы за период 1997-2006 гг. и заключения двух групп экспертов, одна из которых занималась непосредственно разработкой проекта, а вторая — его рецензированием. В состав обеих групп вошли специалисты, которые были рекомендованы руководствами различных научных медицинских обществ. В разработке документа приняли участие ангиохирурги, интервенционные радиологи, неврологи, ультразвукографы, анестезиологи-реаниматологи, кардиологи, экономисты в области медицины. Привлечение различных специалистов к разработке рекомендаций позволило согласовать позиции каждого из них и принять коллективное решение по вопросам стратегии ведения пациентов со стенозом сонной артерии и показаний к применению различных методов реваскуляризации. Разработанный документ явился руководством к действию для практических врачей различных специальностей, принимающих участие как в диагностике, так и в инвазивном лечении (хирургическом и эндоваскулярном), а также в реабилитации пациентов со стенозом сонной артерии. Он составлен в соответствии с современными стандартами оказания специализированной медицинской помощи пациентам с указанной патологией и предназначен для оценки качества работы врачей. В документе четко определено значение операции КЭ как официально признанного базового метода хирургической профилактики ишемического инсульта.

Такой документ предполагает действия в одном направлении и ангиохирурга, и невролога, и кардиолога, и анестезиолога. Соблюдение практическими врачами рекомендаций, представленных в документе, сотрудничество ангиохирургов с врачами различных специальностей, обязанных заниматься лечением и профилактикой ишемического инсульта, привели к тому, что во Франции (где продолжительность жизни одна из самых высоких в Европе и лекарственная профилактика ишемических инсультов находится на высоком уровне) ежегодно выполняют 15 тыс. КЭ [6] (не считая эндоваскулярных процедур) на 65 млн населения и реально влияют на качество жизни пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий. Это может послужить примером того, в каком направлении в нашей стране необходимо двигаться врачам для решения проблемы профилактики ишемических инсультов у пациентов со стенозом сонных артерий.

Список литературы находится в редакции.

Ведение и оказание междисциплинарной помощи при лечении пациентов с острым ишемическим инсультом

Официальный научный отчет Американской ассоциации сердца (АНА)

Окончание. Начало в «Практичній ангіології» № 9-10 (28-29), 2009.

Для лечения отека могут использоваться осмотические диуретики, такие как фуросемид или маннитол (внутривенно 0,25-0,5 г/кг в течение 20 минут каждые 6 часов). На фоне терапии маннитолом требуется оценка осмолярности сыворотки крови и мочи. Любопытно, что по данным систематического обзора Cochrane, применение маннитола у пациентов с ИИ не улучшает исходы. В качестве адьювантной терапии может использоваться лазикс в дозе 40 мг, но только короткими курсами. При тяжелом церебральном отеке используют барбитураты на фоне постоянного мониторинга ЭЭГ, а также применяют гипотермию. К сожалению, все эти методы действуют недолго и являются паллиативными. Рекомендации по лечению отека мозга при ИИ требуют дальнейшей разработки. На сегодняшний день нет клинических доказательств того, что описанные меры уменьшают церебральный отек или улучшают исходы у пациентов с ишемическим отеком мозга.

Вентрикулярная катетеризация при наличии гидроцефалии позволяет быстро снизить ВЧД. Последней инстанцией в лечении массивного церебрального отека является декомпрессивная операция гемикраниоэктомии. Крупные мозжечковые инфаркты или кровоизлияния, приводящие к прямой компрессии ствола мозга, наилучшим образом лечатся хирургической декомпрессией. Больным с крупными полушарными инфарктами может выполняться хирургическое лечение, но в результате пациенты имеют тяжелый неврологический дефицит. Согласно данным метаанализа трех крупных исследований, в которых изучалось значение декомпрессивных операций при злокачественных инсультах в бассейне средней мозговой артерии (DECIMAL, DESTINY, HAMLET), хирургическое лечение, производимое в первые 48 часов после инсульта, приводило к снижению случаев смертности и улучшению исходов.

Судороги

Судороги являются возможным осложнением крупных кортикальных инсультов и могут быть жизнеугрожающими при их неадекватном контроле. Они могут развиваться во время инсульта, через несколько дней или месяцев после него. Не проводились исследования, в которых бы оценивался эффект антиконвульсантов в профилактике или лечении судорог после инсульта. Тем не менее, препараты, которые показаны для профилактики появления судорог в других случаях, могут применяться и у пациентов с инсультом, у которых был

более чем один судорожный приступ после инсульта. Рутинное применение противосудорожных средств у пациентов с инсультом, которые не имели судорог, не рекомендуется. В исследовании с участием 3 552 пациентов с САК применение антиконвульсантов было связано с большей частотой внутригоспитальных осложнений и неблагоприятных исходов.

Рекомендации

Неврологический осмотр при инсульте должен проводиться не реже чем один раз в 4 часа после острой фазы, затем частота зависит от состояния пациента и сопутствующей патологии (класс I, уровень доказательности B).

Гипертермию $> 37,5$ °C следует лечить агрессивно (класс I, уровень доказательности C).

Рекомендуется проводить постоянный кардиомониторинг хотя бы в течение первых 24-48 часов после инсульта для выявления кардиальных проблем (класс I, уровень доказательности B).

В течение 24 часов после тромболитической терапии должен проводиться тщательный и частый мониторинг на предмет ухудшения неврологического состояния или появления геморрагических расстройств (класс I, уровень доказательности B).

При гликемии > 140 мг/дл требуется лечение, направленное на ее снижение (класс I, уровень доказательности C).

Лечение АГ в острой фазе необходимо проводить с осторожностью, так как недостаточно данных, позволяющих обосновать его целесообразность (класс I, уровень доказательности C).

Следует оценивать оксигенацию при помощи пульсоксиметра (класс I, уровень доказательности C).

Для предупреждения аспирационной пневмонии необходимо проводить аускультацию легких, осматривать пациента на предмет наличия симптомов респираторных нарушений или дисфагии (класс I, уровень доказательности C). При судорогах показано немедленное назначение лечения (класс I, уровень доказательности B). Профилактическое лечение судорог не показано.

Резонным представляется применение клинических протоколов и заранее подготовленных схем ведения пациентов для организации ухода и лечения пациентов с инсультом (класс IIa, уровень доказательности B).

Диагностические тесты в остром периоде**Методы визуализации**

Диагностические методы визуализации, которые чаще всего применяются при инсультах, включают КТ, МРТ, МР- и КТ-ангиографию, катетерную ангиографию и ультразвуковое исследование (УЗИ) артерий (каротидное и транскраниальное УЗИ). Визуализация вне- и внутричерепных артерий может быть ключом к пониманию механизма развития ИИ. Наличие выраженного стеноза, окклюзии, диссекции или сосудистой аномалии позволяет судить о причине, которая привела к нарушению мозгового кровообращения.

Компьютерная томография

Повторная КТ/МРТ мозга проводится через 24 часа после инсульта пациентам, которым вводился rtPA, или больным, чье состояние ухудшилось (с целью оценки развития вероятной геморрагической трансформации или прогрессирования инфарктирования). КТ остается «золотым стандартом» визуализации при ИИ, несмотря на введение в клиническую практику более новых методов (перфузионная КТ, спиральная КТ-ангиография), позволяющих оценить объем крови в головном мозге, мозговой кровотока и среднее время транзита. Эти исследования позволяют выявить ядро ишемии и области ишемической полутени (пенумбры), что позволяет выработать дальнейшую тактику интервенционного лечения.

Магнитно-резонансная томография

Признаки ишемического повреждения мозга выявляются при помощи МРТ раньше, чем КТ при всех вариантах ишемических инсультов. МР-ангиография является информативным неинвазивным методом визуализации вне- и внутричерепных сосудов. Новые мультимодальные методы (диффузионно- и перфузионно-взвешенная МРТ) позволили еще больше увеличить чувствительность МРТ. Преимуществом диффузионно-взвешенной МРТ является способность выявлять зону ишемии в течение нескольких минут после развития острого ИИ. С помощью перфузионно-взвешенной МРТ можно определить уровень церебрального кровотока. Несоответствие диффузии и перфузии позволяет оценить перфузию зоны ишемической полутени. Таким образом, имеется возможность оценить обратимость повреждения церебральной ткани. Если нет описанного несоответствия, то вероятность выживания ткани меньше. Методы лечения и временные интервалы могут измениться по мере увеличения объема знаний об ишемической полутени.

Ультрасонография

Каротидное дуплексное сканирование является стандартным скрининговым тестом для выявления стеноза внутренних сонных артерий. Метод с высокой степенью надежности позволяет выявлять стеноз > 60%, но он не дает возможности провести четкую диагностику между тяжелым стенозом (95-99%) и полной окклюзией.

Церебральная ангиография

Церебральная ангиография является «золотым стандартом» в определении степени стеноза шейных и церебральных артерий. Этот метод позволяет получить

наиболее полные данные о характеристиках внутренней поверхности стенозированных артерий. После проведения исследования необходим частый контроль неврологического статуса, определение пульса на бедренной артерии и на дорсальной артерии стопы, ограничение двигательной активности.

Трансэзофагеальная и трансторакальная эхокардиография

Тщательная и всесторонняя оценка сердечно-сосудистых факторов риска позволяет выявить пациентов с наибольшей вероятностью инвалидизации и смерти от прежде нераспознанной ИБС. Более того, эхокардиография (ЭхоКГ) позволяет выявить кардиоэмболические источники, которые могли быть причиной развития ИИ. Так, трансторакальная ЭхоКГ (ТТ ЭхоКГ) эффективно определяет дискинетические сегменты миокарда желудочков, а трансэзофагеальная (ТЭ ЭхоКГ) – патологические изменения в предсердиях и аорте (открытое овальное окно, атеросклероз дуги аорты и др.). ТЭ ЭхоКГ является чувствительным методом выявления апикальных тромбов, септальных дефектов и открытого овального окна. ТТ ЭхоКГ – менее инвазивная процедура по сравнению с ТЭ ЭхоКГ и представляет наиболее часто выполняемый тест для оценки возможной кардиальной эмболии.

Рентгенография грудной клетки

В настоящее время рентгенография грудной клетки не рекомендуется как рутинный метод диагностики в отделении неотложной помощи у пациентов с инсультом, кроме тех случаев, когда подозревается легочная или кардиальная патология, при которой данный метод может быть информативным. Проведение рентгенографии может привести к задержке введения rtPA в течение 3-часового терапевтического окна. Таким образом, этот метод диагностики не является приоритетным в отделении неотложной помощи, но проводится в остром периоде.

Рекомендации

Персонал должен быть хорошо ознакомлен с основными методами нейровизуализации, которые применяются у пациентов с инсультом, в частности для того, чтобы обеспечивать больных и их родственников надлежащей информацией о предстоящем исследовании (класс I, уровень доказательности C).

Общее поддерживающее лечение

В этом отношении усилия направлены на профилактику подострых осложнений инсульта, которые включают мальнутрицию, аспирацию, пневмонию, ИМП, дисфункцию кишечника или мочевого пузыря, тромбоз глубоких вен (ТГВ), ТЭЛА, контрактуры, патологию суставов и пролежни. Кроме упомянутых, типичным явлением после инсульта является депрессия. Даже в специализированных отделениях 63% пациентов имеют хотя бы одно осложнение после инсульта. По данным современного Норвежского инсультного отделения, наиболее частыми осложнениями инсульта в первую

РЕКОМЕНДАЦІЇ

неделю являются боль, лихорадка, прогрессирование инсульта и ИМП. Осложнения, связанные с иммобилизацией, встречались редко. Однако поскольку большинство пациентов не госпитализируются в специализированные инсультные отделения, персонал должен помнить о необходимости тщательного ухода за больными с целью предупреждения развития осложнений.

Инфекция

Пневмония и ИМП — частые явления в остром периоде ИИ. Лихорадка или изменение сознания должны вызывать подозрение относительно развития инфекции.

Пневмония — серьезное осложнение, часто развивающееся в первые 48–72 часа после ИИ и являющееся причиной 15–25% летальных исходов, связанных с инсультом. Частые причины развития пневмонии — аспирация, обусловленная дисфагией, иммобилизация и ателектаз. Поэтому проводится тщательный мониторинг дыхания и оксигенации, при необходимости — перевод на аппаратное дыхание. Профилактические меры включают раннюю активизацию, вентиляцию в положении полуположа, трахеобронхиальную санацию и сокращение длительности интубации. Показано, что левофлоксацин эффективен как средство профилактики системных инфекций. Персонал должен следить за возможным развитием лихорадки, в случае ее появления — быстро определить причину и назначить терапию. Лечение тошноты и рвоты антиэметиками позволяет предупредить аспирационную пневмонию. На фоне повышенного ВЧД отсос содержимого дыхательных путей следует проводить с осторожностью.

ИМП развивается у 15–60% пациентов с инсультом и является независимым предиктором неблагоприятного исхода. Использование катетеров и нарушение функции сфинктера повышают риск развития ИМП. Следует избегать применения постоянных мочевых катетеров, но, к сожалению, зачастую — это необходимая мера у пациентов с инсультом. При условии стабильного соматического и неврологического состояния пациента катетер удаляют. Альтернативами постоянной катетеризации являются периодическая катетеризация и штаны или подгузники, применяемые при недержании мочи. Если есть подозрение на ИМП, то назначают анализ и посев мочи.

Кишечные расстройства и расстройства мочевого пузыря

Запор — наиболее частая кишечная проблема. Для раннего лечения применяют слабительные препараты, смягчающие стул, и клизмы.

Недержание мочи встречается у 30–60% пациентов в раннем восстановительном периоде. Причиной может стать инфарктирование лобной доли или моста. После удаления постоянного катетера может потребоваться периодическая катетеризация (каждые 4–6 часов, чтобы объем мочи был не более 500 мл). Ее также следует выполнять, если остаточный объем мочи после мочеиспускания превышает 100 мл. Недержание мочи повышает частоту развития дерматита, образования язв на коже, ИМП и грибковых инфекций.

Двигательная активность и костно-мышечная система

Пациентам с инсультом показан постельный режим, однако мобилизация должна проводиться, как только стабилизируется гемодинамика. Ранняя мобилизация уменьшает риск развития ателектаза, пневмонии, ТГВ и легочной эмболии. Осложнения, связанные с иммобилизацией, являются причиной 51% смертей в течение первого месяца после инсульта. Более того, иммобилизация приводит к развитию контрактур и ортопедических осложнений, атрофий и параличей от давления. Положение суставов парализованной стороны должно быть выше, чем проксимальной по отношению к ним. Персонал должен следить за возможными деформациями на пораженной стороне. Так, подвывихи плеча — довольно типичное явление у пациентов с инсультом. Положение конечностей должно быть физиологичным, направленным на предупреждение развития контрактур, подвывихов и др.

Эмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен

ТЭЛА развивается чаще, чем ее клинически подозревают, и является причиной значительного числа летальных исходов у пациентов с ИИ. Во многих случаях ТГВ парализованной конечности связывают с развитием ТЭЛА. В специализированных инсультных отделениях ТЭЛА в течение первой недели развивается примерно у 2,5% больных. Пациенты как с ишемическим, так и геморрагическим инсультом находятся в группе повышенного риска развития ТГВ вследствие паралича или нарушенной подвижности. Предотвращение ТГВ — один из индикаторов качества оказания помощи, который учитывается при сертификации инсультных центров. Для предупреждения развития ТЭЛА следует применять компрессионные чулки или др.

До недавних пор с целью антикоагуляции применялись как низкомолекулярные гепариноиды, так и нефракционированный гепарин. По данным исследования PREVAIL, применение 40 мг эноксапарина один раз в день оказалось более эффективным средством профилактики ТГВ при ИИ, чем 5 тыс. ЕД нефракционированного гепарина. Пациентов, получающих антикоагулянты, необходимо ежедневно оценивать на предмет возможного развития кровотечения.

Падения

Падения являются частой причиной травм у пациентов с инсультом. Наиболее распространенное повреждение — перелом бедра, чаще с паретичной стороны. Наличие таких переломов связывают с неблагоприятным прогнозом. Пациенты с правополушарными инсультами имеют большую вероятность получения травм по причине возможного неосознания собственного дефекта (анозогнозия). Предотвращение падений — предмет общей ответственности (врачей, медицинских сестер, сиделок, родственников).

Уход за кожей

Пациенты с инсультом имеют высокий риск развития пролежней ввиду иммобилизации вследствие паралича, нарушений чувствительности, кровообращения

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Рекомендації

Осложнения часто встречаются при инсульте. Основные принципы ухода критичны при лечении пациентов с инсультом. Крайне важным моментом является обучение пациентов и их родственников правильному уходу.

Инфекции, такие как пневмония и ИМП, необходимо быстро диагностировать и лечить антибиотиками (класс I, уровень доказательности B).

Для предотвращения осложнений со стороны мочевого пузыря и кишечника, таких как запор, задержка мочи или инфекция, необходим своевременный и надлежащий уход (класс I, уровень доказательности A).

Физическую компрессию или антикоагулянты применяют у всех пациентов, которые имеют риск развития ТГВ и ТЭЛА (класс I, уровень доказательности A). Всегда следует стремиться как можно быстрее мобилизовать пациентов (класс I, уровень доказательности B).

Необходимо принимать меры, направленные на предупреждение падений. Пациентам с инсультом, которые лечатся амбулаторно, должна оказываться посторонняя помощь (класс I, уровень доказательности B).

Чтобы предотвратить образование пролежней, необходимо часто менять положение больных (класс I, уровень доказательности A). Применение шкалы Braden позволяет выявить пациентов с высоким риском развития пролежней (класс I, уровень доказательности A). После оценки риска рекомендуется проводить упражнения в пределах физиологических возможностей (класс I, уровень доказательности C).

Оценка глотания должна быть произведена в первые 24 часа после инсульта (класс I, уровень доказательности B). Персонал, принимающий участие в лечении, должен быть знаком со способами оценки глотания, если такая оценка не проводилась в течение упомянутого периода. Пациентам с инсультом не следует давать что-либо перорально до тех пор, пока не произведена оценка глотания (класс I, уровень доказательности B). Необходимы дальнейшие исследования дисфагии при остром инсульте.

Пациентам, которые не могут глотать, устанавливают назогастральный зонд или, при соответствующих показаниях, производят перкутанную эндоскопическую гастростомию (класс I, уровень доказательности B). Эта рекомендация также включает необходимость оценки адекватной гидратации.

При необходимости установки постоянного катетера критичным является безупречный уход за пациентом для предупреждения осложнений (класс IIa, уровень доказательности C).

Питание пациента с инсультом может обеспечиваться внутривенными инфузиями либо через назогастральный зонд или гастростому (класс IIa, уровень доказательности B).

В перерывах между сеансами физиотерапии персонал может выполнять пассивные движения конечностями пациента в пределах физиологических возможностей для того, чтобы поддержать подвижность в суставах и предотвратить осложнения, связанные с иммобилизацией (класс IIb, уровень доказательности C).

и, возможно, сознания. Сопутствующие осложнения, такие как недержание мочи, могут потенцировать этот процесс. Местами наибольшего давления являются пятки, крестец и латеральные лодыжки. Во время смены положения пациента его следует осматривать на предмет наличия пролежней, а во время движений — стараться избегать чрезмерного давления или фрикций. Пациента не следует оставлять в одном положении более чем на 2 часа. Кожа должна быть чистой и сухой, при необходимости применяют специальные матрасы. Для оценки риска развития пролежней используют шкалу Braden.

Выявление дисфагии и профилактика аспирации

Аспирация является частым последствием дисфагии. По данным Galvan et al., примерно половина всех случаев аспирации бессимптомны и не распознаются до момента развития легочных осложнений. Оценку глотания проводят с использованием Massey Bedside Swallowing Screen. До того как удастся достоверно оценить глотание, пациент не должен получать что-либо перорально.

Мальнутриция

Примерно половина пациентов, перенесших тяжелый инсульт, имеют дефицит нутриентов на 2-3 неделю после его развития. Мальнутрицию связывают с большей частотой развития осложнений и неблагоприятных исходов. Чтобы этого избежать, необходимо инициировать адекватное питание не позже чем через 3-4 дня после выявления дисфагии. По данным Ontario Heart and Stroke Association, если предполагается, что дисфагия будет иметь место более шести недель, то таким пациентам следует выполнять гастростомию. Однако по крайней мере у 87% пациентов с инсультом дисфагия регрессирует.

Оценить питание пациента позволяет диетологический анамнез, антропометрические замеры, определение альбуминов сыворотки и др. Однако эти данные могут быть неточными ввиду афатических расстройств, наличия параличей и гипопропротеинемии (вследствие усиленного катаболизма как реакции на остро развившуюся патологию). Диетолог может провести более точную оценку питания, однако специальных рекомендаций по питанию пациентов с ИИ не разработано. Мальнутриция приводит к потере массы, иммунологическим нарушениям, слабости, увеличивает сроки госпитализации. Наиболее простым методом мониторинга является динамическое определение массы тела.

Вторичная профилактика

Пациенты и их родственники должны быть осведомлены о том, что такое инсульт, о факторах риска его развития (в особенности о модифицируемых) и о возможных мерах вторичной профилактики. Если пациенту назначаются лекарства, то он должен быть предупрежден о возможных побочных эффектах, лекарственных взаимодействиях и необходимости периодического скрининга (например, коагуляционные тесты при приеме варфарина).

Рекомендации по коррекции факторов риска**Артериальная гипертензия**

Пациентам, которые перенесли ишемический инсульт и находятся вне острейшего периода, рекомендуется антигипертензивное лечение с целью профилактики рецидива и других сердечно-сосудистых событий (класс I, уровень доказательности A).

Благоприятные эффекты такого лечения отмечаются и у лиц, у которых нет указаний на АГ в анамнезе, поэтому терапию следует инициировать у всех пациентов, перенесших инсульт или ТИА (класс I, уровень доказательности B).

Абсолютный целевой уровень АД или оптимальная степень его снижения неизвестны и поэтому упомянутые параметры определяются индивидуально. Тем не менее, благоприятный эффект лечения отмечается при снижении АД в среднем на 10/5 мм рт. ст., а нормальным давлением по JNC-7 считается АД < 120/80 (класс I, уровень доказательности B).

Модификация некоторых привычек приводит к снижению АД и поэтому должна быть частью общей профилактической программы (класс I, уровень доказательности C).

Оптимальная фармакотерапевтическая комбинация остается невыясненной, но согласно существующим данным следует применять диуретик или комбинацию его с ингибиторами АПФ. Выбор конкретного препарата производится индивидуально с учетом сопутствующих патологических состояний (класс I, уровень доказательности A).

Сахарный диабет

Пациентам с сахарным диабетом рекомендуется усиленный контроль гликемии и АД (класс I, уровень доказательности B).

Хотя большинство антигипертензивных препаратов эффективны в лечении пациентов с диабетом, обычно требуется назначение более одного средства. Ингибиторы рецепторов ангиотензина и иАПФ замедляют прогрессирование почечных расстройств и поэтому являются средствами выбора для пациентов с АГ и диабетом (класс I, уровень доказательности A).

Пациентам с инсультом или ТИА и сахарным диабетом требуется тщательный контроль гликемии с тем, чтобы снизить риск микрососудистых осложнений.

Целевое значение HbA_{1c} – ≤ 7% (класс I, уровень доказательности B).

Холестерин

Пациентов с инсультом или ТИА, которые имеют гиперхолестеринемию, ИБС и другие проявления атеросклероза, должны получать терапию в соответствии с рекомендациями NCEP III (класс I, уровень доказательности A).

Лицам с ИБС или симптоматическим атеросклерозом рекомендуется применение статинов для достижения целевого уровня ЛПНП < 100 мг/дл и < 70 мг/дл для лиц с очень высоким риском или множественными факторами риска (класс I, уровень доказательности A).

Пациентам с инсультом или ТИА с предполагаемой атеросклеротической этиологией, у которых до сосудистого события не было показаний к применению статинов (нормальный уровень холестерина, нет сопутствующей ИБС или явных признаков атеросклероза),

рекомендуется назначение статинов с тем, чтобы уменьшить сосудистый риск (класс IIa, уровень доказательности B).

Резонным является назначение ниацина или гемфиброзила пациентам с инсультом или ТИА, у которых выявлен низкий уровень ЛПВП (класс IIa, уровень доказательности B).

Курение

Все пациенты с ИИ должны бросить курить (класс I, уровень доказательности C).

Следует избегать пассивного курения (класс I, уровень доказательности C).

Консультирование, никотиновые продукты и препараты эффективны при борьбе с курением (класс IIa, уровень доказательности B).

Алкоголь

Пациенты с инсультом или ТИА, которые злоупотребляли алкоголем, должны от него отказаться или уменьшить его потребление (класс I, уровень доказательности A).

Ожирение

Снижение веса рекомендуется всем пациентам с инсультом или ТИА с избыточным весом. Целевой уровень ИМТ составляет 18,5–24,9 кг/м², а окружности талии – < 35 для женщин и < 40 для мужчин. Для снижения массы тела регулируют потребление калорий, увеличивают физическую активность (класс IIb, уровень доказательности C).

Физическая активность

Пациентам с инсультом или ТИА, которые способны переносить физические нагрузки, рекомендуют хотя бы 30 минут средней/интенсивной активности в день для уменьшения вероятности рецидива инсульта (класс IIb, уровень доказательности C).

Пациентам с ограниченной двигательной активностью рекомендуется лечебная физкультура (класс IIb, уровень доказательности C).

Внечерепные поражения сонных артерий

Пациентам, перенесшим инсульт в течение последних 6 месяцев, у которых имеется тяжелый ипсилатеральный каротидный стеноз (более 70%), рекомендуется проведение каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) хирургом, у которого показатель периоперационной инвалидизации и смертности пациентов не превышает 6% (класс I, уровень доказательности A).

Пациентам, перенесшим инсульт в течение последних 6 месяцев, у которых имеется умеренный ипсилатеральный каротидный стеноз (50–69%), рекомендуется проведение КЭА с учетом индивидуальных факторов, таких как возраст, пол, сопутствующие заболевания и тяжесть инициальных симптомов (класс I, уровень доказательности A).

При каротидном стенозе < 50% нет показаний к КЭАЭ (класс III, уровень доказательности A).

Если показана КЭАЭ, то ее лучше проводить в течение 2 недель, а не откладывать на более длительный срок (класс I, уровень доказательности B).

Пациентам с тяжелым каротидным стенозом (> 70%), у которых стенозированный участок труднодоступен

РЕКОМЕНДАЦІЇ

для прямой операции или существуют сопутствующие состояния, повышающие риск операции, или при других специфических обстоятельствах (например, рестеноз после КЭАЭ) может выполняться стентирование (класс IIb, уровень доказательности B).

Резонным является проведение стентирования хирургами, перипроцедуральная инвалидизация и смертность пациентов которых составляет 4-6%.

Операции экстраинтракраниального шунтирования не рекомендуется выполнять как рутинные процедуры пациентам с симптоматической окклюзией сонной артерии (класс III, уровень доказательности A).

Внечерепные поражения позвоночных артерий

Возможно применение эндоваскулярного лечения пациентов с симптоматическим внечерепным стенозом позвоночных артерий при условии персистенции симптомов на фоне консервативной терапии (класс IIb, уровень доказательности C).

Внутричерепные поражения артерий

Польза от эндоваскулярных методов лечения (ангиопластика и/или стентирование) у пациентов с гемодинамически значимым стенозом внутричерепных артерий, которые проявляют себя клинически, несмотря на терапию (антитромботические препараты, статины и др.) не вполне понятна и в настоящее время исследуется (класс IIb, уровень доказательности C).

Фибрилляция предсердий

Пациентам с инсультом или ТИА, у которых имеет место персистирующая или интермиттирующая форма фибрилляции предсердий, рекомендуется прием варфарина в дозе, позволяющей достичь целевого МНО 2,5 (от 2 до 3) (класс I, уровень доказательности A).

Пациентам, которые по каким-либо причинам не могут принимать антикоагулянты, показан аспирин в дозе 325 мг/день (класс I, уровень доказательности A).

Пациентам с ИИ, развившимся на фоне острого ИМ с формированием пристеночного тромба в левом желудочке (выявленного при помощи ЭхоКГ или другим способом), рекомендуется пероральный прием антикоагулянтов с целью достичь МНО 2-3 в течение хотя бы 3 месяцев и до 1 года (класс IIa, уровень доказательности B).

Пациентам с ИБС, которые получают пероральную антикоагулянтную терапию, рекомендуется параллельный прием аспирина в дозе до 162 г/день, предпочтительно в энтеросолюбильной оболочке (класс I, уровень доказательности A).

Кардиомиопатия

Пациентам с инсультом или ТИА, которые страдают дилатационной кардиомиопатией, рекомендуется варфарин или антиагреганты с целью профилактики рецидивов сосудистых событий (класс IIb, уровень доказательности C).

Болезни сердечных клапанов

Пациентам с инсультом или ТИА, которые имеют ревматические поражения митрального клапана, вне зависимости от наличия фибрилляции предсердий, показана терапия варфарином с целевым МНО 2,5 (2-3) (класс IIa, уровень доказательности C).

Не следует рутинно комбинировать варфарин и антиагреганты с тем, чтобы не повышать риск кровотечения (класс III, уровень доказательности C).

Пациентам с инсультом или ТИА, которые имеют ревматические поражения митрального клапана (вне зависимости от наличия фибрилляции предсердий) и рецидивирующие эмболии на фоне терапии варфарином, рекомендуется дополнительный прием аспирина — 81 мг/день (класс IIa, уровень доказательности C).

Пролапс митрального клапана

Пациентам с инсультом или ТИА, которые имеют митральный пролапс, показана долгосрочная терапия антиагрегантами (класс IIa, уровень доказательности C).

Аннулярная митральная кальцификация

Пациентам с инсультом или ТИА, которые имеют аннулярную митральную кальцификацию или митральную регургитацию, обусловленную последней (без наличия фибрилляции предсердий), показана долгосрочная антиагрегантная терапия (класс IIb, уровень доказательности C).

Патология аортального клапана

Пациентам с инсультом или ТИА, которые имеют патологию аортального клапана и не страдают фибрилляцией предсердий, показана антиагрегантная терапия (класс IIb, уровень доказательности C).

Искусственные сердечные клапаны

Пациентам с инсультом или ТИА, которые имеют установленные современные искусственные клапаны, рекомендуются оральные антикоагулянты с целевым МНО 3 (2,5-3,5) (класс I, уровень доказательности B).

Пациентам с механическими искусственными клапанами, у которых был инсульт или ТИА или эмболия, несмотря на адекватную терапию оральными антикоагулянтами, параллельно показан аспирин в дозе 75-100 мг/день с целевым МНО 3 (2,5-3,5) (класс IIb, уровень доказательности C).

Пациентам с инсультом или ТИА, которые имеют биологический искусственный клапан (bioprosthetic valve) и никаких других известных источников тромбоэмболии, показано применение варфарина с целевым МНО 2-3 (класс IIb, уровень доказательности C).

Планирование выписки

Планирование выписки является важным моментом. По данным NINDS, 30% пациентов, перенесших инсульт, восстанавливаются практически полностью или с минимальным дефицитом, 40% — необходим уход, а 10% — зависимы от профессионального ухода в специальных центрах. Оставшиеся 15% пациентов умирают вскоре после инсульта. Из всех выживших примерно у 14% случается повторный инсульт в течение года после первого события. В результате среди выживших пациентов 68-74% необходим уход родственников дома.

Средняя продолжительность госпитализации по поводу инсульта в 2006 г. составляла 4,9 дней. Меры раннего восстановительного лечения включают физиотерапию, трудотерапию, логопедические занятия, оценку питания, психологические и социальные моменты.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Команда реабилитологов должна определять план дальнейшей терапии в зависимости от имеющихся у пациента неврологических расстройств. В этом процессе также должны принимать участие социальные работники.

Распространение знаний об инсульте в обществе

Первое исследование, в котором оценивали осведомленность пациентов об инсульте, было проведено в 1997 г. Последующие – в 1998 г. и 2003 г. Согласно данным первого исследования, 40% пациентов не знали о симптомах и факторах риска развития инсульта. Некоторые группы людей в меньшей мере, чем остальные, осведомлены о проблеме инсульта (лица пожилого возраста, женщины, малообразованные лица, афро- и латиноамериканцы). Медики должны распространять знания об инсульте в обществе. Эксперты National Stroke Association утверждают, что 80% инсультов можно предотвратить. Это должно стимулировать

повышение общественной осведомленности о проблеме инсультов, об их симптомах, факторах риска развития и необходимости быстрого контакта с врачом при появлении таких симптомов. Для обучения людей применяют акроним FAST, что в переводе означает «быстро» (Face, Arm, Speech, Time – лицо, рука, речь, время). В частности, он использовался в образовательной программе The Beauty Shop Project. В 2004 г. National Stroke Association внедрила интерактивную обучающую программу для школьников Hip Hop Stroke, в которой персонаж Brainiac (от англ. brain – мозг) под музыку в стиле хип-хоп рассказывает об изменении образа жизни, о симптомах инсульта и необходимости вызова врача при их появлении. Общественное образование также может проводиться в церквях, школах, специальных общественных и профессиональных организациях.

*Перевод подготовил К. Кремец.
Печатается в сокращении. С полным текстом рекомендаций
можно ознакомиться на сайте www.stroke.ahajournals.org*

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

Необходимость индивидуализации контроля уровня глюкозы в крови

Проведенное в Уэльсе новое ретроспективное исследование когорты пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа показало, что низкие и высокие уровни гликированного гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}) были причиной сердечных событий и связаны с повышенным уровнем смертности. В обзоре доктора С. Currie et al. (Cardiff University, Wales) отмечено, что эта U-образная связь показала, что самый низкий уровень смертности наблюдается у пациентов с уровнем HbA_{1c} 7,5%. Статья опубликована он-лайн 27 января 2010 г. в журнале The Lancet.

Британские исследователи полагают, что результаты трайла ACCORD очень важны для определения тактики ведения больных СД 2-го типа. Ученые предполагают, что диабетуководящие принципы, возможно, нуждаются в пересмотре минимальных значений HbA_{1c} .

Доктор М. Evans (University Hospital of Wales, Cardiff) отметил, что сообщения о чрезмерном контроле уровня глюкозы в крови у некоторых больных могут иметь пагубные последствия в плане результатов и могут быть связаны с риском развития неблагоприятного исхода. Тем не менее, слабый контроль содержания глюкозы в крови также может привести к неблагоприятным результатам. Эти данные подтверждают нынешнюю концепцию о важности индивидуализации контроля содержания глюкозы в крови и интерпретации лабораторных данных.

Используемое врачами-эндокринологами при лечении СД упрощенное понимание «чем ниже уровень HbA_{1c} , тем лучше» было пересмотрено в 2008 г. благодаря исследованию ACCORD.

Согласно новым данным, к всеобщему удивлению, сообщалось о повышении риска смерти у пациентов с СД 2-го типа после интенсивного снижения уровня глюкозы в крови по сравнению с обычной терапией.

У 10% пациентов со значениями $HbA_{1c} < 6,7\%$ отмечался более высокий уровень смертности по сравнению с больными с уровнем $HbA_{1c} \geq 9,9\%$. Кроме того, сердечно-сосудистые заболевания чаще отмечались в группе пациентов с низким содержанием HbA_{1c} , чем в любой другой децили.

Результаты трайла также показывают, что преждевременная смерть может быть связана с гипогликемией, поскольку исследователи обнаружили, что уровень смертности в три раза выше у пациентов с тяжелой гипогликемией.

По мнению французских врачей, есть основания полагать, что порог HbA_{1c} в диапазоне 7,5% соответствует самой низкой смертности и минимальному риску развития сосудистых событий.

Доктор М. Evans отметил, что, по его мнению, наиболее важный результат этого исследования – ориентация на индивидуальный подход к пациенту. Например, уровень HbA_{1c} 8% может быть неподходящими для одного человека, тогда как уровень HbA_{1c} 9% может быть более подходящим для другого больного с большим количеством сопутствующих патологий, при которых риск развития гипогликемии (связанной с контролем уровня глюкозы) может быть компенсирован снижением относительного риска развития осложнений.

www.theheart.org

Обновленные рекомендации ACC/AHA/SCAI по ведению пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST и перкутанными коронарными интервенциями (2009)

Методология и обзор экспериментальных данных

В 2009 г. на ежегодных научных собраниях Американской коллегии кардиологов (ACC), Американской ассоциации сердца (AHA) и Европейского общества кардиологов Комитетом по созданию руководств и рабочей группой рассматривались данные исследований за 2007-2008 гг.

Рабочие группы по созданию руководств относительно острого инфаркта миокарда (ОИМ) с элевацией сегмента ST и перкутанных коронарных вмешательств (ПКВ) анализировали данные следующих исследований: двух метаанализов («Сравнение абсиксимаба и низких доз ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa у пациентов, которым проводится первичное ПКВ», «Преимущества назначения малых доз ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa по сравнению с абсиксимабом пациентам с ОИМ с элевацией сегмента ST, которым проводится первичная ангиопластика»), трайлов FINESSE (облегченное ПКВ у пациентов с инфарктом миокарда [ИМ] с элевацией сегмента ST), HORIZONS-AMI (согласованные результаты проведения реваскуляризации и стентирования у пациентов с ОИМ), BRAVE-3 (оценка альтернативных методов реперфузии в Баварии), MULTISTRATEGY (многоцентровое исследование эффективности назначения однократного болюсного введения высоких доз тирофибана или абсиксимаба пациентам с drug-eluting и «голыми» стентами), ON-TIME 2 (изучение эффективности постоянного приема тирофибана при ОИМ), TRITON-TIMI 38 (исследование эффективности проведения ангиопластики и стентирования после фибринолиза для улучшения реперфузии при ОИМ), CARESS-in-AMI (комбинированное использование абсиксимаба, ретеплазы и проведение стентирования у пациентов с ОИМ), NICE-SUGAR (оценка нормогликемии в отделении интенсивной терапии – алгоритм поддержания нормального уровня глюкозы), TAPAS (аспирация тромба при проведении ПКВ у пациентов с ОИМ), EXPIRA (тромбэктомия с введением катетера в инфаркт-обусловившую артерию во время проведения первичного ПКВ). Дополнительно рабочая группа по созданию руководств относительно ПКВ рассматривала данные таких исследований: CARE (проведение коронарной ангиографии у пациентов с почечной недостаточностью), FAME (фракционный резерв кровотока или

ангиография для оценки всех сосудов), SYNTAX (синергия между проведением ПКВ со стентом Taxus и кардиохирургией), Early ACS (сравнение результатов раннего и позднего назначения эптифибатида при остром коронарном синдроме [ОКС]), TIMACS (расчет времени при проведении вмешательств пациентам с ОКС). Рабочая группа при определении уровня вероятности должна была учитывать данные исследований, которые были проведены не в Северной Америке. Несмотря на то что генетические особенности, различие практических моделей могут влиять на эффект лечения, эти данные могут помочь сформулировать рекомендации по лечению пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST и рекомендации по проведению ПКВ для стран Северной Америки.

Для того чтобы предоставить врачам возможность просчитать абсолютный риск и количество пациентов, которым лечение было проведено успешно (NNT) и неуспешно, были представлены точные данные исследований (частота событий) при разнообразных тактиках лечения. В зависимости от формата первой публикации относительные эффекты лечения были представлены в виде отношения вероятности, относительного риска (ОР) и уровня риска. Кроме этих статистических данных в некоторых исследованиях был рассчитан доверительный интервал (ДИ).

Настоящие обновленные рекомендации не рассматривали с точки зрения корректности клинические данные, которые были использованы в руководствах AHA/ACC по лечению пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST 2004 г. и в руководствах AHA/ACC и Общества сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательств (SCAI) по проведению ПКВ 2005 г.

В этом документе указываются только те рекомендации, в которые были внесены изменения. Индивидуальные рекомендации в этих обновленных руководствах будут учтены и опубликованы позже.

Лечение пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST и проведение ПКВ Рекомендации по использованию ингибиторов рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa

Рабочая группа обратила внимание на то, что рекомендации об использовании ингибиторов рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa были созданы до появления двойной пероральной антитромбоцитарной терапии и

были основаны на данных контролируемых плацебо исследований. Современная тактика лечения пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST включает полный список антитромбоцитарных препаратов, в том числе двойную пероральную антитромбоцитарную терапию (аспирин и тенопиридин) и антикоагулянты. К сожалению, на сегодняшний день существует небольшое количество трайлов, в которых бы адекватно оценивались конечные результаты исследований и роль внутривенного введения ингибиторов рецепторов гликопротеинов Пб/Ша при лечении пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST. Соответственно, необходимо пересмотреть роль ингибиторов рецепторов гликопротеинов Пб/Ша в лечении пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST, однако на данный момент возможности ограничены.

По крайней мере в трех исследованиях оценивалась роль ингибиторов рецепторов гликопротеинов Пб/Ша в качестве дополнения к пероральной антитромбоцитарной терапии перед проведением первичного ПКВ. Полученные данные позволили пересмотреть необходимость назначения ингибиторов рецепторов гликопротеинов Пб/Ша как дополнения к двойной пероральной антитромбоцитарной терапии перед проведением катетеризации у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST.

В исследовании BRAVE-3 800 пациентов, которые были доставлены в стационар в течение 24 часов после развития ИМ с элевацией сегмента ST, получили 600 мг клопидогреля, а затем до проведения ПКВ им избирательно с помощью двойного слепого метода были введены абсиксимаб или плацебо. Первым методом оценки было определение размера ОИМ с помощью использования однофотонной эмиссионной компьютерной томографии до выписки из стационара. В течение первых 30 дней комбинированный показатель уровня смертности, частота развития повторного ИМ, инсульта, частота проведения неотложной реваскуляризации инфаркт-обусловившей артерии в этих двух группах значительно не отличались (абсиксимаб – 5%; плацебо – 3,8%; 95% ДИ 0,7-2,6; $p = 0,4$). Размер инфаркта и частота развития массивных кровотечений также не отличались.

ON-TIME-2 – это европейское мультицентровое рандомизированное контролируемое плацебо исследование, в котором приняли участие 984 пациента: первая группа (491 пациент) получала высокие дозы тирофибана, вторая (493 больных) – плацебо в течение в среднем 76 минут после развития симптомов. Больным, которые получали высокие дозы тирофибана (25 мкг/кг болюсно, затем 0,15 мкг/кг в минуту в течение 18 часов), до поступления в стационар вводились нефракционированный гепарин (НФГ) (5000 Ед), клопидогрель (600 мг) и аспирин. В сравнении с группой пациентов, которые получали плацебо, в группе лиц, получавших высокие дозы тирофибана, состояние сегмента ST значительно улучшилось до и через 1 час после проведения ПКВ ($p = 0,03$). Однако значительной разницы в степени кровенаполнения и кровотока (TIMI, тромболитис при ИМ), а также разницы в частоте развития массивных и небольших кровотечений не отмечалось. В течение первых 30 дней в этих двух группах не наблюдалось

значительной разницы в уровне смертности, частоте развития повторного ОИМ и частоте проведения реваскуляризации поврежденного сосуда.

В исследовании HORIZONS-AMI перед проведением ПКВ пациентам с ОИМ с элевацией сегмента ST назначались НФГ либо бивалирудин и ингибиторы рецепторов гликопротеинов Пб/Ша (абсиксимаб или двойная доза эптифибатида). До проведения катетеризации всем пациентам назначались аспирин и тенопиридин. Из 1 661 пациента 757 человек получали НФГ и двойную дозу эптифибатида, а 53 человека – бивалирудин и эптифибатид. В течение первых 30 дней частота развития массивных кровотечений и других неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была значительно выше в группе пациентов, которые получали ингибиторы рецепторов гликопротеинов Пб/Ша, чем в группе пациентов, принимающих бивалирудин.

В двух проведенных метаанализах данных рандомизированных исследований проводилось сравнение эффективности низких доз ингибиторов рецепторов гликопротеинов Пб/Ша и абсиксимаба у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST, которым запланировано проведение ПКВ. В каждом случае не было значительной разницы в уровне смертности, частоте развития повторного ИМ и массивных кровотечений в течение первых 30 дней, а также последующих 8 месяцев (не учитывая массивные кровотечения). Также не отмечалось разницы в уровне кровотока и в изменении сегмента ST после проведения ПКВ. Полученные данные позволили рабочей группе сделать вывод, что различные ингибиторы рецепторов гликопротеинов Пб/Ша одинаково эффективны при проведении первичного ПКВ.

MULTISTRATEGY – это открытое мультицентровое рандомизированное европейское исследование с дизайном «2 на 2», в котором 745 пациентам с ИМ с элевацией сегмента ST были назначены высокие дозы тирофибана либо абсиксимаб и установлены drug-eluting либо «голые» стенты. При этом особое внимание уделялось частоте развития основных сердечно-сосудистых катастроф в течение первых 8 месяцев и снижению сегмента ST на 50% через 90 минут после проведения ПКВ. Все пациенты получали стандартные дозы аспирина, клопидогрель 300 мг *per os* (затем 75 мг в день) и НФГ. Частота снижения сегмента ST через 90 минут после проведения ПКВ при приеме абсиксимаба и тирофибана была практически одинаковой (ОР 1,020; 97,5% ДИ 0,958-1,086; $p = 0,01$). Частота развития основных сердечно-сосудистых катастроф, в том числе общая смертность, повторный ИМ, частота проведения реваскуляризации, развития массивных кровотечений, была одинаковой. Частота развития тромбоцитопении средней и тяжелой степени чаще наблюдалась при использовании абсиксимаба (4,0% против 0,8% при приеме тирофибана; $p = 0,004$).

В рамках научного съезда АСС был проведен анализ предвестников развития стент-тромбоза после первичного ПКВ при ОИМ (данные исследования HORIZONS-AMI). Согласно результатам, существенной разницы в частоте развития стент-тромбоза в течение 1 года между группой пациентов, принимавших гепарин

РЕКОМЕНДАЦІЇ

и ингибиторы рецепторов гликопротеинов Пб/Ша, и группой больных, принимавших эптитифатид и абсиксимаб (3,6% и 2,8%; $p = 0,93$), обнаружено не было.

Исследование FINESSE было направлено на определение времени приема ингибиторов рецепторов гликопротеинов Пб/Ша. В этом двойном слепом рандомизированном контролируемом плацебо исследовании принимали участие 2 453 пациента с ОИМ с элевацией сегмента ST. Первая группа больных принимала половинную дозу фибринолитического препарата и абсиксимаб до проведения ПКВ, вторая — только абсиксимаб до проведения ПКВ, а третья — абсиксимаб во время проведения ПКВ. Первоначально учитывались уровень общей смертности и частота развития фибрилляции желудочков в течение 48 часов после отбора, а также частота развития кардиогенного шока и застойной сердечной недостаточности в течение первых 90 дней после отбора. Согласно данным исследования FINESSE, преимуществ использования абсиксимаба на догоспитальном этапе нет (отдельно или в сочетании с ретеплазой). По результатам исследования ON-TIME-2, рабочая группа пришла к выводу, что использование ингибиторов рецепторов гликопротеинов Пб/Ша перед проведением первичного ПКВ также не является необходимым.

Рекомендации

На основании полученных результатов рабочая группа сделала выводы, что при использовании двойной антитромбоцитарной терапии и НФГ или бивалирудина перед проведением первичного ПКВ можно дополнительно назначить ингибиторы рецепторов гликопротеинов Пб/Ша, однако их нельзя рекомендовать для постоянного широкого использования. Возможен благоприятный эффект при назначении этого препарата пациентам с большим ложем тромба или больным, которым не вводились препараты группы тиенопиридинов.

Рекомендации по использованию тиенопиридинов

Для оценки эффективности прасугреля было проведено исследование TRITON-TIMI 38, в котором принимали участие пациенты с ОКС и после ПКВ.

В этом трайле принимали участие 13 608 больных со средним или высоким риском развития ОКС; у 3 534 пациентов в анамнезе был перенесенный ОИМ с элевацией сегмента ST. В течение 14,5 месяцев одна группа больных (6 813 человек) принимала прасугрель (начальная доза 60 мг, поддерживающая — 10 мг), вторая (6 795 человек) — клопидогрель (начальная доза 300 мг, поддерживающая — 75 мг в день). Аспирин назначался за 24 часа до проведения ПКВ. Результаты оценивались на 30-й и 90-й день, затем в конце 3-го и 15-го месяца.

При определении первых результатов было обнаружено, что использование прасугреля связано с абсолютным снижением на 2,2% и относительным снижением на 19% уровня смертности вследствие сердечно-сосудистых событий (аритмия, застойная сердечная недостаточность,

внезапная смерть), а также снижением частоты развития повторного ИМ и инсульта. Согласно первичным результатам, эффективность прасугреля составила 9,9%, клопидогреля — 12,1% (ОР прасугреля против клопидогреля — 0,81; 95% ДИ 0,73-0,90; $p < 0,001$). В течение первых трех дней отмечалось значительное снижение этих показателей в группе пациентов, принимавших прасугрель (4,7% в группе прасугреля и 5,6% в группе клопидогреля; ОР 0,82; 95% ДИ 0,71-0,96; $p = 0,01$). С третьего дня и до конца исследования первичные результаты в группе прасугреля составили 5,6%, в группе клопидогреля — 6,9% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,70-0,93; $p = 0,003$). При использовании прасугреля отмечалось снижение уровня сердечно-сосудистой смертности, а также частоты развития ИМ и инсульта до 138 случаев. К тому же в группе пациентов, принимавших прасугрель, снизилась частота развития ИМ с последующей смертью ($p = 0,02$). Разница первичных результатов зависела от разницы между частотами развития нефатального ИМ (7,3% при использовании прасугреля и 9,5% при использовании клопидогреля; ОР 0,76; 95% ДИ 0,67-0,85; $p < 0,001$). В этих двух группах не отмечалось значительной разницы в частоте развития инсульта или смерти вследствие сердечно-сосудистых событий. Через 15 месяцев после начала исследования частота развития инсульта в группах прасугреля и клопидогреля составила 1,0%; уровень смертности вследствие сердечно-сосудистых событий в группе прасугреля составил 2,1%, в группе клопидогреля — 2,4%. Не было значительной разницы в частоте развития ишемических событий в группе пациентов, принимавших прасугрель, в сравнении с группой пациентов, принимавших клопидогрель: частота развития ИМ в группе прасугреля составила 7,4%, в группе клопидогреля — 9,7% ($p < 0,001$). Частота проведения реваскуляризации в группе прасугреля составила 2,5%, в группе клопидогреля — 3,7% ($p < 0,001$). Частота развития стент-тромбоза в группе прасугреля составила 1,1%, в группе клопидогреля — 2,4% (ОР 0,48; 95% ДИ 0,36-0,64; $p < 0,001$).

При использовании прасугреля отмечалось значительное увеличение частоты развития кровотечений. Массивные кровотечения наблюдались у 2,4% пациентов, принимавших прасугрель, и у 1,8% пациентов, принимавших клопидогрель (ОР 1,32; 95% ДИ 1,03-1,68; $p = 0,03$). При назначении прасугреля отмечалось развитие кровотечений при проведении шунтирования и тромболитической терапии при ИМ. Частота развития угрожающих жизни кровотечений в группе прасугреля составляла 1,4%, в группе клопидогреля — 0,9% (ОР для прасугреля 1,52; 95% ДИ 1,08-2,13; $p = 0,01$), в том числе не смертельных (1,15% против 0,9%; ОР для прасугреля 1,25; 95% ДИ 0,87-1,81; $p = 0,23$) и смертельных кровотечений (0,45% против 0,1%; ОР для прасугреля 4,19; 95% ДИ 1,58-11,11; $p = 0,002$). У некоторых пациентов, которым было проведено аортокоронарное шунтирование (АКШ), при назначении прасугреля отмечалась значительно большая частота развития массивных кровотечений, чем при использовании клопидогреля (13,4% против 3,2%; ОР для прасугреля 4,73; 95% ДИ 1,9-11,82; $p < 0,001$).

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Прасугрель показал хорошую эффективность в определенных подгруппах общей популяции пациентов с ОКС, например, у 3 146 больных сахарным диабетом (первичные результаты в группе прасугреля составили 12,2%, в группе клопидогреля – 17,0%; ОР 0,70; 95% ДИ 0,58-0,85; $p < 0,001$). У 10 462 пациентов без сахарного диабета эти показатели были несколько иными: первичные результаты у больных, принимавших прасугрель – 9,2%, у пациентов, принимавших клопидогрель – 10,6% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,76-0,98; $p = 0,02$). Также отмечалось значительное снижение частоты развития стент-тромбоза у больных, принимавших прасугрель, в отличие от пациентов, принимавших клопидогрель.

При проведении постанализа было обнаружено, что у трех подгрупп не наблюдалось значительного улучшения (уровень смертности, частота развития несмертельного ИМ, инсульта или массивного кровотечения) при использовании прасугреля. У пациентов с инсультом или с транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе отмечалось ухудшение после использования прасугреля (ОР 1,54; 95% ДИ 1,02-2,32; $p = 0,04$). При его приеме не наблюдалось улучшения у больных в возрасте 75 лет и старше (ОР 0,99; 95% ДИ 0,81-1,21; $p = 0,92$), а также у пациентов с массой тела менее 60 кг (ОР 1,03; 95% ДИ 0,69-1,53; $p = 0,89$). В обеих группах при наличии хотя бы одного из вышеупомянутых факторов риска развивалось кровотечение. Фармакокинетический анализ показал, что время выведения метаболитов прасугреля у больных с массой тела менее 60 кг и старше 75 лет было больше.

Прасугрель был одобрен Федеральным управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в июле 2009 г. с указанием противопоказаний для пациентов с ТИА, инсультом и активным патологическим кровотечением. Также FDA рекомендовало снижать дозу прасугреля до 5 мг у пациентов с массой тела менее 60 кг, но эффективность и безопасность этой дозировки не изучена. Согласно инструкции FDA, не рекомендуется назначать препарат пациентам старше 75 лет в связи с повышенным риском развития фатальных и внутричерепных кровотечений. В этой группе пациентов прасугрель используется только при наличии высокого риска (сахарный диабет или ИМ в анамнезе).

В подгруппе пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST уровень смертности вследствие сердечно-сосудистых событий, частота развития несмертельного ОИМ или несмертельного инсульта была значительно ниже у больных, принимавших прасугрель, чем у пациентов, принимавших клопидогрель (6,5% против 9,55%; ОР 0,68; 95% ДИ 0,54-0,87; $p = 0,0017$). Эта тенденция наблюдалась в течение всех 15 месяцев исследования (ОР 0,79; 95% ДИ 0,65-0,97; $p = 0,0221$). Следует упомянуть, что уровень сердечно-сосудистой смертности, частота развития ИМ, частота проведения повторной реваскуляризации в течение первых 30 дней ($p = 0,0205$) и 15 месяцев ($p = 0,0250$) значительно снижались при использовании прасугреля.

Эффективность и безопасность этого препарата не зависят от типа ОКС (нестабильная стенокардия/ОИМ без или с элевацией сегмента ST). При проведении

анализа данных было определено, что частота развития сердечно-сосудистых событий была значительно ниже у принимавших прасугрель пациентов с инфарктом передней стенки миокарда (9,8% против 16,3% при приеме клопидогреля; ОР 0,57; 95% ДИ 0,42-0,78; $p = 0,0003$). У пациентов с ИМ другой локализации разницы в результатах не отмечалось (10,1% в группе прасугреля и 9,9% в группе клопидогреля; ОР 1,02; 95% ДИ 0,78-1,34; $p = 0,8749$). Гетерогенность эффекта была значительной ($p = 0,0053$), поэтому ученые пришли к выводу, что влияние препарата может изменяться в зависимости от локализации ИМ.

Рабочая группа рассмотрела полученные данные относительно использования тиаенопиридинов у пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST, которые остаются в стационаре и которым необходимо проведение АКШ. Рекомендации 2007 г. относительно эмпирического прекращения использования клопидогреля за 5 или 7 дней до проведения АКШ остались неизменными.

Перед проведением АКШ следует определить степень ингибиции тромбоцитов. Если функция тромбоцитов нормализовалась, можно проводить операцию. Можно использовать и другие методы ингибирования функций тромбоцитов (ингибиторы рецепторов гликопротеинов P_{2b}/P_{3a}), если перед операцией возможно возникновение повторной ишемии. Перед проведением АКШ следует определить соотношение риска и преимуществ.

Результаты исследования TRITON-TIMI 38 повлияли на рекомендации относительно постоянного и временного использования клопидогреля и прасугреля. Согласно новым рекомендациям, перед проведением первичного ПКВ назначается начальная доза прасугреля 60 мг. При проведении второго ПКВ при возникновении повторного случая ишемии прасугрель назначается только после определения состояния коронарных сосудов (до, после или во время проведения ПКВ). При приеме двойной пероральной антитромбоцитарной терапии вместе с аспирином можно назначить 10 мг прасугреля.

При определении групп пациентов, которым необходимо проведение антитромбоцитарной терапии более 12 месяцев, следует учитывать такие факторы, как возраст, наличие кровотечений в анамнезе, характер повреждения сосудов (бифуркация, сосуды малого диаметра).

В исследованиях у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе при применении двойной пероральной антитромбоцитарной терапии отмечалось увеличение риска развития неблагоприятных событий (внутричерепных кровотечений). В трайле MATCH (использование клопидогреля при атеротромбозе у пациентов с высоким риском развития инсульта или ТИА) принимали участие пациенты с инсультом и ТИА в анамнезе, а также другими дополнительными факторами риска ($n = 7 599$). Им назначались либо клопидогрель в дозировке 75 мг, либо клопидогрель (75 мг) в сочетании с аспирином (75 мг). Значительного улучшения (снижение частоты развития ишемического инсульта, ИМ) при использовании этих

РЕКОМЕНДАЦІЇ

тактик не отмечалось. Риск развития массивных кровотечений значительно увеличивался в группе пациентов, принимавших комбинацию препаратов (аспирин + клопидогрель), с абсолютным увеличением на 1,3% частоты случаев развития кровотечений, угрожающих жизни. Хотя у пациентов с ОКС рекомендуется использование аспирина и клопидогреля, данные исследования MATCH показывают, что возможен неблагоприятный исход. В руководствах ACC/ANA относительно предотвращения развития инсульта у пациентов с ишемическим инсультом или ТИА в рекомендациях класса III указывался прием аспирина и клопидогреля. С другой стороны, при анализе данных исследования CHARISMA (предотвращение и лечение ишемических нарушений с высоким атеротромботическим риском с помощью использования клопидогреля), в котором принимали участие 9 478 пациентов, было отмечено улучшение состояния при использовании двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИМ, инсультом или заболеваниями периферических сосудов в анамнезе. Хотя в исследованиях MATCH и CHARISMA не участвовали пациенты с ИМ с элевацией сегмента ST, рабочая группа с учетом всех преимуществ и возможного риска рекомендует использование комбинации аспирина и клопидогреля у пациентов с инсультом и ТИА в анамнезе. В связи с выраженным ингибированием агрегации тромбоцитов прасугрель не назначается данной группе пациентов (табл. 1, 2).

Дополнительная информация о тиенопиридинах. Хотя клопидогрель в комбинации с аспирином предотвращает развитие коронарных событий у пациентов с ОКС, у некоторых больных отмечается резистентность. Чаще всего она наблюдается у пациентов с утратой функции аллелей гена CYP450 2C19. У этой подгруппы больных чаще развиваются сердечно-сосудистые события. В исследовании TRITON-TIMI 38 и в трех других когортных исследованиях у пациентов с нарушением функции аллелей гена CYP450 2C19 отмечалось значительное снижение уровня активного метаболита клопидогреля, отсутствовало ингибирование агрегации тромбоцитов, повышалась частота развития сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, инсульт), в том числе и частота развития стент-тромбоза. Еще в одном когортном исследовании, в котором принимали участие 2 208 пациентов, частота развития сердечно-сосудистых событий была выше у пациентов с нарушением функции аллелей гена CYP450 2C19. У прасугреля отмечается гораздо более высокий уровень ингибирования агрегации тромбоцитов, чем у клопидогреля, и более раннее начало действия. Также метаболизм этого препарата в организме не зависит от нарушения функции аллелей гена CYP450 2C19. В связи с этим, эффективная доза клопидогреля для пациента с ИМ с элевацией сегмента ST, которому необходимо провести ПКВ, не определена. Будет проведено большое рандомизированное исследование для того, чтобы определить, действительно ли дополнительное назначение

Таблица 1. Рекомендации по использованию тиенопиридинов

Обновленные рекомендации 2009 года	Комментарии
<p>Класс I</p> <p>1. Рекомендуется назначение препаратов группы тиенопиридинов в дозе насыщения пациентам с ОИМ и элевацией сегмента ST, которым планируется проведение ПКВ. При этом должен быть выбран один из перечисленных ниже режимов:</p> <p>а) клопидогрель не менее 300-600 мг должен назначаться как можно раньше до или во время проведения ПКВ (уровень доказательности C);</p> <p>б) прасугрель в дозе 60 мг назначается при первичном ПКВ в наиболее ранние сроки (уровень доказательности B);</p> <p>с) при проведении повторного ПКВ рекомендуются следующие режимы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - если пациент получал фибринолитическую терапию и клопидогрель, прием последнего должен быть продолжен в качестве терапии выбора (уровень доказательности C); - если пациент получал фибринолитическую терапию без тиенопиридинов, должен назначаться клопидогрель в дозе насыщения 300-600 мг (уровень доказательности C); - если пациент не получал фибринолитическую терапию, то назначается клопидогрель в дозе насыщения 300-600 мг или, если проведено исследование коронарного кровотока и анатомии сосудов и запланировано ПКВ, назначается прасугрель в дозе 60 мг как можно раньше, но не позднее чем через час после проведения операции (уровень доказательности B). <p>2. Продолжительность терапии препаратами группы тиенопиридинов должна быть следующей:</p> <p>а) пациентам с drug-eluting или «голым» металлическим стентом рекомендуется клопидогрель в дозе 75 мг ежедневно (уровень доказательности B) или прасугрель в дозе 10 мг ежедневно (уровень доказательности B) на протяжении минимум 12 месяцев;</p> <p>б) если риск развития кровотечения выше ожидаемой пользы от назначения тиенопиридинов, возможно более раннее прекращение лечения (уровень доказательности C).</p> <p>3. Пациентам, которым запланирована трансплантация шунта коронарной артерии, необходимо отсрочить назначение тиенопиридинов (уровень доказательности C), если польза от их приема ниже риска возникновения кровотечений (уровень доказательности C): клопидогреля на 5 дней (уровень доказательности B), прасугреля на 7 дней (уровень доказательности C).</p> <p>Класс IIa</p> <p>Из рекомендаций были исключены следующие положения:</p> <ul style="list-style-type: none"> - при назначении клопидогреля во время процедуры можно дополнительно рекомендовать ингибиторы рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa (уровень доказательности B); - пациентам с абсолютным противопоказанием к аспирину можно рекомендовать прием клопидогреля в дозе 300-600 мг минимум за 6 часов до ПКВ и/или ингибиторов рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa, применяемых во время ПКВ (уровень доказательности C). <p>Класс IIb</p> <p>Прием клопидогреля или прасугреля свыше 15 месяцев можно рекомендовать пациентам с установленным drug-eluting стентом (уровень доказательности C).</p> <p>Класс III</p> <p>Не рекомендуется включать прасугрель в двойную антитромбоцитарную терапию пациентов с ОИМ и элевацией сегмента ST, инсультом или ТИА в анамнезе (уровень доказательности C).</p>	<p>Измененные рекомендации</p> <p>Исключены</p> <p>Исключены</p> <p>Измененные рекомендации</p> <p>Новая рекомендация</p>

РЕКОМЕНДАЦІЇ

клопидогреля при проведенні ПКВ з установкою drug-eluting стентів робить прогноз більш сприятливим. Слід врахувати, що для утворення активного метаболіта клопидогреля в організмі людини необхідно декілька годин, саме в цьому часовому вікні ефективність препарату близька до нуля.

К сожалению, на данный момент не существует исследования, которое бы официально подтвердило эффективность и безопасность назначения клопидогреля в дозировке 600 мг перед проведением ПКВ и после получения фибринолитической терапии. Только в исследовании CLARITY-TIMI 28 (использование клопидогреля как средства дополнительной терапии при ИМ) изучалась эффективность клопидогреля в определенной дозировке. В этом рандомизированном исследовании принял участие 3 941 пациент в возрасте 75 лет и младше, получавший фибринолитическую терапию в течение 12 часов после развития ИМ с элевацией сегмента ST. Больным назначался либо клопидогрель (300 мг *per os* начальная доза и 75 мг поддерживающая доза), либо плацебо. При использовании клопидогреля снизилось количество окклюзированных артерий и были предотвращены рецидивы.

Сегодня данные о начальной дозе клопидогреля при проведении ПКВ у пациентов с ИМ, которые получали фибринолитическую терапию, ограничены (уровень доказательности C). Ученые считают, что в данной ситуации надо учитывать время от назначения фибринолитической терапии.

У пациентов, которым назначалась фибринолитическая терапия в течение 24 часов до проведения ПКВ, клопидогрель используется в дозировке 300 мг. Если после фибринолитической терапии и до проведения ПКВ прошло более 24 часов, клопидогрель применяют в дозировке 300-600 мг. Если с момента назначения нефибринолитического фибринолитического препарата прошло более 48 часов, клопидогрель используется в дозировке 300-600 мг.

Прасургрель не использовался у пациентов, которые получали фибринолитическую терапию.

Рекомендации

Исходя из вышесказанного, можно прийти к выводу, что всем пациентам с ОИМ с элевацией сегмента ST, которым проводилась фибринолитическая терапия без использования тиаенопиридинов и которым необходимо проведение ПКВ, назначается только клопидогрель.

Выбор тиаенопиридина для проведения ПКВ при ОИМ с элевацией сегмента ST. В руководствах нет подробного описания преимуществ одного тиаенопиридина над другим. Несмотря на эффективность прасургреля и на то, что частота развития ИМ, инсульта и смерти была идентична данному показателю при использовании клопидогреля, в группе прасургреля отмечалась более высокая частота развития кровотечений. Следует также учитывать, что сравнение этих препаратов проводилось только в одном большом исследовании и начальная доза клопидогреля в исследовании TRITON-TIMI 38 была значительно ниже, чем указано в рекомендациях. Существуют данные о том, что у некоторых пациентов может определяться резистентность к клопидогрелю, но нет информации о возможности использования прасургреля у данной группы

Рекомендации

При назначении тиаенопиридина какому-либо пациенту следует учитывать его эффективность в предотвращении развития стент-тромбоза, риск развития кровотечения и опыт использования этого препарата.

Таблица 2. Дозировки тиаенопиридинов

Препарат	Во время ПКВ		Пациенты, получающие аспирин
	Пациентам, получавшим начальное лечение (антикоагулянты и/или фибринолитики)	Пациентам, не получавшим начальное лечение (антикоагулянты и/или фибринолитики)	
Клопидогрель	Если назначается в дозе 600 мг, то дополнительного применения не требуется. Если доза насыщения составляла 300 мг, может быть назначен повторно перорально в дозе 300 мг (класс I, уровень доказательности C)	Доза насыщения – 300-600 мг перорально. Поддерживающая доза – 75 мг/день перорально (класс I, уровень доказательности C)	Оптимальная доза насыщения не установлена. Доза для пациентов старше 75 лет не установлена. Продолжительность терапии общая для всех пациентов после ПКВ с drug-eluting и «голыми» металлическими стентами. Период отмены перед хирургическим вмешательством должен составлять не менее 5 дней
Прасургрель	Нет доступных данных	Доза насыщения – 60 мг перорально. Поддерживающая доза – 10 мг/день перорально (класс I, уровень доказательности B)	Нет данных о дозировке прасургреля перед проведением ПКВ. Поддерживающая доза 5 мг/день перорально может быть назначена при определенных условиях. Пациентам старше 75 лет и весом менее 60 кг препарат необходимо дозировать индивидуально. Необходимо следовать рекомендациям по продолжительности назначения препарата пациентам после ПКВ с drug-eluting стентами. Инсульт и ТИА в анамнезе являются противопоказаниями для назначения

больных. Также нет опыта использования прасугреля в стандартной практике. Поэтому рабочая группа указывает на некую неуверенность в данных о преимуществах и недостатках этих препаратов.

Назначение ингибиторов протонной помпы и проведение двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКС

При проведении двойной антитромбоцитарной терапии в целях профилактики желудочно-кишечных осложнений (образование язвы или развитие кровотечения) назначаются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Эти меры предпринимаются и для предотвращения досрочного прекращения антитромбоцитарной терапии, особенно у пациентов, которым были установлены стенты (drug-eluting или «голые») и которые должны принимать аспирин и клопидогрель в течение 12 месяцев. Также необходимо отметить, что ИПП влияют на метаболизм клопидогреля.

Есть данные о том, что существует фармакодинамическое влияние на функцию тромбоцитов, однако нет четких результатов рандомизированного исследования о значительном клиническом взаимодействии аспирина и клопидогреля. При ретроспективном анализе докладов были отмечены случаи ухудшения клинического состояния при использовании такой комбинации. Также сообщалось о случаях повторной госпитализации пациентов с ОКС, принимавших аспирин, клопидогрель и ИПП. При проведении ретроспективного когортного исследования были получены такие данные: прием клопидогреля и ИПП (омепразол, рабепразол, лансопразол или пантопразол) 8 205 пациентами с ОКС был связан с высоким риском смерти и повторной госпитализации в связи с ОКС. При анализе данных динамического регистра NHLBI было выявлено, что использование клопидогреля и аспирина в комбинации с ИПП не влияло на клиническое состояние пациентов с ОКС.

В некоторых исследованиях были отмечены неблагоприятные последствия приема комбинации клопидогреля и ИПП. ИПП ингибируют CYP450 2C19. Омепразол значительно снижает ингибирующий эффект клопидогреля. В одном из проведенных исследований было доказано, что при назначении пантопразола в комбинации с клопидогрелем частота случаев развития повторного ИМ была ниже. Возможно, это связано с недостаточным ингибированием CYP450 2C19.

Также оценивалось действие тиенопиридина в сочетании с ИПП. В одном открытом исследовании изучалось влияние ИПП лансопразола на фармакокинетику и фармакодинамику прасугреля и клопидогреля у здоровых людей, которые принимали однократно 60 мг прасугреля или 300 мг клопидогреля с или без приема лансопразола в дозе 30 мг/сут. Данные показали, что при приеме комбинации клопидогреля и лансопразола ингибирование агрегации тромбоцитов снижается, при приеме прасугреля в комбинации с лансопразолом этот показатель не изменяется.

В другом исследовании оценивалась фармакодинамика и клиническая эффективность клопидогреля и

прасугреля в комбинации с ИПП. В этом испытании принимали участие пациенты, участвовавшие в других трайлах: PRINCIPLE TIMI 44 (сравнение степени ингибирования агрегации тромбоцитов и их активации) и TRITON TIMI 38. Результаты показывают, что ИПП ослабляют фармакодинамическое влияние клопидогреля, в меньшей степени – прасугреля. Прием ИПП не влияет на клинический прогноз пациентов, которым был назначен клопидогрель или прасугрель. Эти результаты были правдивыми для всех ИПП, в том числе и для омепразола и пантопразола.

FDA рекомендует избегать назначения клопидогреля пациентам с нарушением функции CYP450 2C19 вследствие генетических нарушений или вследствие приема препаратов, которые снижают активность CYP450 2C19. Также FDA утверждает, что нет данных о возможном взаимодействии других препаратов, снижающих выработку соляной кислоты, и клопидогреля.

Рекомендации

Рабочий комитет постановил: для того чтобы рекомендовать использование ИПП в комбинации с двойной антитромбоцитарной терапией при ОКС, необходимо получить дополнительную информацию.

Необходимы дальнейшие исследования взаимодействия тиенопиридинов и ИПП. При проведении двойной антитромбоцитарной терапии в качестве альтернативы ИПП можно использовать H₂-антагонисты. Однако данных о взаимодействии аспирина и H₂-антагонистов крайне мало. В исследовании FAMOUS (использование фамотидина для профилактики развития пептических язв при приеме низких доз аспирина), которое является двойным слепым рандомизированным контролируемым плацебо трайлом, участвовали пациенты с сахарным диабетом, заболеваниями сосудов головного мозга и коронарных сосудов. Они принимали низкие дозы аспирина и либо фамотидин в дозировке 20 мг 2 раза в день в течение 12 недель (n = 204), либо плацебо 2 раза в день (n = 200). Использование фамотидина было связано со снижением частоты развития пептических язв или эзофагита. Частота развития пептических язв в группе фамотидина составила 3,4%, в группе плацебо – 15% (p = 0,0002). Язвы двенадцатиперстной кишки возникали в 0,5% случаев в группе фамотидина и в 8,5% случаев в группе плацебо (p = 0,0045). Эрозивный эзофагит возникал в 4,4% случаев в группе фамотидина и в 19% в группе плацебо (p < 0,0001). В группе фамотидина клопидогрель назначался 19% пациентов, дипиридамол – 6% больных.

Перевод подготовил д.м.н. О.Н. Лазаренко.

Печатается в сокращении.

С полным текстом рекомендаций можно ознакомиться на сайте www.circ.ahajournals.org

Продолжение читайте в следующем номере.

Міністерство охорони здоров'я України
 Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
 Наукове товариство неврологів, психіатрів та наркологів України
 ВГО "Українська асоціація боротьби з інсультом"

АНОНС

ЗА ПІДТРИМКИ

міжнародного Проекту "Сприяння реформі вторинної медичної допомоги в Україні",
 Всесвітньої організації боротьби з інсультом (WSO),
 Європейської організації асоціацій боротьби з інсультом (SAFE),
 Державного Фармакологічного Центру МОЗ України

3-4
БЕРЕЗНЯ
 2010 року



м. Київ
НМАПО
 вул. Дорогожицька, 9

ПЕРШИЙ НАУКОВО-ОСВІТНІЙ ФОРУМ
«АКАДЕМІЯ ІНСУЛЬТУ»

ПИТАННЯ ФОРУМУ:

3 БЕРЕЗНЯ**ВІДКРИТЕ ЗАСІДАННЯ ПРАВЛІННЯ ВГО УАБІ**

- Перегляд Національних рекомендацій з питань лікування гострого періоду інсульту
- Створення Оргкомітету Другого національного конгресу "Інсульт та судинно-мозкові захворювання".

Обговорення напрямків роботи конгресу.

СПЕЦІАЛІЗОВАНІ СЕМІНАРИ

- Відновлення рухової активності у пацієнтів після інсульту.

МІЖДИСЦИПЛІНАРНИЙ СЕМІНАР

- Когнітивні та емоціональні порушення при інсульті.

Семінар-тренінг для спеціалістів

- Методика створення Клінічних настанов, медичних стандартів, клінічних протоколів. (Реалізація наказу МОЗ № 102/18 від 19.02.2009). Проводять експерти міжнародного проекту "Сприяння реформі вторинної медичної допомоги в Україні".



РІХТЕР ГЕДЕОН

ВАТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД»
Якість без компромісів!**4 БЕРЕЗНЯ****ПЛЕНАРНІ ЗАСІДАННЯ**

- Стандартизація медичної допомоги в Україні. Створення можливостей для одужання кожного хворого.

За участю експертів міжнародного Проекту "Сприяння реформі вторинної медичної допомоги в Україні".

СЕМІНАР

- Реабілітація пацієнтів після інсульту. Експертні питання.

СПЕЦІАЛІЗОВАНА СЕКЦІЯ

- Тромболісис при інсульті: чи може Україна вже вступити в міжнародний реєстр SITS?

За участю представників тромболітичних неврологічних центрів України.

Спільне засідання ВГО УАБІ та Асоціації медичних сестер України

- Підготовка медичного персоналу до роботи з інсультним хворим. Ключові питання в підвищення якості надання медичної допомоги при інсульті.

Реєстрація на Форумі до 25 лютого. Реєстраційні форми можна отримати в Оргкомітеті або на сайті WWW.UABI.ORG.UA

Оргкомітет: ел.пошта: office@uabi.org.ua, тел./факс +38 044 5305489. Координатор наукової програми – Марина Гуляєва, контактний телефон +38 067 4655661.

Руководство по диагностике и лечению легочной гипертензии

Легочная гипертензия (ЛГ) определяется как увеличение среднего артериального давления в легочной артерии (ср ЛАД) > 25 мм рт. ст. в состоянии покоя, полученное при катетеризации правых отделов сердца (КПОС). Эта величина была использована для отбора пациентов во все рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и реестры легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Последняя переоценка имеющихся данных показала, что нормальное среднее значение ЛАД в состоянии покоя составляет 14 ± 3 мм рт. ст. с граничным пределом около 20 мм рт. ст. Показатели ЛАД в диапазоне 21–24 мм рт. ст. нуждаются в дальнейшей оценке при эпидемиологических исследованиях.

Определение ЛГ по показателю $\text{ср ЛАД} > 30$ мм рт. ст. при нагрузке по оценке КПОС не подтверждается

данными научных исследований, поскольку у здоровых людей он может достигать более высоких значений. Таким образом, в настоящее время точного определения ЛГ по показателям ЛАД при нагрузке дать нельзя.

Прекапиллярная ЛГ включает клинические группы 1, 3, 4 и 5, посткапиллярная – клиническую группу 2.

Легочная артериальная гипертензия (группа 1)

ЛАГ представляет собой тип ЛГ, в котором достигнуты наиболее важные аспекты понимания лечения за последнее десятилетие. Кроме того, это группа, в которой ЛГ является «ядром» клинической проблемы и может быть вылечена с помощью специфической лекарственной терапии.

Обновленная клиническая классификация ЛГ (Dana Point, 2008)

1. Легочная артериальная гипертензия

- 1.1. Идиопатическая (ИЛАГ).
- 1.2. Наследственная.
 - 1.2.1. Мутация гена BMPR2.
 - 1.2.2. Мутации активин-рецептороподобной киназы 1 (ALK1) и эндоглина (с/без наследственной геморагической телеангиэктазии).
 - 1.2.3. Неизвестной этимологии.
- 1.3. Индуцированная лекарствами и токсинами.
- 1.4. Ассоциированная ЛАГ (АЛАГ) с:
 - 1.4.1. Заболеваниями соединительной ткани (ЗСТ).
 - 1.4.2. ВИЧ-инфекцией.
 - 1.4.3. Портальной гипертензией (ПГ).
 - 1.4.4. Врожденными заболеваниями сердца.
 - 1.4.5. Шистосомозом.
 - 1.4.6. Хронической гемолитической анемией.
- 1.5. Персистирующей ЛГ новорожденных.

1'. Легочная вено-окклюзионная болезнь и/или легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛВОБ/ЛКГ)

2. ЛГ, связанная с патологией левых отделов сердца

- 2.1. Систолическая дисфункция.
- 2.2. Диастолическая дисфункция.
- 2.3. Патология клапанов.

3. ЛГ, связанная с легочной респираторной патологией и/или гипоксией

- 3.1. Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ).
- 3.2. Интерстициальные заболевания легких.
- 3.3. Другие пульмонологические заболевания со смешанной реструктивно-обструктивной картиной.
- 3.4. Нарушение дыхания во время сна.
- 3.5. Альвеолярная гиповентиляция.
- 3.6. Хроническое пребывание на больших высотах.
- 3.7. Патология развития.

4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ (ХТЛГ)

5. ЛГ с невыясненными и/или многофакторными механизмами

- 5.1. Гематологические нарушения: миелопролиферативные, спленэктомия.
- 5.2. Системные нарушения: саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты.
- 5.3. Метаболические нарушения: гликогеноз, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы.
- 5.4. Другие: туморальная обструкция, фиброзирующий медиастит, хроническая почечная недостаточность у лиц, находящихся на диализе.

Примечание: BMPR2 – рецептор костных морфогенетических белков 2-го типа.

ЛАГ возникает, видимо, при гетерогенных условиях, имеющих сходную клиническую и гемодинамическую картины и идентичные патологические изменения легочной микроциркуляции.

В клетках и тканях больных ЛАГ были выявлены многие патобиологические механизмы, однако взаимодействие между ними в инициации и прогрессировании патологических процессов до конца не изучено. Последующее увеличение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) приводит к перегрузке правого желудочка (ПЖ), гипертрофии и дилатации, и в конечном итоге – к ПЖ-недостаточности и смерти. Важность прогрессирования ПЖ-недостаточности для последствий ИЛАГ подтверждается прогностическим значением давления правого предсердия (ПП), сердечного индекса (СИ) и значениями ЛАД, которые являются тремя основными параметрами насосной функции ПЖ. Недостаточная адаптация миокарда – один из главных факторов прогрессирования сердечной недостаточности (СН) при хронической перегрузке ПЖ. Изменения в адренергической проводимости миоцитов ПЖ ведут к уменьшению сократимости, что и наблюдалось у больных ИЛАГ. Дисбаланс постнагрузки остается ведущим фактором СН у больных ЛАГ и ХТЛГ. Это подтверждается тем, что при устранении дисбаланса и при последующей успешной легочной эндартерэктомии (ЛЭЭ) или трансплантации легких в большинстве случаев происходит устойчивое восстановление функции ПЖ. Гемодинамические изменения и прогноз для пациентов с ЛАГ связаны с комплексом патофизиологических взаимодействий между темпами прогрессирования (или регресса) обструктивных изменений в легочной микроциркуляции и ответом перегруженного ПЖ, который также может зависеть от генетических факторов.

Диагностика

Пациентам с подозрением на ЛГ необходимо проведение ряда исследований для подтверждения диагноза, уточнения клинической группы ЛГ и специфической этиологии в рамках группы ЛАГ, а также оценки функциональных и гемодинамических нарушений. Комплексный диагностический алгоритм представлен на рисунке 1. Поскольку ЛАГ, и частично ИЛАГ, являются диагнозом исключения, этот алгоритм может быть полезен в качестве отправной точки при любом подозрении на ЛГ.

Клинические проявления. Симптомы ЛАГ не являются специфичными и включают одышку, усталость, слабость, стенокардию, обмороки и вздутие живота. Симптомы в состоянии покоя проявляются лишь в самых тяжелых случаях. Физикальные признаки ЛАГ включают левый парастеральный сердечный толчок, усиленный легочный компонент второго тона сердца, пансистолический шум при недостаточности трехстворчатого клапана, диастолический шум при легочной недостаточности и третий тон. Вздутие яремной вены, гепатомегалия, периферические отеки, асцит и прохладные конечности проявляются уже на более поздних этапах прогрессирования заболевания. При аускультации легких патологические изменения не выявляются. Обследование может дать сведения о причине ЛГ. Телеангиэктазии, изъязвления и склеродактилия наблюдаются при склеродермии, при этом в легких на вдохе возможно выявление влажных хрипов, указывающих на поражение интерстиция легких.

Электрокардиограмма (ЭКГ). Данный метод позволяет получить доказательства ЛГ (гипертрофия и деформация ПЖ, дилатация ПП). Гипертрофия ПЖ на ЭКГ присутствует у 87% пациентов с ИЛАГ, отклонение электрической оси сердца вправо – у 79%. Отсутствие этих данных не исключает наличие ЛГ, зато позволяет исключить серьезные гемодинамические нарушения. ЭКГ имеет недостаточную чувствительность (55%) и специфичность (70%), чтобы быть инструментом обнаружения существенной ЛГ. Желудочковые аритмии возникают редко. Суправентрикулярные аритмии могут возникать в поздней стадии заболевания, в частности при трепетании предсердий, а также мерцательной аритмии, которая почти всегда приводит к дальнейшему клиническому ухудшению.

Рентгенография грудной клетки (РГК). У 90% пациентов на РГК не обнаруживаются изменения на момент постановки диагноза, и данный метод исследования не является ведущим в диагностике ИЛАГ. При этом можно обнаружить центральную дилатацию ЛА, которая контрастирует с уменьшением количества кровеносных сосудов. Гипертрофия ПП и ПЖ определяется в более тяжелых случаях. Согласно данным некоторых исследований, РГК позволяет выявить сопутствующие заболевания легких умеренной или тяжелой степени (группа 3) или легочную венозную гипертензию, связанную с патологией левых отделов сердца (группа 2). В целом, уровень ЛГ у любого пациента не коррелирует с выраженностью рентгенологических изменений.

Легочные функциональные тесты (ЛФТ) и газовый состав артериальной крови. У пациентов с ЛАГ, как правило, снижена способность окиси углерода к диффузии (как правило, в диапазоне 40-80%), а также наблюдается сокращение объемов легких от легкой до умеренной степени выраженности. Также может быть обнаружена периферическая обструкция дыхательных путей. Парциальное давление кислорода в артериях у больных нормальное или незначительно ниже, чем обычно в состоянии покоя, а парциальное давление артериальной двуокиси углерода уменьшается вследствие альвеолярной гиповентиляции. ХОЗЛ как причина гипоксической ЛГ связано с возникновением необратимой обструкции дыхательных путей, увеличением остаточного объема легких, ограничением диффузионной способности оксида углерода и нормальным или повышенным парциальным давлением углекислого газа. Уменьшение объема легких вместе со снижением диффузионной способности для окиси углерода может свидетельствовать о поражении интерстиция. Степень тяжести эмфиземы и интерстициальные заболевания легких могут быть выявлены с помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР).

Эхокардиография (ЭхоКГ). Значения трансторакальной эхокардиографии (ТТЭхоКГ) коррелируют с показателями гемодинамики правых отделов сердца, включая ЛАД, и должны всегда выполняться в случае подозрения на ЛГ.

Измерение ЛАД. Производится на максимальной скорости потока трикуспидальной регургитации. Упрощенное уравнение Бернулли позволяет измерить систолическое давление легочной артерии (СДЛА) с учетом давления правого предсердия (ДПП): $СДЛА = \text{градиент давления трикуспидальной регургитации} + ДПП$.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

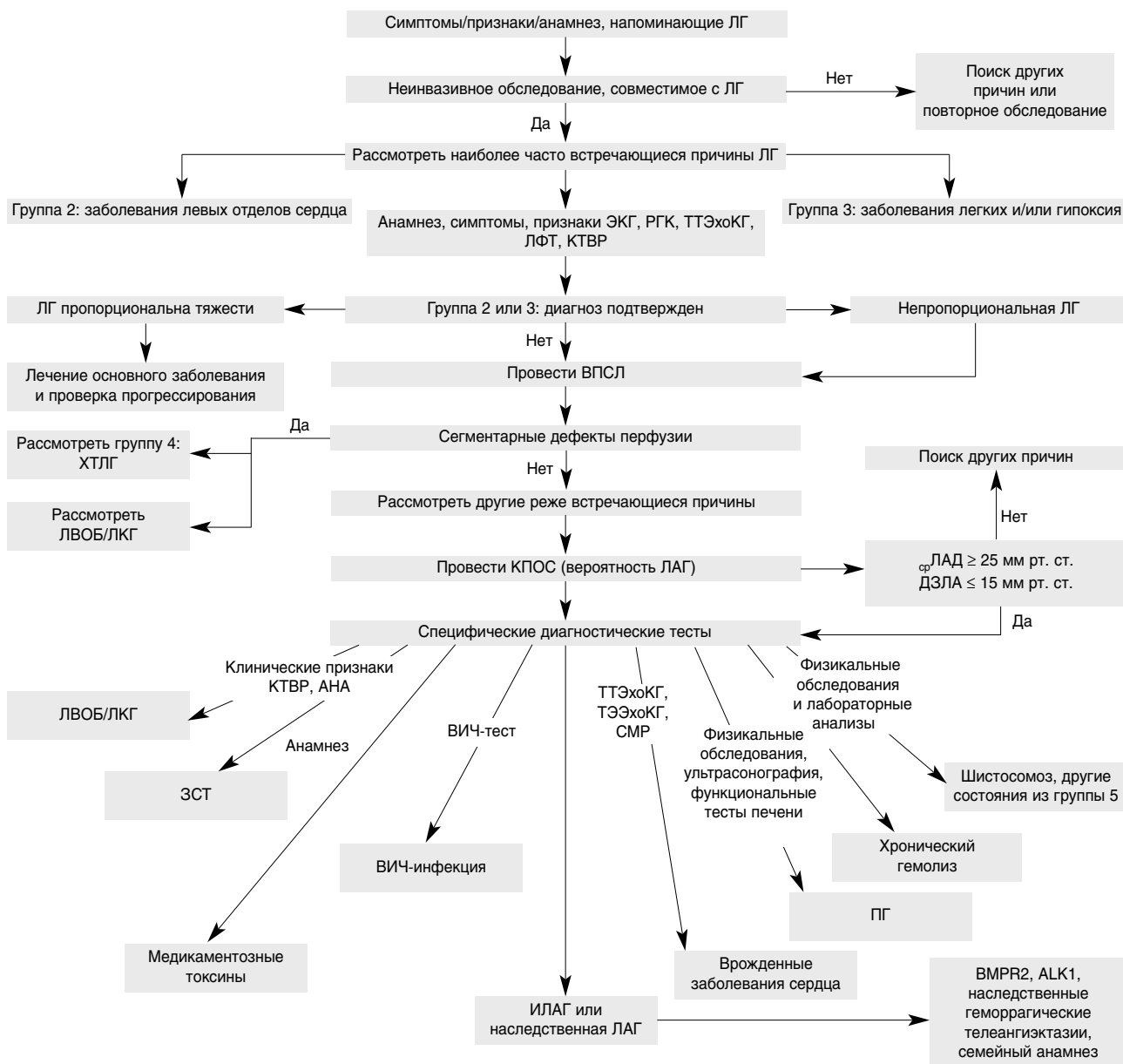


Рис. 1. Диагностический алгоритм

Примечания: ТТЭхоКГ – трансэзофагеальная ЭхоКГ; АНА – антиядерные антитела; ВПСЛ – вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких; ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии; СМР – сердечный магнитный резонанс.

ДПП измеряется на основе расчета диаметра и респираторной варируемости нижней полой вены, хотя часто используется как фиксированное значение 5 или 10 мм рт. ст. Когда пик скорости регургитации трехстворчатого клапана трудно измерить, используется контрастная ЭхоКГ, значительно увеличивающая доплеровский сигнал.

Кроме того, должны быть рассмотрены потенциальные систолические градиенты между ПЖ и ЛА. Желательно также производить расчет $\text{ср} \text{ЛАД}$ из СДЛА ($\text{ср} \text{ЛАД} = 0,61 \times \text{СДЛА} + 2 \text{ мм рт. ст.}$). Это могло бы позволить использовать доплеровские измерения, применяя общепринятое определение ЛГ как $\text{ср} \text{ЛАД} > 25 \text{ мм рт. ст.}$ К сожалению, несмотря на сильную корреляцию скорости регургитации трехстворчатого клапана и градиента давления трикуспидальной регургитацией, оценка полученного при доплеровском исследовании давления может быть неточной у отдельных пациентов. У пациентов с тяжелой

трикуспидальной регургитацией использование упрощенной формы уравнения Бернулли может привести к недооценке СДЛА. Кроме того, завышения более чем на 10 мм рт. ст. для СДЛА являются довольно частыми. Следовательно, ЛГ не может быть достоверно определена на основании пороговых значений, полученных при доплеровском исследовании. Поэтому измерение ЛАД на основе доплеровской ТТЭхоКГ не подходит для скрининга легких бессимптомных ЛГ.

Альтернативный подход к ЭхоКГ-диагностике ЛГ основан на сравнении скорости регургитации трехстворчатого клапана со значениями, полученными у здорового населения. В идеале, должны быть приняты во внимание такие показатели, как возраст, пол и масса тела. Этот метод позволяет избежать кумулятивных ошибок, однако он не так опосредованно связан с принятым гемодинамическим определением ЛГ при $\text{ср} \text{ЛАД} > 25 \text{ мм рт. ст.}$

Надежность некоторых пороговых значений скорости трикуспидальной регургитации при использовании КПОС была доказана в двух крупных скрининговых исследованиях.

Следует учитывать и другие ЭхоКГ-признаки, которые могут вызвать подозрения на ЛГ независимо от скорости регургитации трехстворчатого клапана. Они включают повышенную скорость легочной регургитации и кратковременное ускорение выброса крови из ПЖ в ЛА. Наличие таких симптомов, как увеличенные размеры правых камер сердца, патологические форма и функции межжелудочковой перегородки, увеличение толщины стенки ПЖ и расширенные основные ЛА также свидетельствует о ЛГ, но они обнаруживаются, как правило, позже, в ходе болезни. Их чувствительность сомнительна.

ЭхоКГ может быть полезна в определении причины подозреваемой или подтвержденной ЛГ. Двумерный доплер-ЭхоКГ и контрастные исследования используются для выявления ишемической болезни сердца (ИБС). При умеренной ЛГ необходимо проводить трансэзофагеальное исследование с контрастной или магнитно-резонансной томографией сердца (СМРТ) с целью исключения дефекта межпредсердной перегородки (ДМП) венозного типа или аномального легочного венозного возврата. При этом на ЭхоКГ может определяться высокий легочный кровоток в области отсутствия шунта или значительной дилатации проксимальных отрезков ЛА. При подозрении на наличие диастолической дисфункции типичные признаки доплеровской ЭхоКГ должны быть оценены, даже если их надежность считается низкой и может потребоваться проведение КПОС в конкретных случаях.

Практическая клиническая эффективность доплеровской ЭхоКГ в выявлении ЛГ неизвестна из-за отсутствия достоверных данных.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких. ВПСЛ проводится у больных ЛГ для выявления потенциально излечимой ХТЛГ. Вентиляционно-перфузионное сканирование остается скрининговым методом выбора для ХТЛГ из-за более высокой чувствительности, чем КТ. С нормальной или низкой долей вероятности этот метод фактически исключает ХТЛГ с чувствительностью 90-100% и специфичностью 94-100%. Несмотря на то что при ЛАГ параметры ВПСЛ могут быть нормальными, иногда определяются небольшие периферические несоответствующие и несегментарные отклонения в перфузии. Контрастная КТ может использоваться как дополнительный метод исследования, однако не заменяет вентиляционно-перфузионного сканирования или традиционной легочной ангиографии. Предостережение заключается в том, что дефекты перфузии также наблюдаются при ЛВОБ.

КТВР, контрастная КТ, ангиография легких. КТВР обеспечивает детальную проекцию паренхимы легких и способствует диагностике интерстициальных заболеваний легких и эмфиземы. Может быть полезна при клиническом подозрении на ХТЛГ. Характерные изменения интерстициального отека с диффузными центральными помутнениями по типу «матового стекла» и утолщением межсегментарных перегородок дают повод заподозрить ХТЛГ, кроме того, могут включать лимфаденопатию и

плевральный выпот. Контрастная КТ и ангиография ЛГ являются полезными методами определения наличия доказательств хирургически доступной ХТЛГ. Это можно установить по типичным ангиографическим показателям ХТЛГ, таких как полная обструкция, полосы и сетки, нарушения интимы. С помощью данной методики возможна идентификация коллатералей бронхиальных артерий.

Для определения ХТЛГ по-прежнему требуется традиционная легочная ангиография с целью идентифицирования пациентов для проведения ЛЭЭ. Ангиография должна выполняться опытными специалистами у больных тяжелой ЛГ с использованием современных контрастных средств. Этот метод также используется в оценке возможных васкулитов или легочных артериовенозных пороков развития.

Магнитно-резонансная томография сердца. СМРТ обеспечивает прямую оценку размеров, морфологии и функции ПЖ, а также позволяет проводить неинвазивную оценку кровотока, в том числе ударный объем сердца, сердечный выброс (СВ), расширение ЛА и массу ПЖ. Данные СМРТ могут быть использованы для оценки правосердечной гемодинамики, особенно для последующих целей. Снижение ударного объема, повышение конечного диастолического объема (КДО) ПЖ и снижение КДО ЛЖ, измеряемого с исходного уровня, связаны с неблагоприятным прогнозом. Среди триады прогностических признаков увеличение КДО ПЖ может быть наиболее подходящим показателем постепенного повреждения ПЖ в будущем.

Исследования крови и иммунология. Необходимо проводить рутинный общий и биохимический анализы крови, исследования функций щитовидной железы всем пациентам вместе с рядом других важных анализов крови. Серологические анализы являются важными для обнаружения ЗСТ, ВИЧ и гепатитов. Приблизительно у 40% пациентов с ИЛАГ определяются АНА обычно в низком титре (1:80). Важно исключить системный склероз среди ЗСТ, поскольку при этом состоянии наблюдается высокая частота возникновения ЛАГ. Антицентромерные антитела, как правило, имеют положительный титр при ограниченной склеродермии, так же как и другие АНА, в том числе dsDNA, анти-Ro, U3-RNP, B23, Th/To, а также U1-RNP. У лиц с системной красной волчанкой могут быть обнаружены антикардиолипидные антитела. При ХТЛГ необходимо выполнять скрининг тромбофилии, включающий выявление антифосфолипидного антитела, волчаночного антикоагулянта и антикардиолипина. Обязательным является тестирование на ВИЧ. Около 2% лиц с заболеваниями печени страдают ЛАГ. Следовательно, функциональное исследование печени и серология гепатитов назначаются в случае, если отмечены клинические отклонения. Заболевания щитовидной железы обычно сопровождают ЛАГ и всегда должны рассматриваться, особенно при резких изменениях течения заболевания.

УЗИ брюшной полости. С помощью этого метода можно исключить цирроз печени и/или ПГ. Использование контрастных веществ и цветной доплерографии способствует более точной постановке диагноза. ПГ может быть подтверждена наличием увеличения градиента между свободным и окклюдируемым (заклиненным) давлением печеночных вен при КПОС.

КПОС и реактивность сосудов. Проведение КПОС необходимо для подтверждения диагноза ЛАГ, оценки тяжести гемодинамических нарушений и реактивности сосудов легочного кровообращения. При выполнении процедуры в квалифицированных центрах наблюдается низкий уровень заболеваемости (1,1%) и смертности (0,055%). В ходе КПОС должны быть выявлены следующие показатели: ЛАД (систолическое, диастолическое и среднее), давление ПП и ПЖ, ДЗЛА. СВ должен измеряться трижды методом термодилуции или методом Фика. Метод Фика является обязательным при наличии системного легочного шунта. Насыщение кислородом крови в верхней полой вене, ЛА и системной артериальной крови должно быть также определено. Эти измерения необходимы для расчета ЛСС. Определение ДЗЛА необходимо для дифференциальной диагностики ЛГ с заболеваниями левых отделов сердца. В редких случаях катетеризация левых отделов сердца может быть необходима для прямой оценки конечного диастолического давления ЛЖ. ДЗЛА > 15 мм рт. ст. исключает диагноз прекапиллярной ЛАГ. Наиболее сложно дифференцировать диагноз ЛАГ с СН с нормальным выбросом фракции ЛЖ и диастолической дисфункцией. У этой группы населения показатели ДЗЛА могут быть выше нормы или на пограничных значениях. Коронарная ангиография может потребоваться в случае наличия факторов риска развития коронарной болезни сердца и стенокардии, в случае двойной трансплантации легких или ЛЭЭ у больных ХТЛГ.

При ЛАГ оценка реактивности сосудов должна выполняться во время проведения диагностической КПОС для определения пациентов, которым можно назначать долгосрочную терапию блокаторами кальциевых каналов (БКК). Неотложная вазодилатация должна быть исключительно короткого действия, безопасной и простой в оказании без или с ограниченными системными последствиями. В настоящее время наиболее часто используемым веществом, применяемым при экстренном тестировании, является NO. Полагаясь на предыдущий опыт, эпопростенол в/в или аденозин в/в также могут быть использованы в качестве альтернативы, однако имеется риск системных сосудорасширяющих эффектов.

Диагностический алгоритм. Диагностический процесс начинается с выявления наиболее распространенных клинических групп ЛГ: группа 2 – левосторонние болезни сердца; группа 3 – заболевания легких; группа 4 – ХТЛГ; и, наконец, ставится диагноз и выявляются различные типы группы 1' – ЛАГ и редкие состояния в группе 5.

ЛАГ следует рассматривать в дифференциальной диагностике по напряженной одышке, обмороку, стенокардии и/или ограничению дееспособности, особенно у пациентов без очевидных факторов риска, симптомам или признакам общих сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний. Особую настороженность следует проявлять у пациентов с ассоциированными состояниями и/или факторами риска развития ЛАГ, таких как семейный анамнез, ЗСТ, ИБС, ВИЧ-инфекция, ПГ, гемолитическая анемия, употребление наркотиков и токсинов в анамнезе, которые могли спровоцировать ЛАГ. Чаще ЛГ диагностируется неожиданно при ТТЭхоКГ при подозрении на другое заболевание.

Если с помощью неинвазивных методов была подтверждена ЛГ, использование данных истории болезни, симптомов, признаков ЭКГ, РГК, ТТЭхоКГ, ЛФТ, в том числе ночной оксиметрии, и КТВР грудной клетки необходимо для идентификации наличия клинической группы 2 – левосторонней болезни сердца или группы 3 – заболеваний легких. Если ЛГ не обнаружена или ее клиника несоизмерима с тяжестью, следует искать менее распространенные причины ЛГ. Должна быть рассмотрена ВПСЛ. Если она показывает несколько сегментарных дефектов перфузии, следует заподозрить диагностическую группу 4 – ХТЛГ. Окончательный диагноз ХТЛГ (и оценку пригодности к ЛЭЭ) потребует легочная КТ-ангиография, КПОС, а также избирательная легочная ангиография. КТ может также показать признаки группы 1' – ЛВОБ. Если ВПСЛ нормальная или показывает только субсегментарные очаговые нарушения перфузии, ставится предварительный диагноз ЛАГ (группа 1) или редкие состояния из группы 5.

Клиническое обследование пациента играет ключевую роль в выборе начальных методов лечения, оценки ответа на терапию, а также возможное расширение терапии в случае необходимости.

Определение статуса пациента

Определение статуса пациента базируется на основании клинических, неинвазивных и инвазивных результатов клинического состояния, которое может быть стабильным и удовлетворительным, стабильным, но неудовлетворительным, нестабильным и ухудшающимся.

Стабильное и удовлетворительное состояние. Пациенты в таком состоянии должны отвечать большинству признаков, перечисленных в колонке «благоприятный прогноз» таблицы 1. В частности, состояние пациента характеризуется отсутствием клинических признаков ПЖ-недостаточности. Такие больные находятся в I или II группе по ВОЗ без случаев потери сознания, дистанция их 6-минутной ходьбы > 500 м в зависимости от индивидуальности пациента, пиковое потребление O_2 > 15 мл/мин/кг; у них нормальный или почти нормальный уровень мозгового натрийуретического пептида (МНП) и NT-про-МНП) плазмы, нет признаков экссудативного перикардита, измерение плоскостной систолической экскурсии трехстворчатого кольца (ПСЭТК) > 2,0 см, давление ПП < 8 мм рт. ст., и СИ $\geq 2,5$ л/мин/м².

Стабильное и неудовлетворительное состояние. Некоторые из описанных выше пределов стабильного и удовлетворительного состояния, включенных в первой колонке таблицы 1, не выполнены. Этим пациентам необходимо повторное обследование и дополнительный или другой метод лечения для последующей полной диагностики в специализированном центре.

Нестабильное и ухудшающееся состояние. Пациенты в этом состоянии выполняют большинство требований, перечисленных в колонке «неблагоприятный прогноз» таблицы 1. В частности, отмечается прогрессирование симптомов и признаков недостаточности ПЖ, ухудшение группы по ВОЗ (с II к III или с III к IV), дистанция 6-минутной ходьбы < 300 м, пиковое потребление O_2 < 12 мл/мин/кг, увеличится уровень МНП и NT-проМНП плазмы, подтверждается экссудативный перикардит, ПСЭТК < 1,5 см, ДПП ≥ 15 мм рт. ст. или СИ < 2,0 л/мин/м² и продолжает падать. Клиническую

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Таблица 1. Параметры, установленные важностью определения степени заболевания, его стабильности и прогнозов ЛАГ (адаптировано McLaughlin & McGoon)

Благоприятный прогноз	Показатели прогноза	Неблагоприятный прогноз
Отсутствует	Клинические признаки ПЖ-недостаточности	Присутствует
Медленный	Уровень прогрессирования симптомов	Быстрый
Нет	Обморок	Есть
I, II	Функциональная группа по ВОЗ	IV
Дистанция длиннее (> 500 м)*	Тест 6-минутной ходьбы	Дистанция короче (< 300 м)
Пиковое потребление O ₂ > 15 мл/мин/кг	Тестирование сердечно-легочной функции	Пиковое потребление O ₂ < 12 мл/мин/кг
Нормальный или практически нормальный	МНП/Н-про-МНП уровня плазмы	Сильно повышенный и продолжает расти
Экссудативный перикардит отсутствует, ПСЭТК > 2 см	ЭхоКГ-показатели	Экссудативный перикардит присутствует, ПСЭТК < 1,5 см
ДПП < 8 мм рт. ст., СИ ≥ 2,5 л/мин/м ²	Гемодинамика	ДПП > 15 мм рт. ст., СИ ≤ 2,0 л/мин/м ²

Примечание: * – в зависимости от возраста.

картину ухудшает наличие отеков и/или необходимость эскалации (увеличения) мочегонной терапии, новое начало или увеличение частоты и тяжести стенокардии, которая может быть признаком ухудшения функций ПЖ, и начало или увеличение частоты обмороков, что часто является неутешительным прогностическим признаком, поскольку предвещает возникновение СН. Суправентрикулярная аритмия может диагностироваться при таком состоянии и влиять на клиническое ухудшение.

Лечение

За последние несколько лет лечение ЛАГ подверглось усовершенствованию. В современных рекомендациях выделено 8 групп препаратов, которые наиболее эффективны в лечении ЛАГ. В ближайшем будущем ожидается разработка дополнительных медикаментозных средств. Современная медикаментозная терапия приводит к значительному улучшению симптоматического статуса пациентов. Кроме того, в ходе метаанализа 23 РКИ у больных ЛАГ отмечено 43%-е снижение смертности и 61%-е сокращение случаев госпитализации больных, получавших специфическую терапию, по сравнению с группой плацебо после 14,3 недель терапии. Такие результаты подтверждают эффективность утвержденной в настоящее время терапии ЛАГ. Однако, несмотря на эти выводы, ЛАГ остается хроническим заболеванием без лечения. Кроме того, медикаментозные и интервенционные методы лечения более запущенных случаев до сих пор инвазивные и имеют множество побочных эффектов.

Лечение больных ЛАГ не может рассматриваться в качестве простого рецепта лекарств, однако оно характеризуется сложной стратегией, которая включает оценку тяжести поддерживающих и общих вмешательств, определение реактивности сосудов, расчет эффективности и сочетание различных препаратов и мероприятий. В любом из этих этапов знания и опыт врача имеют важное значение для оптимизации имеющихся ресурсов.

Поддерживающая терапия

Пероральные антикоагулянты. При вскрытии больных ИЛАГ выявляется очень высокая распространенность сосудистых тромботических поражений. Также были обнаружены аномалии коагуляции и фибринолитических механизмов, что наряду с возможным наличием неспецифических факторов риска развития венозной тромбоэмболии, в том числе СН и невозможности передвигаться, представляет собой обоснование для назначения пероральных антикоагулянтов при ЛАГ (рис. 2). Доказательства в пользу пероральных антикоагулянтов сводятся к пациентам с ИЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ, связанной с аноксигемиями. Потенциальную пользу от данных препаратов следует

Таблица 2. Рекомендации к общим принципам лечения

Рекомендации	Класс*	Уровень**
Избегать беременности пациентам с ЛАГ	I	C
Иммунизация больных ЛАГ от гриппа и пневмококковой инфекции	I	C
Реабилитация физически ограниченных пациентов с ЛАГ	IIa	B
Психосоциальная поддержка пациентов с ЛАГ	IIa	C
Рассмотрение оксигенотерапии у пациентов III и IV группы по ВОЗ и у лиц с давлением O ₂ в артериальной крови систематически < 8 кПа (60 мм рт. ст.)	IIa	C
Эпидуральная анестезия вместо общего наркоза должна быть использована как хирургия выбора	IIa	C
Пациентам с ЛАГ не рекомендуется чрезмерная физическая активность, которая приводит к симптомам тревоги	III	C

Примечания: * – класс рекомендаций; ** – уровень доказательности.

сопоставлять с риском у пациентов с другими формами ЛАГ, особенно когда существует повышенный риск кровотечения, например при ПГ с варикозно-расширенными венами пищевода тяжелой степени. Дальнейшие исследования роли пероральных антикоагулянтов при ЛАГ подтверждают их значение. Консультации, касающиеся целевого международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов с ИЛАГ, колеблются от 1,5–2,5 в наибольших центрах Северной Америки до 2,0–3,0 в европейских центрах. Как правило, пациенты с ЛАГ, получающие терапию с долгосрочным в/в введением протагландинов при отсутствии противопоказаний, подвергались антикоагуляции, отчасти из-за дополнительного риска, связанного с катетерным тромбозом.

Диуретики. Декомпенсированная недостаточность правых отделов сердца ведет к задержке жидкости, повышению центрального венозного давления, печеночному застою, асцитам и периферическим отекам. Хотя РКИ диуретиков при ЛАГ не проводились, клинический опыт показывает четкую симптоматическую пользу этой терапии у перегруженных жидкостью пациентов. Выбор и доза мочегонной терапии могут быть оставлены на усмотрение врача. Также необходимо рассмотреть добавление антагонистов альдостерона. Очень важно следить за функцией почек и биохимией крови пациентов с целью предотвращения гипокалиемии и эффектов уменьшения внутрисосудистого объема, ведущих к предварительной почечной недостаточности.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

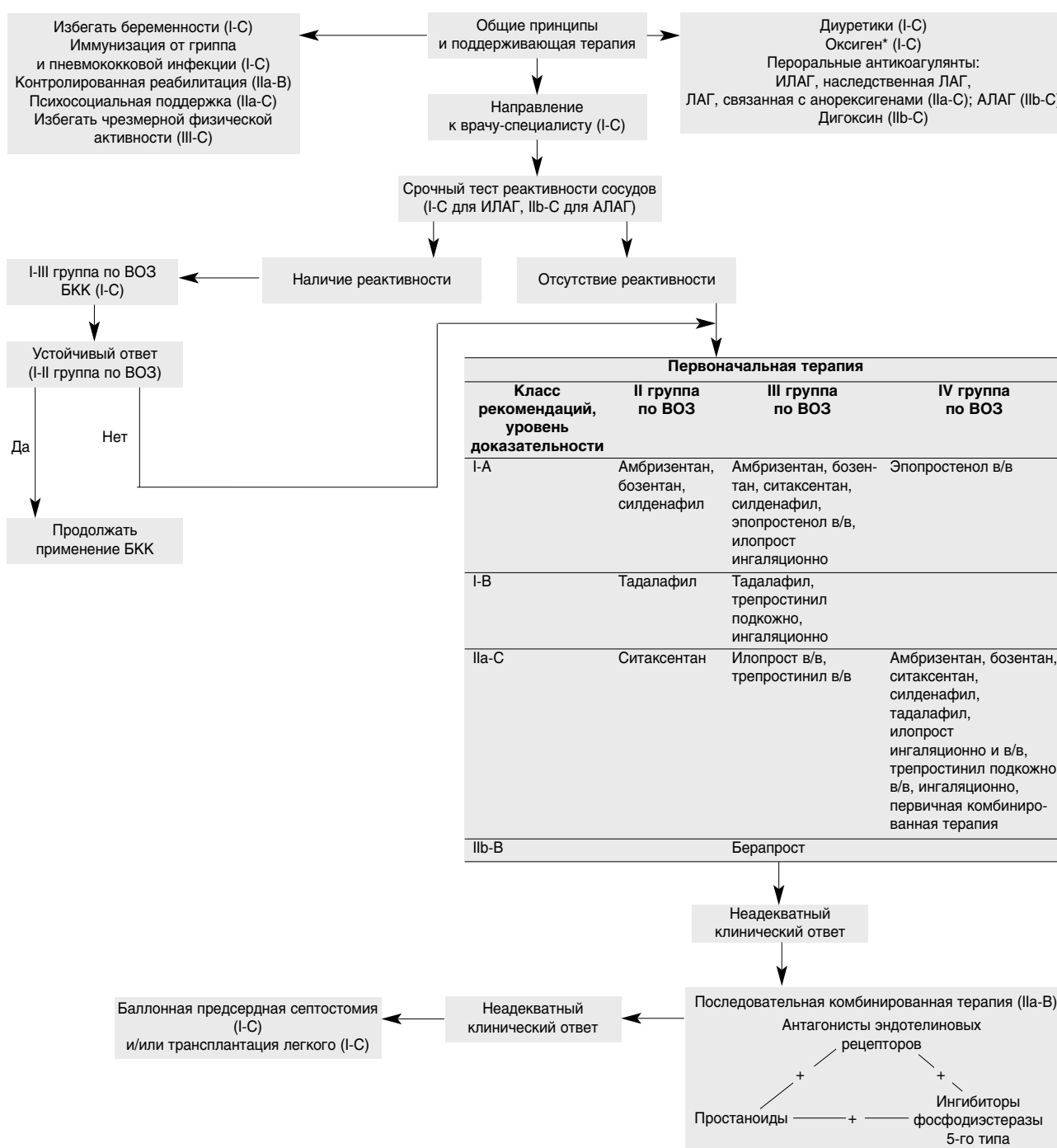


Рис. 2. Алгоритм лечения пациентов с ЛАГ, основанный на доказательных данных

Примечание: * – поддерживать давление O₂ в артериальной крови ≥ 8 кПа (60 мм рт. ст.).

Кислородотерапия. Хотя при терапии O₂ был продемонстрирован эффект сокращения ЛСС у больных ЛАГ, нет данных рандомизированных исследований, которые могли бы позволить предположить, что длительная кислородотерапия является полезной. У большинства пациентов с ЛАГ, за исключением лиц с ИБС и наличием легочных системных шунтов, наблюдается незначительная степень артериальной гипоксемии в покое, если у них не имеется открытого овального окна. Есть данные, показывающие, что кислородотерапия не изменяет естественное течение ведущего синдрома Эйзенменгера. Рекомендации основаны на данных, полученных при лечении больных ХОЗЛ: если давление O₂ в артериальной крови стабильно

< 8 кПа (60 мм рт. ст.), пациентам рекомендуется кислородотерапия не менее 15 ч/день для достижения данного показателя > 8 кПа. Амбулаторно кислородотерапия может рассматриваться при наличии симптоматической пользы и коррекции десатурации.

Дигоксин. Дигоксин показан для улучшения СВ при острой ИЛАГ, хотя достоверных данных о его эффективности нет. Действие препарата может быть направлено на замедление желудочкового ритма у больных ЛАГ, у которых развивается предсердная тахикардия.

*Перевод подготовил Е. Назорный.
 Печатается в сокращении. С полным текстом рекомендаций
 можно ознакомиться на сайте www.escardio.org*

В.К. Гаврисюк, Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского АМН Украины, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Комментарии к руководству по диагностике и лечению легочной гипертензии

В августе 2009 г. эксперты Европейского кардиологического общества и Европейского респираторного общества предложили руководство по диагностике и лечению легочной гипертензии (*Eur. Heart J.*, 2009, Aug. 27).

В руководстве изложена классификация легочной гипертензии (ЛГ), предложенная на 4-м Всемирном симпозиуме по ЛГ в 2008 г. в Dana Point (Калифорния). Группировка ЛГ содержит незначительные изменения, внесенные в классификацию, принятую на 3-м Всемирном симпозиуме по ЛГ в Венеции в 2003 г. В частности, ЛГ вследствие легочной веноокклюзионной болезни и гемангиоматоза выделена из группы больных с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) в отдельную подгруппу.

С нашей точки зрения, комментарий требует 3-я группа больных с ЛГ, ассоциированной с болезнями легких и/или гипоксемией. Это единственная группа заболеваний, при которых ЛГ развивается не в связи с непосредственным поражением сосудов легких, а вследствие компенсаторной и биологически целесообразной реакции — гипоксической вазоконстрикции.

Вначале представим два клинических примера. Первый: пациент после пульмонэктомии по поводу туберкулеза; второе легкое не поражено; при выполнении повседневных нагрузок одышки нет. Второй случай: негоспитальная пневмония с поражением двух-трех сегментов; наблюдается одышка и цианоз даже в состоянии покоя. Вопрос: почему в первом случае, когда из газообмена выключено 50% легких, одышки нет, а у больного пневмонией при повреждении двух-трех сегментов наблюдается легочная недостаточность II и даже III степени? Интоксикация при пневмонии ни при чем — воспалительный процесс другой локализации (острый аппендицит, холецистит и др.) не сопровождается одышкой и цианозом.

Одышка при пневмонии объясняется резким нарушением вентиляционно-перфузионного баланса — в гиповентилируемых сегментах сохраняется кровоток, в результате венозная кровь не обогащается кислородом и примешивается к артериальной. Увеличивается объем легочного шунтирования, что в конечном итоге приводит к гипоксемии и гиперкапнии.

Сохранение оптимального вентиляционно-перфузионного баланса — важнейшее условие обеспечения эффективного газообмена. В тех участках легких, где наблюдается гиповентиляция, необходимо ограничить

объем кровотока. Эту функцию выполняет гипоксическая вазоконстрикция — рефлекс Эйлера-Лильестранда.

Необходимо отметить, что гипоксическая вазоконстрикция — это физиологическая реакция, она непрерывно функционирует в здоровом организме. В зависимости от положения тела в тех или иных участках легких возникает физиологическая гиповентиляция (в вертикальном положении — в базальных сегментах, в положении лежа на спине — в задних сегментах и т. д.). При заболеваниях легких, сопряженных с нарушениями их вентиляционной функции, уровень гиповентиляции многократно превышает физиологический. В связи с этим и гипоксическая вазоконстрикция выражена в значительно большей степени, что приводит к небольшому (на 5-7 мм рт. ст.) повышению давления в легочной артерии.

Кроме того, и сама ЛГ выполняет компенсаторные функции. Малый круг кровообращения — это система низкого давления. Систолическое давление, как правило, не превышает 25 мм рт. ст. Насколько это низкий уровень, постараемся пояснить.

Расстояние от базальных отделов легких до верхушки у здорового человека — в среднем 30 см. Это означает, что давление в сосудах базальных отделов в диастолу равно гравитационному давлению столбика крови высотой 30 см вод. ст., что составляет примерно 22 мм рт. ст., а систолическое давление — 25 мм рт. ст. Это означает, что кровяное давление на верхушке близко к нулю.

При недостаточной функции легких в вентиляцию включаются так называемые резервные зоны, которые в норме не функционируют (J.B. West). Для того чтобы в этих зонах газообмен был эффективным, нужен достаточный объем кровотока. А мы только что убедились, что малый круг — это система низкого давления. Для функционирования резервных зон необходим прирост давления, который как раз и обеспечивает ЛГ.

Таким образом, гипоксическая вазоконстрикция в ответ на альвеолярную гиповентиляцию при заболеваниях легких вызывает невысокую ЛГ, но вместе с тем является биологически целесообразной реакцией. В связи с этим любые медикаментозные вмешательства, направленные на снижение давления в легочной артерии вазоактивными средствами, приводят к увеличению степени гипоксемии.

В международном соглашении GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2008) вазодилататорам посвящены 15 строк (из 109 страниц журнального формата). Ниже приведен их дословный перевод.

«Вазодилаторы. Мнение о том, что легочная гипертензия при хроническом обструктивном заболевании легких (ХОЗЛ) связана с неблагоприятным течением заболевания, обусловило попытки уменьшить постнагрузку на правый желудочек, увеличить сердечный выброс и за счет этого улучшить доставку тканям кислорода. Проведена оценка применения многих препаратов, включая ингаляцию оксида азота, однако результаты вызвали разочарование. Применение вазодилаторов сопровождается ухудшением газового состава крови вследствие повреждения гипоксической регуляции вентилиционно-перфузионного баланса, в связи с чем эти препараты противопоказаны при ХОЗЛ».

Руководством GOLD пользуются пульмонологи всего мира, его положения составляют основу приказа МЗ Украины № 128 от 10.03.2007 г. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія».

В руководстве по диагностике и лечению легочной гипертензии изложены рекомендации терапии больных с синдромом высокой ЛГ, при этом блокаторы кальциевых каналов отнесены к препаратам первой линии. Более чем 30-летний наш опыт диагностики ЛГ при заболеваниях легких, в том числе с использованием катетеризации сердца, свидетельствует, что высокий уровень ЛГ при заболеваниях легких наблюдается крайне редко. Это подтверждают и многочисленные данные зарубежной литературы. В частности, при катетеризации сердца и легочной артерии 998 больных ХОЗЛ только в 1% случаев зарегистрировано легочно-артериальное давление, превышающее 40 мм рт. ст. (*Chaouat A. et al. Am. J. Crit. Care Med., 2005, Vol. 172, P. 189-194.*)

При развитии *cor pulmonale* для ликвидации периферических отеков, как правило, достаточно применения диуретиков в комбинации с инфузионной терапией гипертоническими растворами.

В руководстве также рекомендуется применение в лечении больных с ЛАГ простаноидов, антагонистов эндотелиновых рецепторов и фосфодиэстеразы 5-го типа. К сожалению, опыт применения этих препаратов в лечении пациентов с заболеваниями легких практически отсутствует. Определенные надежды мы возлагаем на аналоги простаглицина (особенно на ингаляционную форму), поскольку предполагаем, что вазоконстрикция и бронхообструкция во многом характеризуются общностью механизмов развития. Кроме того, улучшение микроциркуляции вследствие антиагрегационного эффекта простаглицина будет вызывать повышение диффузионной способности легких. Все это может нивелировать ухудшение вентилиционно-перфузионных отношений, обусловленное вазодилатацией. В Национальном институте фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского в настоящее время проводится изучение влияния указанных выше препаратов на степень гипоксемии. Вместе с тем говорить о результатах пока преждевременно.

Таким образом, в руководстве, за исключением классификации ЛГ, в основном изложены рекомендации по диагностике и лечению ЛАГ. Мы опасаемся, что практические врачи, к сожалению, будут использовать указанные рекомендации применительно ко всем формам ЛГ, в том числе и ЛГ, обусловленной заболеваниями легких. В связи с этим надеемся, что наши комментарии к руководству по диагностике и лечению легочной гипертензии (2009) будут опубликованы.

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

Естественные статины красного дрожжевого риса

Миалгии, обусловленные приемом статинов, являются важной клинической проблемой. Доктор S. Halbert et al. (University of Pennsylvania School of Medicine, Филадельфия) полагают, что актуальность проблемы может стать более значительной в связи с постоянно расширяющимися показаниями для использования статинов.

Существует достаточное количество пациентов, которые отказываются от приема статинов во время курса лечения из-за мышечных болей. Интерес к красному дрожжевому рису связан со снижением уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и менее выраженными миалгиями, возникающими при приеме статинов. Коррекция дислипидемий объясняется наличием статинов, которые образуются при выращивании красного риса с плесенью (*Monascus purpureus*).

Экстракт красного дрожжевого риса широко используется в Китае для лечения больных с сосудистой патологией и пищеварительными расстройствами на протяжении столетий. Также при его приеме отмечаются более низкие уровни ЛПНП плазмы.

Согласно данным исследований, экстракт красного дрожжевого риса (как и правастатин) хорошо переносится больными, которые отказались от терапии статинами из-за миалгии.

Цель исследования Halbert et al. – изучить переносимость красного дрожжевого риса. В испытании приняли

участие лица, которые прервали курс лечения статинами из-за миалгии. 43 пациента с дислипидемией были разделены на две группы. В течение 12 недель больным первой группы назначали капсулы красного дрожжевого риса по 2400 мг дважды в день, а второй – правастатин в дозе 20 мг два раза в день. В дополнение к активному лечению пациентам были предоставлены еженедельные учебные тренинги по вопросам сердечно-сосудистых заболеваний, питания и физических упражнений.

После 12 недель лечения красным дрожжевым рисом уровень холестерина ЛПНП сократился на 30% от исходного (с 181 мг/дл до 126 мг/дл), в то время как у пациентов, получавших правастатин, этот показатель уменьшился на 27%. Статистически значимая разница между курсами не подтверждена. Также не было существенных различий в изменении уровней общего холестерина, триглицеридов или холестерина липопротеидов высокой плотности.

Halbert et al. отмечают, что у пациентов обеих групп наблюдались низкие показатели миалгии, но они не могут свидетельствовать о преимуществе красного дрожжевого риса над правастатином. Ученые полагают, что ожидаемый уровень миалгии 50% при приеме статинов, возможно, был слишком высоким.

www.theheart.org

Эффективность и безопасность розувастатина в лечении дислипидемии

Новый препарат – розувастатин

В течение последних 20 лет были накоплены доказательства значительного уменьшения кардиоваскулярного риска при использовании статинов (ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы – ГМГ-КоА-редуктазы) для снижения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). В целом, уменьшение риска основных сердечно-сосудистых событий (ССС) на 21% связано со снижением уровня ЛПНП на каждые 1 ммоль/л (39 мг/дл) [1]. Тем не менее, несмотря на терапевтический успех, риск ССС остается высоким. Это служит научной и социально-медицинской основой для разработки новых препаратов и подходов, направленных на снижение в популяции все еще высокого кардиоваскулярного риска.

Розувастатин представляет собой синтетический статин, имеющий преимущества в отношении фармакологических и клинических свойств по сравнению с другими статинами. Розувастатин в большей степени взаимодействует с ГМГ-КоА-редуктазой, имея высокую аффинность к активному центру этого фермента. Розувастатин – вещество относительно гидрофильное, селективно поглощается клетками печени, где сохраняет свою активность. Этот препарат имеет наиболее длительный период полувыведения среди всех статинов и является единственным статином, который минимально метаболизируется системой ферментов цитохрома P450 (CYP 450) без значимого вовлечения изофермента 3A4, результатом чего является отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий розувастатина и других препаратов, которые ингибируют ферменты CYP 450 [2, 3].

Безопасность и переносимость

Благоприятное влияние статинов хорошо изучено. Тем не менее, липидснижающие препараты могут вызывать миопатию, даже рабдомиолиз, риск которых повышается при определенных взаимодействиях. Розувастатин выводится преимущественно в неизменном виде, а его плазменные концентрации существенно не повышаются ингибиторами цитохрома.

Другие клинически значимые взаимодействия все же возможны. Ингибирующие влияния циклоспорина и гемфиброзила на билиарную экскрецию статинов

объясняют повышение плазменной концентрации последних и, с учетом фармакодинамических факторов, повышенный риск миотоксичности при сочетанном применении этих препаратов. В дополнение ингибиторы печеночных транспортеров могут уменьшать соотношение польза/риск для статинов путем нарушения их проникновения в гепатоциты, то есть непосредственно в место их действия [5-7].

Так, экспозиция розувастатина существенно увеличилась у реципиентов трансплантатов, которые получали иммуносупрессорную терапию, в частности циклоспорин. Вероятно, механизм этого лекарственного взаимодействия обусловлен угнетением циклоспорином ОАТР-С-опосредуемого печеночного захвата статина. Поэтому сочетано назначать эти препараты следует с осторожностью [8].

Безопасность и переносимость розувастатина в диапазоне доз 5-40 мг оценивалась у 12 400 пациентов в ходе 2-й и 3-й фазы мультинациональной программы клинических исследований, что выражается в 12 212 пациенто-лет непрерывного применения розувастатина. Для оценки побочных реакций и лабораторных данных проводили анализ интегрированной базы данных. В контролируемых клинических исследованиях оценивался профиль безопасности розувастатина (5-40 мг), который оказался аналогичным таковому для других статинов: аторвастатина (10-80 мг), симвастатина (10-80 мг) и правастатина (10-40 мг).

Клинически значимые повышения уровня аланин-аминотрансферазы (в 3 раза выше нормы) и креатинкиназы (КК) (в 10 раз выше нормы) встречались нечасто ($\leq 0,2\%$) как в группе розувастатина, так и при использовании статинов сравнения. Миопатия (КК в > 10 раз выше нормы + мышечные симптомы), которая, вероятно, была обусловлена терапией, имела место примерно в 0,03% случаев среди пациентов, принимавших розувастатин в дозе до 40 мг. Частота протеинурии была сравнима с таковой при терапии другими статинами, но это не позволяло прогнозировать развитие острого или хронического заболевания почек. При использовании розувастатина в дозе 5-40 мг не было зарегистрировано ни смертельных случаев, обусловленных приемом препарата, ни рабдомиолиза [10].

¹ Department of Clinical and Experimental Medicine, Federico II University of Naples, Italy.

Одной из основных причин, по которым пациенты перестают принимать статины, являются миалгии без повышения уровня КК. Данные систематических обзоров, метаанализов, клинических и обсервационных исследований и постмаркетинговых наблюдений указывают на то, что статин-ассоциированная миалгия встречается примерно у 5% пациентов, в то время как миопатия и рабдомиолиз – у 0,1% и 0,01% соответственно. В случае миалгии пациентам рекомендуют: определение и мониторинг уровня КК; уменьшение дозы, отмену препарата или переоценку ситуации; альтернативное лечение [11].

Патология сухожилий на фоне статинотерапии встречается относительно редко. Врач, назначающий статин, должен помнить о вероятности развития этих осложнений, в частности у пациентов с повышенным риском (физические нагрузки, сочетанное применение с препаратами, повышающими токсичность статинов и др.) [12].

Как и при лечении другими статинами, при приеме розувастатина серьезные побочные эффекты, включающие патологические изменения печени и скелетных мышц, встречаются редко. Их риск повышается при назначении больших доз и при сочетании с препаратами, которые имеют общие пути метаболизма. Если статинотерапия в средней дозе не приводит к желаемому эффекту (адекватному снижению ЛПНП), то дозу статина титруют или назначают комбинацию средств. При этом тщательно мониторируют вероятность побочных реакций либо назначают более эффективный статин (розувастатин или аторвастатин). Выбор базируется на необходимой степени снижения уровня липидов, безопасности, стоимости и комплаенсе [10].

Доза, титрование и цели

Степень снижения ЛПНП является важной составляющей для достижения целевого уровня в соответствии с современными рекомендациями. У пациентов с высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), согласно NCEP III (США), целевой уровень ЛПНП составляет < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л), по европейским критериям – < 116 мг/дл (3 ммоль/л). По данным доступных клинических исследований, нет оснований считать, что достижение и поддержание таких низких целевых уровней ЛПНП приводит к повышению побочных эффектов. Среди более эффективных статинов именно розувастатин позволяет добиться целевого уровня ЛПНП у большинства пациентов [14].

У пациентов с очень высоким кардиоваскулярным риском благоприятный эффект отмечается при достижении уровня ЛПНП < 70 мг/дл (1,81 ммоль/л). В этой связи были внесены изменения в рекомендации NCEP III. Для достижения таких целей и значительного снижения уровня ЛПНП требуется более агрессивное лечение. Поэтому особенно в таких случаях терапию следует начинать с более эффективного статина – розувастатина или аторвастатина. Эти препараты продемонстрировали безопасность даже при использовании высоких доз. По данным долгосрочных клинических испытаний, частота миопатии составляла < 0,1%, рабдомиолиза – < 0,01% [15].

Розувастатин появился на рынке позже других статинов и поэтому в большинстве клинических исследований

использовался аторвастатин как контрольный более эффективный препарат. В рандомизированном двойном слепом мультицентровом исследовании сравнивали эффективность в снижении уровня ЛПНП аторвастатина и розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией и высоким риском ИБС. Оказалось, что на 12-й неделе терапии розувастатин в дозе 10 мг достоверно в большей степени снижал уровень ЛПНП, чем аторвастатин в дозе 10 мг (47% и 35% соответственно). Следовательно, большее число пациентов, получавших розувастатин, достигли целевых уровней ЛПНП, при этом влияние обоих препаратов на уровень триглицеридов (ТГ) было одинаковым [16]. Также отмечалось одновременное снижение уровней не-ЛПВП и аполипопротеина В [17]. Через 6 недель терапии розувастатином в различных дозах уровень холестерина не-ЛПВП снижался на 42-51%, аполипопротеина В – на 37-45%. Был предложен целевой уровень аполипопротеина В 90 мг/дл [18].

В мультинациональном исследовании, в котором приняли участие 3 140 пациентов с ИБС, атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа (СД), оценивали эффективность перевода на низкие дозы розувастатина с терапии аторвастатином, симвастатином и правастатином. Эффективность терапии оценивали прежде всего по количеству пациентов, достигших целевого уровня ЛПНП < 116 мг/дл (3 ммоль/л) на 16-й неделе (в соответствии с Европейскими рекомендациями). Отмечено, что перевод на розувастатин 10 мг позволил пациентам значительно лучше достичь целевого уровня ЛПНП по сравнению с теми пациентами, которые продолжили лечение аторвастатином 10 мг (86% vs. 80%), симвастатином 20 мг (86% vs. 72%) и правастатином в дозе 40 мг (88% vs. 66%). Больше количество пациентов достигли целевого уровня ЛПНП при переводе на розувастатин в дозе 20 мг по сравнению с группой лечения аторвастатином 20 мг (90% vs. 84%). Подобные результаты получены в достижении комбинированной цели по уровням ЛПНП и общего холестерина согласно Европейским рекомендациям и NCEP III [19].

Эффективность применения розувастатина изучали у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией, которые имели относительную резистентность к липидснижающим препаратам. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГСГ) является наследственным заболеванием, ассоциированным с тяжелой гиперхолестеринемией и повышенным риском развития ранней ИБС. В исследовании сравнивали эффективность розувастатина и аторвастатина в снижении уровня ЛПНП у пациентов с ГСГ: 623 пациента были рандомизированы на 2 группы для лечения в дозе 20 мг аторвастатином (187 пациентов) или розувастатином (436 пациентов) и форсированным титрованием дозы с 6-недельными интервалами до 80 мг/сут. На 18-й неделе терапии розувастатином отмечалось более значительное снижение уровня ЛПНП (-57,9% vs. -50,4%) и повышение ЛПВП (12,4% vs. 2,9%), чем при терапии аторвастатином. Кроме того, лечение розувастатином приводило к существенно большему снижению уровня аполипопротеина В и повышению уровня аполипопротеина А-I. Больше число пациентов с ГСГ и ИБС достигли целевого уровня (по NCEP III) ЛПНП < 100 мг/дл (< 2,6 ммоль/л) на фоне приема розувастатина

в дозе 40 мг и 80 мг, чем при приеме аторвастатина в дозе 80 мг (17%, 24% и 4,5% соответственно). Средний уровень С-реактивного протеина (СРП) снизился на 33% и 34% соответственно при лечении розувастатином 80 мг и аторвастатином 80 мг [20].

В другом мультицентровом исследовании оценивали эффективность и безопасность фиксированной дозы розувастатина 40 мг у 1 380 пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией, включая ГСГ. Взрослые пациенты с уровнем ЛПНП натощак 190-260 мг/дл и уровнем ТГ < 400 мг/дл получали розувастатин в дозе 40 мг в течение 48-96 недель. На 12-й неделе 83% пациентов достигли целевых уровней ЛПНП по NCEP АТР III, которые поддерживались в течение 2-4 лет. На 4-м году уровень ЛПНП был снижен на 54%, а ЛПВП – повышен на 13%.

Как было показано ранее, терапия розувастатином оказывает благоприятное влияние на уровень ЛПВП, который является независимым маркером кардиоваскулярного риска. Такое исследование проводили у пациентов с метаболическим синдромом (МС), который по своей сути является сочетанием кардиоваскулярных факторов риска, включая снижение уровня ЛПВП. В *post hoc* анализе данных 6-недельного рандомизированного открытого сравнительного исследования в параллельных группах (STELLAR – Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) оценивали влияние терапии розувастатином и аторвастатином на уровень липидов плазмы у пациентов с гиперхолестеринемией (ЛПНП 160-250 мг/дл, ТГ – < 400 мг/дл), которые имели 3-5 критериев МС по NCEP III. Из 2 268 пациентов 811 соответствовали критериям МС. В группе лечения розувастатином в дозе 40 мг снижение ЛПНП достигло 55%. У пациентов с МС уровень ТГ снизился на 22-34% на фоне терапии розувастатином и на 23-33% – аторвастатином. При лечении розувастатином отмечалось повышение уровня ЛПВП на 8-11% и на 5-9% соответственно при использовании розувастатина [22].

Точный механизм повышения уровня ЛПВП при лечении розувастатином остается неясным. Чтобы выяснить этот вопрос, в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании 12 пациентам с МС назначали плацебо, 10 или 40 мг/день розувастатина в течение 5-недельных периодов с 2-недельными периодами вымывания (применение плацебо) между последовательными периодами применения терапии.

По сравнению с плацебо отмечалось значительное дозозависимое увеличение концентрации ЛПВП, размера частиц ЛПВП, доли ЛПВП, содержащих аполипопротеин-1. Повышение концентрации аполипопротеина-1 было связано со значительным дозозависимым снижением концентрации ТГ и уменьшением катаболизма аполипопротеина-1 при неизменном уровне его продукции. Таким образом, розувастатин вызывает дозозависимое повышение уровня ЛПВП, аполипопротеина-1 у пациентов с МС. Ремоделирование ЛПВП-частиц и уменьшение катаболизма аполипопротеина-1 может быть причиной снижения уровня ТГ [23].

В другом исследовании сравнивали влияние 6-недельной терапии розувастатином в дозе 40 мг и аторвастатином по 80 мг на ЛПВП у 306 пациентов с гиперлипидемией.

В более ранних исследованиях было показано, что повышение уровней крупных α -1 и α -2 ЛПВП уменьшает риск ИБС и предупреждает прогрессирование коронарного атеросклероза. В этом исследовании прием обоих препаратов приводил к существенному повышению концентрации крупных α -1 ЛПВП и снижению уровня мелких пре- β -1 ЛПВП. Однако повышение уровня крупных частиц 2-го типа было более выражено при терапии розувастатином по сравнению с аторвастатином (α -1 – 24% vs. 12%, α -2 – 13% vs. 4% соответственно). Повышение α -1 и α -2 частиц коррелировало с увеличением концентрации ЛПВП, в то время как уменьшение пре- β -1 – со снижением уровня ТГ. В популяции с низким уровнем ЛПВП (40 мг/дл у мужчин, 50 мг/дл у женщин, n = 90) повышение уровня α -1 составило 32% при лечении розувастатином vs. 11% при применении аторвастатина, увеличение α -2 на 21% vs. 5% соответственно. Таким образом, и розувастатин, и аторвастатин в максимальных дозах благоприятно влияют на профиль ЛПВП, при этом розувастатин является более эффективным по сравнению с аторвастатином [24].

Влияние розувастатина на концентрации богатых ТГ липопротеинов и ЛПВП изучалось у пациентов с комбинированной дислипидемией и инсулинорезистентностью до и после 3-месячной терапии гемфиброзилом (1 200 мг/сут) или розувастатином (40 мг/сут). При этом оценивали: концентрацию глюкозы в конце 180-минутной инфузии октреотида, инсулина и глюкозы; концентрации липидов, липопротеинов и аполипопротеинов натощак; суточные уровни глюкозы, инсулина, ТГ и остаточного холестерина липопротеинов после завтрака и обеда.

Две группы были исходно сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела и показателям углеводного и липидного обмена. Ни розувастатин, ни гемфиброзил не улучшали чувствительность тканей к инсулину и соответственно не снижали суточный уровень глюкозы и концентрацию инсулина у инсулин-резистентных пациентов с комбинированной дислипидемией, однако оба препарата приводили к значительному снижению концентрации ТГ натощак. Только розувастатин значимо снижал уровень ЛПНП, аполипопротеина В-100, аполипопротеина С-III, соотношение аполипопротеин В-100/аполипопротеин А-I и повышал уровень аполипопротеина А-I, измеренных натощак. Степень улучшения и тощачковой, и постпрандиальной остаточной концентрации липопротеинов холестерина была значительно больше ($p < 0,05$) у пациентов, принимавших розувастатин [25].

Мелкие плотные ЛПНП (мЛПНП) представляют собой высокоатерогенную фракцию ЛПНП, уровень которой часто повышен у пациентов с гипертриглицеридемией. В открытом исследовании с помощью *post hoc* субанализа проведено сравнение эффективности влияния суточных доз розувастатина 40 мг и аторвастатина 80 мг на уровень мЛПНП после 6 недель терапии у 271 пациента с гиперлипидемией. Установлено, что розувастатин более эффективен ($p < 0,01$) в снижении уровня мЛПНП, чем аторвастатин (-53% vs. -46% соответственно) и оба препарата вызывают схожее снижение уровня ТГ (-24% vs. -26%) [25].

Статины снижают уровень СРП в дополнение к уменьшению уровня ЛПНП, что еще в большей мере уменьшает

сердечно-сосудистый риск. В исследовании у 509 пациентов с СД 2-го типа сравнивали эффективность розувастатина и аторвастатина в достижении комбинированной цели – уровня ЛПНП < 70 мг/дл и СРП < 2 ммоль/л. Оба препарата эффективно снижали концентрации СРП по сравнению с исходным уровнем, однако в группе лечения розувастатином, в отличие от аторвастатина, большее число пациентов достигли комбинированной конечной точки ЛПНП < 70 мг/дл и СРП < 2 ммоль/л (58% vs. 37% соответственно, $p < 0,001$). Таким образом, применение розувастатина или аторвастатина у пациентов с СД 2-го типа эффективно уменьшает концентрацию СРП, в то время как розувастатин снижает уровень ЛПНП значительно лучше, чем аторвастатин [27].

Применение статинов связывают с уменьшением риска тромбообразования и снижением активности тромбоцитов, что было продемонстрировано как в исследованиях у животных, так и *in vitro*. В исследовании 70 пациентам с МС, которые не принимали антитромбоцитарные препараты, назначали один из 6 статинов в течение 6 недель (аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин или симвастатин) в стартовых дозах либо не назначали ничего. Розувастатин и другие статины ингибировали активность тромбоцитарного PAR-1 тромбинового рецептора, который играет ключевую роль в регуляции тромбоцитарной активности и формировании тромбина [28].

В рандомизированном открытом мультицентровом исследовании SOLAR (Satisfying Optimal LDL-C ATP III goals with Rosuvastatin), которое проводилось в 145 центрах США, мужчинам и женщинам с высоким риском развития ИБС назначали стартовые дозы розувастатина (10 мг), аторвастатина (10 мг) или симвастатина (20 мг) в течение 6 недель. Тем пациентам, которые не достигали уровня ЛПНП < 100 мг/дл к 6-й неделе, дозу удваивали и наблюдали в течение последующих 6 недель. В целом, 1 632 пациента были рандомизированы на три группы лечения. Спустя 12 недель 76% пациентов, принимавших розувастатин, достигли целевого уровня ЛПНП по сравнению с 58% и 53% пациентов, получавших аторвастатин и симвастатин. Побочные эффекты встречались с одинаковой частотой во всех группах и только 3% из всей популяции пациентов прекратили лечение из-за побочных явлений. Не было случаев миопатии, клинически значимых изменений функции почек, вызванных приемом препаратов, редко отмечалось повышение уровня трансаминаз [29].

Лечение статинами снижает уровень ЛПНП и риск ИБС, однако существенно влияет на бюджет здравоохранения. В США провели сравнение эффективности затрат на лечение розувастатином, аторвастатином, правастатином и симвастатином для снижения уровня ЛПНП и достижения цели лечения по NCEP III на основании данных исследования STELLAR. Розувастатин оказался наиболее экономически выгодным (cost-effective) статином [30].

Новая цель (ЛПНП < 70 мг/дл), согласно NCEP III, для пациентов группы очень высокого риска может быть труднодостижимой при использовании диеты и доступных на сегодня препаратов. В 16-недельном мультинациональном исследовании участвовали 1 993 пациента высокого риска, которым назначали розувастатин в дозе 20 мг, аторвастатин 10 мг или 20 мг, симвастатин 20 мг или 40 мг в течение

8 недель с последующим переводом на лечение низкими или эквивалентными в миллиграммах дозами розувастатина в течение еще 8 недель. Установлено, что значительно больше пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска достигли терапевтической цели после переключения на розувастатин с приема аторвастатина и симвастатина [31].

Монотерапия не всегда позволяет достичь рекомендуемых целевых уровней ЛПНП у некоторых пациентов группы высокого риска. Проведенное исследование, в котором оценивалась эффективность и безопасность терапии розувастатином в дозе 40 мг и его комбинации с эзетимибом 10 мг, продемонстрировало достижение целевого уровня по АТР III ЛПВП < 100 мг/дл у 94% пациентов при комбинированной терапии и у 79,1% – при монотерапии; ЛПВП < 70 мг/дл – 79,6% и 35% соответственно; и в целом уменьшение концентрации ЛПВП на 69,8% при использовании комбинированной терапии и – на 57,1% – при монотерапии [32].

Сосудистые исследования

Симптомы заболевания появляются обычно уже на поздней стадии атеросклероза: патологические сосудистые изменения выявляются до развития явной клинической картины заболевания, и стабилизация уязвимой бляшки, как считается, позволяет предотвратить возможные ССС. Поэтому для оценки влияния липидснижающей терапии на сосудистую систему используют именно сосудистые конечные точки. Розувастатин также изучался в контролируемых клинических исследованиях по сосудистым конечным точкам.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании METEOR (Measuring Effects on Intima Media Thickness: An Evaluation of Rosuvastatin) определяли, вызывает ли лечение статинами замедление прогрессирования и/или регресс атеросклероза (на основании показателя толщины комплекса интима-медиа [ТКИМ]) у лиц с низким риском по Фремингемской шкале (ФШР) и субклиническим атеросклерозом. Исследование проводилось в 61 центре Европы и США с участием 984 человек (средний возраст – 57 лет), у которых единственным фактором риска был возраст или 10-летний риск по ФШР < 10%, небольшое утолщение комплекса интима-медиа (1,2-3,5 мм), повышенный уровень ЛПНП (в среднем 154 мг/дл). Пациенты получали розувастатин в дозе 40 мг или плацебо в течение 2 лет.

Изменения ТКИМ оценивали при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) в В-модальном режиме в 12 каротидных сегментах на уровне общей сонной артерии, ее бифуркации и внутренней сонной артерии.

В группе розувастатина средний уровень ЛПНП снизился с 155 мг/дл до 78 мг/дл, то есть в среднем на 49%. Изменения максимальной ТКИМ составили -0,0014 мм/год в группе розувастатина и +0,0131 мм/год в группе плацебо. В целом, у людей среднего возраста с риском по ФШР < 10% и субклиническим атеросклерозом терапия розувастатином по сравнению с плацебо в течение 2 лет значительно уменьшила степень прогрессирования атеросклероза [33].

Для того чтобы в большей мере изучить влияние розувастатина на каротидный атеросклероз, в рандомизированном двойном слепом исследовании ORION применяли неинвазивную визуализацию с помощью МРТ для изучения морфологии и состава атеросклеротической бляшки. Выполняли 1,5-Т МРТ в начале и через 24 месяца после терапии розувастатином. На 2 группы были рандомизированы 43 пациента (ЛПНП натощак 100–250 мг/дл, каротидный стеноз 16–79% по данным дуплексного сканирования): первая принимала розувастатин в низкой дозе 5 мг, вторая – в высокой дозе 40/80 мг. У пациентов с гиперхолестеринемией средней тяжести терапия розувастатином привела к относительному уменьшению богатого липидами некротического ядра бляшки без существенного изменения количества бляшек в течение 2 лет [34].

Таким образом, результаты этого исследования, как и предыдущего, поддерживают концепцию, что длительное лечение розувастатином приводит к стабилизации атеросклеротических бляшек.

Проведенные ранее исследования с использованием внутрисосудистого УЗИ (ВСУЗИ) показали замедление или стабилизацию атеросклеротического процесса на фоне статинотерапии, но не предоставили убедительных доказательств регрессии по показателю относительного объема атеромы – наиболее точного показателя ВСУЗИ для оценки прогрессирования и регресса заболевания.

С целью определения, может ли интенсивная терапия статинами приводить к регрессу коронарного атеросклероза, было разработано проспективное открытое исследование ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden), которое проводилось в 53 центрах США, Канады, Европы и Австралии.

После 24 месяцев результаты серийных ВСУЗИ у 349 пациентов были доступны анализу. На фоне интенсивной терапии розувастатином в дозе 40 мг/сут удалось достичь среднего уровня ЛПНП 60,8 мг/дл и повышения ЛПВП на 14,7%, что привело к существенному регрессу атеросклероза, что оценивалось по всем изучаемым показателям ВСУЗИ [35].

В этом же исследовании использовали коронароангиографию и определяли в процентах степень сужения и минимальный просвет коронарных артерий и их основных ветвей на разных уровнях (до 10 сегментов), причем исходно стеноз составлял > 25%. Для каждого пациента рассчитывали средние показатели пораженных участков в начале и в конце исследования. В целом, у 292 пациентов выявлено 613 стенозов.

Терапия розувастатином в течение 24 месяцев привела к снижению среднего уровня ЛПНП до < 70 мг/дл на фоне существенного повышения ЛПВП, а также вызвала регресс атеросклероза в виде уменьшения относительного диаметра стеноза и увеличения диаметра просвета сосуда по данным коронарографии у пациентов с ИБС [36].

Влияние розувастатина на клубочковую фильтрацию может рассматриваться как доказательство терапевтической эффективности по конечной микрососудистой точке.

Чтобы оценить влияние краткосрочной терапии розувастатином на рассчитанную скорость клубочковой фильтрации (СКФ), анализировали данные Rosuvastatin

Clinical Development Program. Отобраны данные 13 исследований, в которых 3 956 пациентов принимали розувастатин (в дозах 5–40 мг), и на 6-й и 8-й неделе терапии у них определяли креатинин сыворотки. СКФ рассчитывали по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Отмечали существенное увеличение СКФ на фоне приема любых доз розувастатина (от +0,9 до +3,2 мл/мин на 1,73 м²). Дальнейший анализ 5 слепых плацебо-контролируемых исследований (525 пациентов) показал повышение СКФ от +0,8 мл/мин на 1,73 м² у всех пациентов, получавших розувастатин; при этом в группе плацебо показатель составил -1,5 мл/мин на 1,73 м².

Повышение СКФ у пациентов, получавших розувастатин, соотносилось со всеми основными демографическими и клиническими подгруппами, включая пациентов с протеинурией и СКФ в начале исследования < 60 мл/мин на 1,73 м², а также пациентов с гипертензией и/или диабетом. В заключение следует отметить, что эти результаты соответствуют данным других исследований, согласно которым длительная терапия розувастатином имела тенденцию повышать СКФ [37].

Одним из вероятных механизмов такого благоприятного сосудистого эффекта розувастатина является улучшение эндотелиальной функции. Повышенные плазменные концентрации асимметричного диметиларгинина (ADMA) связаны с уменьшением эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов с гиперхолестеринемией. Было проведено мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 46 человек с повышенным уровнем ЛПНП. Пациентов рандомизировали на 2 группы: пациенты 1-й получали розувастатин в дозе 10 мг, 2-й – плацебо в течение 16 недель. В начале и через 6 недель участникам определяли плазменные уровни ADMA, 8-изопростана (как маркера оксидативного стресса), гомоцистеина и высокочувствительного СРП. Эндотелиальную функцию оценивали путем определения поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии у 11 пациентов в группе розувастатина и 12 – в группе плацебо. Базовые показатели в обеих группах были идентичны, а плазменный уровень ADMA значительно коррелировал с 8-изопростаном. Спустя 6 недель терапии концентрация ADMA оказалась существенно меньше в группе розувастатина (с 0,6 до 0,49 ммоль/л, $p < 0,001$). Улучшение поток-зависимой вазодилатации прямо пропорционально зависела от снижения плазменной концентрации ADMA и ЛПНП. Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что терапия розувастатином у пациентов с гиперхолестеринемией может приводить к существенному уменьшению плазменного уровня ADMA, а это, скорее всего, отражает благоприятное влияние розувастатина на эндотелиальную функцию [37].

Вторичная профилактика

На сегодняшний день доказано, что гиперхолестеринемия является модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, клинических форм ИБС. В этом отношении исследования розувастатина показывают первые, но многообещающие результаты [39].

Пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) до проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) были рандомизированы на две группы: в 1-й группе не назначали статины (группа контроля, $n = 220$, средний возраст – 63 года, 62% мужчин), пациентам 2-й группы назначали розувастатин в дозе 40 мг ($n = 225$, средний возраст – 64 года, 60% мужчин). Оценивали частоту перипроцедурного повреждения миокарда путем анализа концентраций креатинкиназы-МВ (КК-МВ) и кардиального тропонина Т до ЧКВ, через 6 часов и утром следующего дня после ЧКВ. Частота перипроцедурных повреждений миокарда была выше в группе контроля по сравнению с группой, принимавшей розувастатин (11,4% и 5,8% соответственно). Средние перипроцедурные уровни КК-МВ и высокочувствительного (вч) СРП были одинаковы в обеих группах, однако после ЧКВ эти показатели оказались существенно выше в группе контроля, чем в группе пациентов, принимавших розувастатин. С помощью многофакторного статистического анализа установлено, что независимыми предикторами перипроцедурного инфаркта миокарда (ИМ) являлись отсутствие предшествующего использования статинов, осложнения ЧКВ и множественное поражение сосудов. Таким образом, однократный прием розувастатина в высокой дозе перед проведением ЧКВ уменьшает вероятность перипроцедурного повреждения миокарда у пациентов с ОКС [40].

Первичная профилактика

Принимая во внимание ограничения существующих способов оценки риска, необходимы поиски новых маркеров, которые могли бы улучшить прогнозирование развития первого коронарного события. Изучение воспалительного компонента в патогенезе атеросклероза натолкнуло на мысль, что белки могут быть предикторами клинических событий. В частности, предметом пристального внимания стал СРП. Эпидемиологические исследования показали наличие четкой и независимой связи между повышением концентрации СРП и риском коронарных событий, однако причинно-следственную связь этих явлений еще предстоит установить [41, 42].

JUPITER [43] – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование первичной профилактики у лиц с нормальным и низким уровнем ЛПНП и повышенным сердечно-сосудистым риском вследствие увеличения концентрации вчСРП. В исследование включили 17 802 пациентов из 26 стран (ЛПНП < 130 мг/дл [3,36 ммоль/л] и вчСРП > 2 мг/дл), которые были рандомизированы на 2 группы: в 1-й группе пациенты принимали розувастатин в дозе 20 мг/сут, во 2-й – плацебо. Исследование JUPITER отличалось от предыдущих исследований эффективности статинов в первичной профилактике тем, что проводилось у группы лиц с умеренным уровнем ЛПНП в крови (в среднем 108 мг/дл). Кроме того, в исследовании участвовала 6 801 женщина (38,2%) и 5 577 пациентов с МС (32,1%). Большинство пациентов имели избыточный вес или страдали ожирением. В марте 2008 г. было принято решение о досрочном прекращении клинического исследования JUPITER на основании рекомендаций Независимого комитета по мониторингу данных

(Independent Data Monitoring Committee) ввиду того, что имелись явные доказательства уменьшения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди пациентов, принимавших розувастатин по сравнению с теми, кто принимал плацебо (средняя продолжительность составила приблизительно 2 года).

Недавно стали доступны окончательные данные исследования JUPITER [44]. На фоне приема розувастатина наблюдалось снижение уровня ЛПНП на 50%, вчСРП – на 37%. Частота первичной комбинированной конечной точки (ИМ, инсульт, артериальная реваскуляризация, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или смерть от сердечно-сосудистой причины) при использовании розувастатина составила 0,77 на 100 человеко-лет периода наблюдения и 1,36 – в группе плацебо (отношение рисков [ОР] = 0,56; $p < 0,00001$); соответственно частота ИМ – 0,17 и 0,37 (ОР = 0,46; $p = 0,0002$), инсульта – 0,18 и 0,34 (ОР = 0,52; $p = 0,002$), реваскуляризации и нестабильной стенокардии – 0,41 и 0,77 (ОР = 0,53; $p < 0,00001$), комбинированной конечной точки (ИМ, инсульт или смерть от сердечно-сосудистой причины) – 0,45 и 0,85 (ОР = 0,53; $p < 0,00001$) и смерти от любой причины – 1 и 1,25 (ОР = 0,80; $p = 0,02$). В группе розувастатина не отмечалось существенного повышения частоты миопатии или рака, однако несколько чаще врачи сообщали о СД. Таким образом, это исследование первичной профилактики у лиц без гиперлипидемии, но повышенным уровнем вчСРП, продемонстрировало значительную эффективность розувастатина в снижении частоты больших кардиоваскулярных событий.

Выводы

Принимая во внимание вышеизложенные данные, следует сделать вывод о том, что розувастатин благоприятно влияет на весь спектр липидных параметров. Результаты ранее проведенных рандомизированных исследований указывают на то, что интервенции, приводящие к снижению концентрации ЛПНП, существенно уменьшают частоту ИБС и основных кардиоваскулярных событий у большинства лиц. Тем не менее, каждое исследование в отдельности имеет некоторые ограничения по оценке специфических исходов или категорий участников. Был проведен проспективный метаанализ данных 14 рандомизированных исследований с участием 90 056 пациентов, принимавших статины. Оценивалось влияние снижения уровня ЛПНП на каждые 1 ммоль/л на различные клинические исходы. В течение более 5 лет 8 186 человек умерли, у 14 348 – имели место большие ССС и у 5 103 – развился рак. Среднее изменение уровня ЛПНП к первому году варьировало от 0,35 до 1,77 ммоль/л (в среднем 1,09 ммоль/л). Отмечалось пропорциональное снижение смертности от всех причин на 12% при снижении ЛПНП на каждый 1 ммоль/л. Это отражает снижение коронарной смертности на 19% и значительное уменьшение некоронарной сосудистой смертности. Соответственно, имело место снижение частоты ИМ и коронарной смерти, необходимости в проведении коронарной реваскуляризации, частоты фатального и нефатального инсульта. В целом, это

означает снижение частоты любого большого кардиоваскулярного события на 21%. Эти благоприятные эффекты были существенными в течение первого года, а в дальнейшем еще больше увеличивались. Данные о том, что статины повышают вероятность развития рака, ни в целом, ни каких-либо специфических локализаций, отсутствуют.

Степень уменьшения частоты основных кардиоваскулярных событий значительно варьировала при различных показателях ЛПНП. Длительная терапия розувастатином, снижая уровень ЛПНП, оказывает отчетливый благоприятный эффект и приводит к существенному уменьшению частоты больших сосудистых событий у всех пациентов группы высокого риска [45].

Для того чтобы определить, насколько статины уменьшают сывороточную концентрацию ЛПНП, частоту острых коронарных событий и инсульта при использовании определенных препаратов, доз и длительности лечения, было проведено 3 метаанализа, которые включили 164 краткосрочных рандомизированных плацебо-контролируемых исследования шести статинов и снижения уровня ЛПНП, 58 рандомизированных исследований любых способов снижения холестерина и ССС, 9 когортных исследований и те же 58 исследований по инульту. Вычислялась степень снижения ЛПНП в зависимости от вида и дозы статина и соответственно степень снижения риска инсульта и ССС при той или иной степени снижения концентрации ЛПНП. Таким образом, по данным 164 трайлов были рассчитаны следующие показатели: уменьшение ЛПНП на 2,8 ммоль/л (60%) при лечении розувастатином в дозе 80 мг/день, 2,6 ммоль/л (55%) – аторвастатином в дозе 80 мг/день, 1,8 ммоль/л (40%) – аторвастатином в дозе 10 мг/день, ловастатином в дозе 40 мг/день, симвастатином в дозе 40 мг/день или розувастатином в дозе 5 мг/день (во всех случаях средняя концентрация ЛПНП до лечения была 4,8 ммоль/л). Снижение уровня ЛПНП при лечении правастатином и флувастатином было наименьшим. По данным 58 исследований, снижение ЛПНП на каждый 1 ммоль/л уменьшало частоту ишемических событий в течение первого года лечения на 11%, на втором году – на 24%, третий-пятый год – на 33%, при более длительной терапии – на 36%. В целом, по данным этих исследований, частота ИБС уменьшилась на 20%, 31% и 51% при снижении концентрации ЛПНП соответственно на 0,5, 1,0 и 1,6 ммоль/л. Таким образом, через несколько лет терапии снижение уровня на 1,8 ммоль/л уменьшает частоту случаев ИБС на 61%. Что касается инсультов, то их частота уменьшается на 10% при снижении ЛПНП на каждый 1 ммоль/л и на 17% – при снижении на 1,8 ммоль/л. Розувастатин уже в минимальной дозе (5 мг/сут) может снизить уровень ЛПНП на 1,8 ммоль/л, что уменьшит риск событий при ИБС на 60%, а инсульта – на 17%. Предполагают, что терапия в обычной дозе 10 мг/сут позволяет добиться еще лучших результатов [46].

Проспективный метаанализ данных 18 686 пациентов с СД (1 466 – с СД 1-го типа и 17 220 – с СД 2-го типа) и 71 370 пациентов без СД был проведен по результатам 14 рандомизированных исследований с использованием

статинотерапии. Получены средние взвешенные величины, отражающие влияние лечения статинами на клинические исходы при уменьшении ЛПНП на 1 ммоль/л. В течение 4,3-летнего среднего периода наблюдения имели место 3 247 больших ССС у лиц с СД. Отмечалось снижение смертности от всех причин на 9% при снижении ЛПНП на каждый 1 ммоль/л у пациентов с СД и аналогичное снижение на 13% у лиц без СД. Эти данные отражают существенное снижение сосудистой смертности и отсутствие влияния на несосудистую смертность у пациентов с СД. Отмечено значительное снижение частоты больших сосудистых событий на 21% при уменьшении ЛПНП на каждый 1 ммоль/л как у пациентов с СД, так и без него. Розувастатин в стандартной дозе 10 мг/сут приводит к снижению уровня ЛПНП более чем на 2 ммоль/л. Поэтому у пациентов с СД, которые относятся к группе высокого риска развития ССС, ожидается уменьшение частоты сосудистых событий более чем на 50% при длительной терапии [46].

По данным более ранних эпидемиологических исследований, низкий уровень ЛПВП (< 1 ммоль/л) – характерный признак дислипидемии при СД 2-го типа и МС, который является независимым предиктором повышенного кардиоваскулярного риска. Благоприятные эффекты ЛПВП объясняются способностью этих частиц удалять холестерин из клеток и наличием противовоспалительных, антиоксидантных и антитромботических свойств, которые улучшают эндотелиальную функцию, тормозят развитие атеросклероза и уменьшают таким образом сердечно-сосудистый риск. По существу, повышение уровня ЛПВП и агрессивное снижение уровня ЛПНП обеспечивает дополнительные преимущества, позволяющие уменьшить кардиоваскулярный риск. По данным исследований, повышение ЛПВП на 0,03 ммоль/л (1 мг/дл) уменьшает сердечно-сосудистый риск на 2-3% при 4-летнем периоде наблюдения. Повышение уровня ЛПВП можно добиться с помощью изменения образа жизни (отказ от курения, аэробные нагрузки, похудение и диета) и фармакологических препаратов, включая ниацин, фибраты, тиазолидинионы и секвестранты желчных кислот) [48].

Розувастатин повышает уровень ЛПВП на 4-6 мг/дл, и, видимо, именно этот механизм позволяет дополнительно снизить сердечно-сосудистый риск на 6-8%. Согласно данным исследования JUPITER, розувастатин оказывает положительные эффекты при назначении лицам группы риска [40]. На сегодня имеются данные о благоприятном влиянии розувастатина при его использовании у большого сегмента лиц общей популяции со средним кардиоваскулярным риском. В абсолютном числе этот сегмент представляет большую часть кардиоваскулярных событий. Таким образом, основываясь на данных JUPITER, следует ожидать пересмотра целей терапии и категорий пациентов для назначения статинотерапии.

Список литературы находится в редакции.

Перевод подготовил К. Кремец.

Статья печатается в сокращении.

Впервые опубликована в журнале Vascular Health and Risk Management, 2009, Vol. 5, P. 343-352.

Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, Е.В. Кетинг, Е.В. Склянная, О.К. Кашанская, А.Н. Шевелек, В.В. Адаричев,
Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького,
Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака АМН Украины, г. Донецк

Безболевая ишемия миокарда

С момента первого описания В.П. Образцовым и Н.Д. Стражеско клинической картины инфаркта миокарда (ИМ) и его атипичных форм (1909) проблема безболевого ишемии миокарда (БИМ) постоянно привлекает внимание клиницистов разных специальностей. Это связано с широкой распространенностью безболевых форм ишемической болезни сердца (ИБС) [14, 58] и их «коварством», затрудняющим своевременное выявление ишемии миокарда и ее лечение [53].

Определение и классификация

БИМ характеризуется наличием объективных признаков ишемии миокарда при отсутствии клинических симптомов стенокардии или ее эквивалентов [8]. Выделяют несколько типов БИМ [48]:

- 1-й – бессимптомный, у лиц без ИБС;
- 2-й – у пациентов с перенесенным ИМ в анамнезе без приступов стенокардии;
- 3-й – у больных стенокардией.

Распространенность

БИМ широко распространена, особенно у пациентов с различными формами ИБС [11, 28, 42]. Так, по данным Фремингемского исследования [48], у 12,5% лиц, перенесших ИМ, отмечались его бессимптомные формы. Риск развития БИМ значительно возрастает у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [55], особенно ишемического генеза [45]. Она нередко выявляется у больных с тахикардиями и артериальной гипертензией (АГ) [35, 64]. БИМ часто встречается (33,2%) у больных сахарным диабетом (СД) различных типов [19, 33, 36, 40].

Курение [17], пожилой возраст [33, 51], эмоциональная лабильность [70], травмы спинного мозга [60], электротравмы [56], наследственность и генетические аномалии [17, 49] также увеличивают вероятность развития БИМ.

Хирургические вмешательства, в том числе некардиальные, могут усугубить течение ИБС, особенно у пациентов с СД 2-го типа. Установлено [41], что риск возникновения эпизодов БИМ у таких больных резко возрастает в пред- и особенно в послеоперационном периоде.

БИМ отмечают более чем у половины пациентов с симптомным и бессимптомным интракраниальным атеросклерозом [18, 46], у 20% больных с васкулогенной

эректильной дисфункцией [36]. Ее диагностируют при гипопластической болезни венечных артерий [15], антифосфолипидном синдроме [59], анемиях [7], хронической почечной недостаточности [21], бронхиальной астме [24], синдроме ночного апноэ [20], алкогольной интоксикации [73], передозировке атенолола [65].

БИМ нередко регистрируется у больных во время проведения чрескожных коронарных вмешательств [38, 52]. Системные заболевания соединительной ткани, васкулиты, в том числе болезнь Кавасаки [48] и гранулематоз Вегенера [63], могут проявляться БИМ.

У 70% пациентов, выживших после внезапной сердечной смерти, по данным холтеровского мониторирования (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ), наблюдалась явная ишемия миокарда при отсутствии болевого синдрома [48].

Эпизоды БИМ отмечаются у больных, получающих антрациклиновые антибиотики как в больших (> 550 мг/м²), так и в малых (< 550 мг/м²) кумулятивных дозах [5].

И, наконец, преходящая депрессия сегмента ST, характерная для ишемии миокарда, нередко выявляется при так называемой гиперсимпатикотонии у молодых здоровых женщин [11].

Патофизиология

Как и болевая, БИМ может развиваться при повышении потребности миокарда в кислороде (demand silent ischemia) либо при снижении его доставки к кардиомиоцитам (supply silent ischemia). Возможна и комбинация этих причин [27, 29]. Существует по меньшей мере два отличия БИМ от симптомной. Во-первых, загрудинная боль или ее эквиваленты при стенокардии, в отличие от БИМ, чаще возникают при нагрузке и при более высокой частоте сердечных сокращений (ЧСС). Во-вторых, такая болевая ишемия обычно длится в течение нескольких минут, тогда как БИМ может продолжаться значительно дольше [48].

Несмотря на значительное количество работ, посвященных проблеме БИМ, до настоящего времени нет четкого ответа на вопрос, с чем связано отсутствие болевого синдрома во время явной ишемии миокарда.

Считается, что аденозин является одним из медиаторов кардиальной боли [37]. Отсутствие болевого синдрома при ишемии миокарда, например, у пациентов с ХСН связывают с гибелью опиоидных рецепторов в условиях

постоянной гипоксии или потерей их чувствительности к аденозину [29]. Такая дисфункция внутримиекардиальных нервных окончаний может быть связана с перенесенным ИМ [38], сопутствующим СД [20, 77], токсическим действием некоторых лекарственных средств, в частности цитостатических препаратов [5, 9].

Известно, что иннервация сердца определяется балансом между невральными хемоаттрактантами и хемореппеллентами [29]. Фактор роста нервов (ФРН) – потенциальный хемоаттрактант, определяющий болевую чувствительность, в значительном количестве синтезируется в кардиомиоцитах. Снижение выработки сердечного ФРН, например вследствие стеатоза миокарда, липотоксического повреждения кардиомиоцитов являются основными причинами нейропатии и нарушениями чувствительности к аденозину внутримиекардиальных нервных окончаний у больных СД [54, 55, 62]. К нейропатии миокарда также может приводить микро- и макрососудистая дисфункция различной этиологии [47]. Есть данные, что у пациентов с БИМ имеется более высокий порог для других форм боли, например, связанных с воздействием электрического тока, высокой температуры или баллонным расширением коронарной артерии [47]. Так, в отличие от здоровых пациентов, лица с БИМ и АГ имеют более высокий болевой порог и более низкую реакцию на стимуляцию пульпы зуба [48].

Другие исследователи [13] предполагают, что кроме периферической нейропатии причиной развития БИМ может быть дисфункция барорецепторов, гипоталамуса и коры головного мозга. Известно, что для ощущения кардиальной боли необходима активация коры лобной доли. Вместе с тем, есть данные [67], что у больных с БИМ афферентные импульсы сердца по неизвестным причинам подвергаются своеобразному преобразованию в головном мозге. Так, по данным позитронно-эмиссионной томографии, у больных с БИМ активация коры головного мозга была значительно меньше, чем у пациентов с типичной клиникой стенокардии [67]. Полагают, что отсутствие боли у таких лиц может быть обусловлено физической нагрузкой, стимуляцией блуждающего нерва, эмоциональным статусом и личностными характеристиками [22].

Так, у пациентов с БИМ во время физической нагрузки было зарегистрировано повышение уровня эндогенного опиата β -эндорфина, способного блокировать боль ишемического генеза [37]. Есть данные [10], что у больных с «немой» ишемией в большей степени, чем у пациентов с симптомной ишемией повышена экспрессия периферических бензодиазепиновых рецепторов, значительно увеличен уровень провоспалительных цитокинов (интерлейкин-4, интерлейкин-10, трансформирующий фактор роста- β), снижена экспрессия молекулярной адгезии лейкоцитов (CD11b). Вероятно, и эти факторы играют определенную роль в развитии БИМ [16].

В 80-е гг. XX века был описан так называемый «ишемический каскад» – последовательность событий, следующих за возникновением несоответствия коронарного кровотока потребности миокарда в кислороде [28].

Установлено, что вслед за ишемией развивается диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка, затем – систолическая, после чего на ЭКГ появляются типичные ишемические изменения и, наконец, только затем возникает болевой приступ [28, 50]. Так как средняя продолжительность преходящих эпизодов ишемии небольшая и не превышает 120 с [50], именно потому большинство из них являются безболевыми [37].

Диагностика

Основными методами диагностики БИМ остаются инструментальные, объективизирующие наличие ишемии миокарда [29, 48]:

1. Рутинная ЭКГ либо ХМ ЭКГ во время обычных физических нагрузок или нагрузочных тестов.
2. Оценка перфузии миокарда – коронарография, скинтиграфия, однофотонная эмиссионная или электронно-лучевая компьютерная томография.
3. Определение локальной сократимости миокарда – эхокардиография (ЭхоКГ), стресс-ЭхоКГ, стресс-ЭхоКГ с использованием тканевой доплерографии.
4. Изучение метаболизма миокарда – однофотонная позитронная эмиссионная томография.

Наиболее популярным методом является ХМ ЭКГ. По данным рабочей группы Национального института здоровья США, достоверным критерием БИМ считается преходящая горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST на 0,5 мм и более, продолжительностью не менее 60 с [48]. Помимо депрессии, признаком ишемии миокарда считается и преходящая элевация сегмента ST [65].

ХМ ЭКГ дает не только важную диагностическую информацию о наличии у пациентов БИМ, но и помогает стратифицировать риск развития серьезных ишемических событий в будущем. Вместе с тем, следует помнить, что чувствительность и специфичность ХМ ЭКГ в диагностике ишемии миокарда составляет 79% и 75% соответственно [62]. Необходимо подчеркнуть, что ишемические изменения сегмента ST могут возникнуть и при отсутствии коронарного стеноза, например вследствие микрососудистой дисфункции или вазоспазма [71].

При неинформативности ХМ ЭКГ проводят пробы с нагрузкой: физической (велозергметрия, тредмил-тест, чреспищеводная стимуляция предсердий) либо медикаментозной (пробы с дипиридамолом, добутамином, аденозином). Средняя чувствительность нагрузочного ЭКГ-теста составляет 68%, специфичность – 77% [68]. Ложноположительный результат иногда наблюдается у женщин с гиперсимпатикотонией [11] и у больных, получающих сердечные гликозиды. Кроме того, он может быть обусловлен гипокалиемией [44], гипервентиляцией [30], изменениями положения тела [11], вазорегуляторными сдвигами [44], пролапсом митрального клапана [70], транзитными нарушениями внутрижелудочковой проводимости, блокадами ножек пучка Гиса, синдромами WPW, Бругада, ранней реполяризации желудочков [5,29]. Необходимо помнить, что нитраты, блокаторы β -адренергических рецепторов или кальциевых каналов, if-ингибиторы могут влиять на степень депрессии сегмента ST [42].

По данным стресс-ЭхоКГ, БИМ определяется как индуцированная нагрузкой дискинезия миокарда при отсутствии болевого синдрома [42]. Некоторые исследователи [40] рекомендуют стресс-ЭхоКГ как средство скрининга БИМ у больных с СД 2-го типа при наличии двух факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и более.

Есть мнение [28], что появление признаков БИМ во время выполнения нагрузочных ЭКГ- и ЭхоКГ-тестов указывает на бессимптомное окклюзионное атеросклеротическое поражение коронарных артерий у, казалось бы, практически здоровых лиц.

Менее точным маркером возможной ишемии миокарда является определение кальциноза коронарных артерий методом однофотонной эмиссионной томографии [67].

Миокардиальная ишемия может быть также выявлена с помощью перфузионного радионуклидного сканирования. Главным ограничением для этого метода считается высокая частота ложноположительных результатов, особенно у тучных пациентов, особенно у женщин [43].

Современные исследования в области лабораторной диагностики БИМ включают изучение липопротеина- α , плазменного гомоцистеина, биомаркеров воспаления – С-реактивного белка, фибриногена [19, 48], N-терминального рго-В-натрийуретического пептида [37]. Особые диагностические надежды связаны с остеопротегерином – ключевым фактором ремоделирования кости [19, 72].

Остеопротегерин относится к группе рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО) и является конкурентным для активатора лигандов ядерного фактора-В и индуктора апоптоза ФНО [19]. Он вырабатывается различными типами клеток, в том числе остеобластами, и является ингибитором остеокластогенеза. В недавних исследованиях [19, 72] было показано, что остеопротегерин является независимым предиктором БИМ. Полагают [72], что он может стать одним из наиболее точных маркеров БИМ, особенно у пациентов с СД 2-го типа. Интересно, что уровень сывороточного остеопротегерина возрастает по мере прогрессирования кальцификации сосудов, увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности.

Особенности БИМ при различных заболеваниях Ишемическая болезнь сердца

Частота развития БИМ даже у пациентов с умеренным коронарным атеросклерозом достаточно высока – около 20% [16]. 24-часовой мониторинг ЭКГ показал, что у больных стабильной стенокардией эпизоды БИМ наблюдаются в четыре раза чаще, чем болевой [69]. Особенно часто эпизоды «немой» ишемии выявляются при нестабильной стенокардии [29]. Есть данные [33], что вероятность развития острого ИМ значительно выше в группе пациентов с бессимптомной ишемией, если по данным ХМ ЭКГ общее время ишемии превышает 1 час. В многоцентровом исследовании АСIP [31] было показано, что частые приступы БИМ указывают на высокий риск развития многососудистого атеросклеротического поражения коронарных артерий. В этом же исследовании установлено, что у большинства пациентов с БИМ имелось проксимальное поражение коронарных артерий или осложненные стенозы.

Интересно, что БИМ чаще наблюдается в подострой и хронической фазах ИМ, чем в его остром периоде [33]. Нередко пациентам с острым коронарным синдромом без загрудинной боли не могут своевременно поставить правильный диагноз и начать адекватную терапию, поэтому даже внутрибольничная смертность таких лиц существенно выше, чем среди пациентов с болевыми симптомами [22].

И, наконец, следует помнить, что по данным аутопсий, частота БИМ выше, чем ИМ, сопровождавшегося типичной клинической картиной [76].

Хроническая сердечная недостаточность

Как было уже сказано, БИМ нередко наблюдается у больных ХСН, особенно ишемической этиологии, что сопровождается снижением насосной функции сердца, нарушениями сердечного ритма и ухудшением жизненного прогноза. Так, наши исследования [6], а также литературные данные [58] свидетельствуют о том, что наличие БИМ у пациентов с ХСН может способствовать ее декомпенсации, несмотря на, казалось бы, адекватную терапию. По мере нарастания функционального класса ХСН заметно увеличивается количество и продолжительность эпизодов БИМ, величина смещения ST и уменьшается ЧСС, при которой эти эпизоды возникают [58]. Сопутствующая ХСН АГ значительно увеличивает риск развития безболевого ишемии [10].

Как уже упоминалось, одной из причин отсутствия боли у данной категории пациентов считается повреждение опиоидных рецепторов, обусловленное длительной гипоксией тканей и изменением их чувствительности к медиаторам боли, в частности к аденозину [36].

Нарушения сердечного ритма

БИМ нередко ассоциируется с различными нарушениями ритма и проводимости сердца [11]. Особенно часто она наблюдается у лиц с жизнеопасными желудочковыми аритмиями [71, 80]. По данным наших исследований [17], ишемия миокарда, особенно безболевая, является независимым фактором риска развития пароксизмов фибрилляции предсердий.

Артериальная гипертензия

У лиц, страдающих АГ, вследствие гипертрофии миокарда левого желудочка и относительного уменьшения площади микроциркуляторного коронарного русла, увеличения расстояния диффузии кислорода из капилляров в кардиомиоциты, сдавления эндокардиальных слоев миокарда нередко наблюдается БИМ [10]. Как правило, ее эпизоды возникают при повышении уровня артериального давления (АД), особенно пульсового, и увеличении ЧСС. Наиболее часто БИМ наблюдается во время гипертонических кризов, в частности осложненных острой левожелудочковой недостаточностью [10].

Практически всегда БИМ наблюдается у лиц с АГ, ассоциированной с тяжелым атеросклеротическим процессом в краниальных сосудах и связанной с ним ишемической энцефалопатией [64].

БИМ отмечается не только при первичной, но и при вторичной АГ, к примеру, обусловленной поражением

паренхимы почек. Ее частота заметно увеличивается при нарастании почечной дисфункции [34], особенно у лиц, находящихся на гемодиализе [21].

Сахарный диабет

У пациентов с СД 1-го или 2-го типа БИМ диагностируется почти в 6 раз чаще, чем в общей популяции [29, 51, 74]. Помимо нередкого сочетания с ИБС, АГ, ожирением, гиперлипидемией, курением, малоподвижным образом жизни, этому способствуют и другие специфические для СД факторы: гипергликемия, гиперинсулинемия, нарушение гемостаза, ангио- и нейропатия и т. д. [67]. Значительно возрастает риск развития БИМ у больных СД 2-го типа на фоне полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента [77]. Особенно часто БИМ выявляют у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет), страдающих СД 2-го типа и у лиц с метаболическим синдромом [33].

БИМ является серьезным прогностическим фактором у пациентов с СД любого типа. В исследовании М.К. Rutter et al. [66] была показана достоверная связь БИМ с развитием тяжелых коронарных событий в течение трех лет с момента постановки диагноза СД.

Скрининг БИМ у пациентов с СД 2-го типа осуществляют при наличии высокого кардиоваскулярного риска (например, двух факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и более, поражения периферических артерий или наличия протеинурии) [20]. С этой целью вначале используют ХМ ЭКГ, стрессовые тесты и сцинтиграфию, а в случае положительного результата проводят коронарографию.

Следует помнить, что ранняя диагностика БИМ очень важна не только у больных СД, но и у пациентов с нарушением метаболизма глюкозы [57].

Антрациклиновая кардиомиопатия

Исследования, проведенные в нашей клинике [9], показали, что у многих лиц, страдающих онкогематологическими заболеваниями, при терапии антрациклиновыми антибиотиками также возникает БИМ. Причем по мере нарастания кумулятивной дозы препарата частота ее выявления существенно возрастает [4]. Вероятно, БИМ у этих больных является одной из главных причин повреждения миокарда и развития антрациклиновой кардиомиопатии. Основным фактором, способствующим появлению БИМ при воздействии антрациклиновых антибиотиков, является дисфункция эндотелия, которая сопровождается снижением продукции вазорелаксирующих факторов (в первую очередь, оксида азота) и повышением продукции вазоконстрикторов (эндотелина-1) [9]. Антрациклиновая дисфункция эндотелия усугубляется также вследствие развивающейся дислипидемии и коронарного атеросклероза, что нередко приводит к мелкоочаговым и крупноочаговым повреждениям миокарда с развитием острой или ХСН [10].

Одной из возможных причин отсутствия боли при явной ишемии миокарда у лиц с антрациклиновой кардиомиопатией считается токсическое повреждение нервных волокон как внутри, так и вокруг сердца [4].

В связи с этим пациентам, получающим и получавшим в прошлом антрациклиновые антибиотики, с целью раннего

выявления ишемического повреждения миокарда показано регулярное ХМ ЭКГ [5].

Анемии

По данным ХМ ЭКГ, проходящие безболевые эпизоды депрессии сегмента ST нередко диагностируют при анемиях различного генеза, в том числе железодефицитных (ЖДА) [48]. Так, по нашим данным [7], даже в состоянии покоя БИМ регистрируют у 7,7; 12,3 и 26,1% больных ЖДА соответственно легкой, средней и тяжелой степени тяжести. Во время нагрузочного тестирования таких больных частота БИМ существенно возрастает.

Особенно часто (до 70%) БИМ выявляют у больных с анемиями, обусловленными терминальными стадиями хронической почечной недостаточности [34].

Кровопотеря во время оперативного вмешательства также сопровождается более частой регистрацией эпизодов БИМ, причем их выраженность имеет обратную корреляционную связь с уровнем гематокрита. Все это требует осуществления обязательного динамического ЭКГ-наблюдения за лицами с острой анемией и своевременной коррекции возникших изменений [47].

Электротравма

При электротравме сердца возможно появление не только миокардиальной дисфункции, различных нарушений ритма и проводимости, но и нарушений коронарного кровообращения [56]. При ХМ ЭКГ у таких больных часто регистрируются как болевые, так и безболевые эпизоды ишемии миокарда [2]. Следует помнить, что восстановление функционального состояния миокарда и коронарного кровотока у лиц с электротравмой происходит через 7-10 дней после события, что, естественно, стоит учитывать при расширении двигательного режима таких пациентов [3].

Лечение

Лечение безболевой и болевой форм ишемии миокарда сходно [10]. Лечебная тактика определяется индивидуальными особенностями пациента, тяжестью и продолжительностью БИМ и главное — заболеванием, на фоне которого она развивается.

При наличии у пациента с БИМ ИБС лечение начинают с модификации образа жизни: отказа от курения, нормализации массы тела, АД, коррекции метаболических нарушений, в частности гипергликемии и гиперлипидемии.

Из всех групп антиангинальных препаратов β -адреноблокаторы, вероятно, обладают наибольшей эффективностью в лечении БИМ [55], особенно при demand silent ischemia, в то время как действие антагонистов кальция существенно выше при supply silent ischemia [29]. Есть также данные о высокой активности нитратов пролонгированного действия [35]. Вероятно, перспективным методом лечения БИМ может выступить новая группа антиишемических препаратов — активаторов калиевых каналов [1].

Эффективность антиангинальных препаратов заметно повышается при их использовании с антиагрегантами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и

статидами [14]. Полезным при лечении больных БИМ считается использование кардиопротекторов триметазидина и кверцетина [7]. Естественно, стентирование и шунтирование коронарных артерий во многих случаях решает проблему БИМ у больных ИБС. Так, по данным исследования SWISSI II [38], в сравнении с медикаментозным лечением перкутанное коронарное вмешательство у больных ИБС с БИМ достоверно уменьшало частоту развития повторных ИМ и внезапной коронарной смерти.

Помимо адекватной коррекции нарушений углеводного обмена, для устранения БИМ у больных СД используется терапия статинами [51]. Отмечено, что высокодозовая терапия этими препаратами более эффективна, чем низкодозовая [33].

Среди гипогликемических средств при лечении больных СД 2-го типа предпочтение отдают тиазолидиндионам, способным не только корректировать углеводный обмен, но и уменьшать степень экспрессии остеопротегерина, и, следовательно, кальцификации коронарных артерий [19, 72].

Нормализация АД с помощью современных гипотензивных средств (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов кальция, диуретиков, β -блокаторов, блокаторов рецепторов ангиотензина II) существенно уменьшает частоту выявления БИМ у больных АГ [39]. У пациентов, страдающих ХСН, этому способствует терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторами, антагонистами альдостерона и диуретиками [38]. По нашим данным [3], у больных с антрациклиновой кардиомиопатией комбинация β -блокатора с вазодилатирующим свойством небиволола и кардиопротектора триметазидина также существенно уменьшает риск развития БИМ.

При БИМ у лиц с электротравмой сердца положительный эффект оказывают донаторы сульфгидрильных групп и аскорбиновая кислота [2, 56].

Заключение

Подводя итог, следует сказать, что БИМ — широко распространенное состояние, патофизиологические механизмы которого в настоящее время активно изучаются. Так как наличие БИМ относят к прогностически неблагоприятным факторам, то ранняя диагностика и ее своевременное устранение являются важнейшим способом предупреждения необратимого повреждения сердечной мышцы.

Литература

1. Андрієвська С.А., Бондаренко Н.В., Козловський В.А. Ефективність комбінованого активатора калієвих каналів Адвокарда при епізодах безбольової ішемії міокарда у пацієнтів з ІХС // Ліки України. — 2008. — № 9 (125-126). — С. 79-81.
2. Бобров В.А., Ватутин Н.Т. Кардиоверсия при мерцательной аритмии // Донецк. — 1996. — С. 21.
3. Бобров В.А., Федорова Р.П., Величко О.Б. Системная гемодинамика у оперированных больных митральным стенозом с фибрилляцией предсердий до и после восстановления синусового ритма // Врач. дело. — 1988. — № 4. — С. 74-75.
4. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Кетинг Е.В. Антрациклиновая кардиомиопатия. — Донецк: ДонГИИИ, 2001. — 236 с.
5. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Кетинг Е.В. и др. Роль дисфункции эндотелия в генезе безболевого ишемии миокарда, вызванной антрациклинами // Архив клинической и экспериментальной медицины. — 2001. — № 3. — С. 287-290.

6. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Шевелек А.Н. и др. Роль ишемии миокарда в декомпенсации ХСН // Тезисы IV конгресса общества специалистов по сердечной недостаточности. — 2009. — С. 23.

7. Ватутин М.Т., Склянна О.В., Калинкина Н.В. Зміна біоелектричної активності міокарда за даними добового моніторингування електрокардіограми у хворих на залізодефіцитні анемії при лікуванні препаратами заліза // Український медичний альманах. — 2006. — Т. 9, № 4. — С. 19-21.

8. Гриффин Б., Тополь Э. и др. Кардиология. — М.: Практика, 2008. — С. 159-161.

9. Калинкина Н.В. Повреждение сердца антрациклинами. — Донецк: Каштан, 2008.

10. Оливия В. Эдейр. Секреты кардиологии. — М.: Медпресс-информ, 2004. — 456 с.

11. Сычев О.С. и др. Амбулаторное холтеровское мониторирование ЭКГ // Укр. кардиол. журн. — 2005. — Додаток 5. — С. 11-36.

12. Шевелек А.Н. Ишемия миокарда как фактор риска рецидивов фибрилляции предсердий // Питання експериментальної та клінічної медицини. — Донецьк. — 2009. — Вип. 1, том 2. — С. 90-96.

13. Ahluwalia G., Jain P., Chugh et al. Silent myocardial ischemia in diabetes with normal autonomic function // Int J Cardiol 1995. — Vol. 48. — P. 147-153.

14. Ahmed A.H., Shankar K., Eftekhari H. et al. Silent myocardial ischemia: Current perspectives and future directions. // Exp Clin Cardiol. — 2007. — Vol. 12, № 4. — P. 189-96.

15. Amabile N., Fraisse A., Quilici J. Hypoplastic coronary artery disease: report of one case // Heart. — 2005. — Vol. 91, № 2. Vol. — P. 12.

16. Anand D.V., Lim E., Raval U. et al. Prevalence of silent myocardial ischemia in asymptomatic individuals with subclinical atherosclerosis detected by electron beam tomography // J Nucl Cardiol. — 2004. — Vol. 11. — P. 450-7.

17. Arason G.J., Kramer J., Blask B. et al. Smoking and a complement gene polymorphism interact in promoting cardiovascular disease morbidity and mortality // Clin Exp Immunol. — 2007. — Vol. 149, № 1. — P. 132-8.

18. Arenillas J.F. et al. Silent myocardial ischemia with symptomatic intracranial atherosclerosis // Stroke. — 2005. — Vol. 36. — P. 1201-1206.

19. Avignon A., Sultan A., Piot C. et al. Osteoprotegerin: a novel independent marker for silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic patients // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30, № 11. — P. 2934-9.

20. Barthelemy O., Le Feuvre C., Timsit J. Silent myocardial ischemia screening in patients with diabetes mellitus // Arq Bras Endocrinol Metabol. — 2007. — Vol. 51, № 2. — P. 285-93.

21. Bozbas H., Atar I., Yildirim A. et al. Prevalence and predictors of arrhythmia in end stage renal disease patients on hemodialysis // Ren Fail. — 2007. — Vol. 29, № 3. — P. 331-9.

22. Brieger D., Eagle K.A., Goodman S.G. et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: Insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. Chest. — 2004. — Vol. 126. — P. 461-9.

23. Brown J.P., Katzel L.I., Neumann S.A. et al. Silent myocardial ischemia and cardiovascular responses to anger provocation in older adults // Int J Behav Med. — 2007. — Vol. 14. — № 3. — P. 134-40.

24. Chicherina E.N., Shipitsyna V.V. Myocardial ischemia and paroxysmal cardiac arrhythmia in different severity of bronchial asthma // Klin. Med. (Mosk). — 2004. — Vol. 82, № 11. — P. 26-28.

25. Burg M.M., Graeber B., Vashist A. et al. Noninvasive Detection of Risk for Emotion Provoked Myocardial Ischemia // Psychosomatic Medicine. 2009. — Vol. 71. — P. 14-20.

26. Catena C., Colussi G.L., Nadalini E. et al. Cardiovascular Outcomes in Patients With Primary Aldosteronism After Treatment Arch Intern Med. — 2008. — Vol. 168, № 1. — P. 80-85.

27. Chen C.C., Chong C.F., Kuo C.D. et al. A risk score to predict silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease under aspirin therapy presenting with upper gastrointestinal hemorrhage // Am J Emerg Med. — 2007. — Vol. 25, № 4. — P. 406-13.

28. Chierchia S., Brunelli C., Simonetti I. et al. Sequence of events in angina at rest: primary reduction in coronary flow // Circulation. — 1980. — Vol. 61. — P. 759-68.

29. Cohn P.F. et al. Silent myocardial ischemia // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 1263-1277.

30. D'Antono B, Dupuis G, Arsenaault A et al. Silent ischemia: silent after all? // J Cardiol. — 2008. — Vol. 24, № 4. — P. 285-91.

Полный список литературы, включающий 79 пунктов, находится в редакции.

Л.К. Соколова, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко АМН Украины», г. Киев

Диабетическая болезнь почек. Основные направления нефропротекции

Изучение диабетической нефропатии (ДН), или, как сейчас принято говорить согласно KDOQI-2007, диабетической болезни почек, имеет долгую историю. Первое описание ДН принадлежит Гиппократу. С того времени и до 1800 г. поражение почек рассматривалось как первопричина сахарного диабета (СД). В 1801 г. Erasmus Darwin, обратив внимание на повышение белка в моче у длительно болеющих СД, предположил, что существует обратная связь. В первой половине XX века, в 1936 г., P. Kimmelstiel и С. Wilson составили морфологическую картину узелкового гломерулосклероза у пациентов с СД, болевших более 15 лет и имевших отечный синдром, протеинурию, артериальную гипертензию (АГ) и азотемию. До второй половины XX века ДН не придавали большого значения, так как до терминальной почечной недостаточности доживали единицы, смертность в основном была связана с острыми осложнениями СД или ишемической болезнью сердца. В послевоенные годы повсеместное внедрение инсулина породило эпидемию ДН, поскольку увеличилось число выживших больных СД. Методы лечения ДН включали сердечные гликозиды, ртутные мочегонные, диету и, к сожалению, были малоэффективными. В конце 60-х гг. появился новый метод лечения терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) — хронический гемодиализ. Смертность при хроническом диализе достигала тогда 80% в год. В середине 80-х гг. благодаря работам В. Brenner, Т. Hostetter, G. Viberti и С. Mogensen сформирована современная концепция повреждения почек при СД и определены принципы лечения ДН.

Итак, возникнув в начале XX века, проблема ДН актуальна и сейчас, поскольку это осложнение диабета до сих пор остается фатальным, так как неизбежно ведет к смерти больных от терминальной почечной недостаточности. Так, смерть от этой причины ожидает каждого третьего больного СД 1-го типа и каждого пятого с СД 2-го типа. В течение последнего десятилетия в США и ряде стран Европы и Азии ДН вышла на первое место по потребности в заместительных видах терапии почечной недостаточности (гемодиализ или трансплантация почки). До 80-90-х гг. прошлого столетия среди пациентов с СД в лечении гемодиализом нуждались в основном больные СД 1-го типа (до 90%), небольшая доля приходилась на больных СД 2-го типа (до 10%). В последние

годы большие опасения внушает растущая тенденция к увеличению потребности в лечении гемодиализом больных СД 2-го типа. Сейчас их доля в общей структуре диализной терапии в мире составляет от 40 до 60%. Таким образом, ДН представляет глобальную медицинскую, социальную и экономическую проблему современного общества.

Опасность этого осложнения состоит в том, что развиваясь достаточно медленно и постепенно, ДН долгое время остается незамеченной, поскольку клинически не вызывает у больного ощущения дискомфорта. И только уже на выраженной (нередко далеко зашедшей) стадии поражения почек у пациента появляется клиническая симптоматика нефропатии. Однако на этой стадии радикально помочь больному не всегда возможно.

Первые три стадии ДН не диагностируются при стандартном обследовании больного, однако только эти стадии являются обратимыми при своевременной диагностике. Появление протеинурии — первого рутинного лабораторного признака ДН — свидетельствует уже о глубоком и необратимом поражении почек.

Поражения почек формируют главную причину смертности нефрологических пациентов — сердечно-сосудистую. Возникновение диабетической болезни почек приводит к драматическому росту сердечно-сосудистой патологии уже при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 80 мл/мин/1,73 м², а вероятность смертельного исхода для такого пациента в 12 раз выше, чем вероятность дожить до диализа. Хроническая болезнь почек вызывает столь выраженные и быстро прогрессирующие сосудистые изменения (эндотелиальная дисфункция, атеросклеротические процессы, гипертрофия, фиброз и ремоделирование среднего слоя артериальной стенки, тромбозомболические нарушения), что в 30 лет сосуды такого больного соответствуют сосудам здорового человека в 75 лет. Риск смерти и развития сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек особенно высок при снижении СКФ < 60 мл/мин/1,73 м².

Патогенез диабетической нефропатии

Из всего многообразия механизмов развития ДН наиболее обоснованными и доказанными являются следующие: гипергликемия, гиперлипидемия, внутриклубочковая гипертензия, АГ.

Гипергликемия

Гипергликемия, безусловно, является основным инициирующим метаболическим фактором в развитии диабетического поражения почек. Именно гипергликемия приводит к специфическим изменениям почечной ткани – диффузному или узелковому гломерулосклерозу, не обнаруживаемому ни при одном другом заболевании. Хотя факт повреждающего воздействия гипергликемии установлен уже давно, механизмы этого действия удалось уточнить только в 90-е гг. Это – неферментативное гликозилирование белков почечных мембран, изменяющее их структуру и функцию; прямое токсическое воздействие глюкозы на ткань почек, приводящее к активации фермента протеинкиназы С, которая, в свою очередь, нарушает проницаемость почечных сосудов.

Гиперлипидемия

Гиперлипидемия – другой метаболический фактор прогрессирования ДН, роль которого долгое время не принималось во внимание. В последние годы гиперлипидемия стала рассматриваться как мощный нефротоксичный фактор, поскольку была установлена полная аналогия между процессом формирования нефросклероза (гломерулосклероза) и механизмом развития атеросклероза сосудов.

Внутриклубочковая гипертензия

Внутриклубочковая гипертензия является ведущим гемодинамическим фактором прогрессирования ДН, заключающимся в высокой активности почечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС), а именно – в высокой активности почечного ангиотензина II. Именно этот вазоактивный гормон играет ключевую роль в нарушении внутрипочечной гемодинамики и развитии структурных изменений почек при диабете.

Артериальная гипертензия

АГ, возникая вторично вследствие диабетического поражения почек, превращается в самый мощный фактор прогрессирования почечной патологии, по силе своего повреждающего воздействия во много раз превосходящего влияние метаболического фактора (гипергликемии и гиперлипидемии).

Таким образом, развитие диабетической болезни почек происходит в несколько этапов: сначала на фоне СД появляются функциональные изменения в почках (измененная почечная гемодинамика, клубочковая гипертензия), вскоре появляются АГ, микро-, а затем макроальбуминурия, постепенно формируются структурные изменения в почках (утолщение гломерулярной базальной мембраны, мезангиальное расширение, микрососудистые нарушения), уменьшается СКФ; конечным итогом всех этих нарушений становится ХПН. При этом важно отметить, что риск смерти от терминальной ХПН появляется лишь к концу первого десятилетия от постановки диагноза и возрастает во втором-третьем десятилетиях, в то время как постоянно увеличивающийся риск кардиоваскулярной смерти сопровождает пациента со второго полугодия от момента постановки диагноза.

Скрининг ДН на различных стадиях ее развития

В повседневной практике многие клиницисты при установлении диагноза «диабетическая нефропатия» руководствуются исключительно наличием такого признака, как протеинурия. Однако основным критерием, свидетельствующим о развитии патологии почек у пациента, сегодня принято считать меняющуюся СКФ.

При отсутствии протеинурии необходимо исследовать наличие микроальбуминурии**1. При СД 1-го типа:**

- не реже 1 раза в год спустя 5 лет от начала заболевания (при дебюте диабета после пубертата);
- не реже 1 раза в год с момента установления диагноза «сахарный диабет» в возрасте до 12 лет.

2. У больных СД 2-го типа не реже 1 раза в год с момента установления диагноза СД.**Маркеры поражения почек**

Артериальное давление (АД) > 130/80 мм рт. ст.

Альбуминурия > 0,033 г/л или наличие протеинурии (+).

СКФ < 90 мл/мин/1,73 м².

Креатинин крови > 107 мкмоль/л у женщин и > 115 мкмоль/л у мужчин.

Учитывая основные механизмы развития диабетической болезни почек, первостепенными направлениями профилактики и лечения данной патологии были и останутся идеальная коррекция гипергликемии, коррекция гиперлипидемии, нормализация АД.

Целевые значения в лечении диабетической болезни почек

АД < 130/80 мм рт. ст. (при СД – < 125/75 мм рт. ст.).

Протеинурия < 30 мг/сут.

СКФ > 90 мл/мин/1,73 м².

Гемоглобин > 110 г/л.

Гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}) < 7,0%.

Липопротеиды низкой плотности < 2,6 ммоль/л.

В результате многих исследований СД 1-го и 2-го типов получены убедительные доказательства того, что риск возникновения микрососудистых осложнений СД, в частности ДН, можно снизить благодаря тщательному гликемическому контролю. Это касается не только первичной, но и вторичной профилактики осложнений. Результаты исследований DCCT и UKPDS показали, что имеется четкая корреляция между уровнем HbA_{1c} и микроангиопатическими осложнениями. В исследовании DCCT, которое было проведено более 15 лет назад с участием пациентов с СД 1-го типа, было показано, что снижение уровня HbA_{1c} на 10% ассоциировалось с уменьшением на 60% риска возникновения нефропатии или

ее прогрессии. Данные, полученные в исследовании UKPDS, выявили линейную зависимость между этими показателями: при снижении уровня HbA_{1c} на 1% риск развития микроваскулярных осложнений уменьшался на 25%. При этом существенное снижение абсолютного риска в этих двух исследованиях отмечено при $HbA_{1c} < 7,5\%$. Такие же закономерности были выявлены в более ранних европейских исследованиях СД 1-го типа, а также в исследованиях СД 2-го типа Kumamoto и Steno-2. Из проведенных в последние годы крупных исследований заслуживают внимания результаты ADVANCE, в котором в ходе пятилетнего наблюдения за пациентами группы интенсивного сахароснижающего лечения с уровнем $HbA_{1c} < 6,5\%$ было достигнуто выраженное снижение риска развития ДН на 21% и макроальбуминурии на 30%. Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что адекватный контроль гликемии с достижением целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ способствует снижению риска развития ДН.

Участие АГ в патогенезе прогрессирования ДН подтверждено многочисленными проспективными интервенционными исследованиями, доказавшими положительное влияние нормализации АД на СКФ и протеинурию. Оказалось, что в то время как у больных с ДН, не получающих гипотензивной терапии, снижение СКФ составляет 10-14 мл/мин/год, то при лечении антигипертензивными препаратами темп снижения фильтрационной функции при ДН замедляется до 5-6 мл/мин/год, а при использовании ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – до 2,5-3 мл/мин/год. В широкомасштабных клинических исследованиях было подтверждено, что иАПФ уменьшают микроальбуминурию и протеинурию, замедляют прогрессирование ДН в развернутые клинические стадии.

Необходимость достижения оптимального уровня АД стоит и при решении вопроса о прогрессировании почечной патологии. Ранее считалось, что на стадии ХПН, когда большая часть клубочков склерозирована, требуется поддержание более высоких цифр системного АД для обеспечения адекватной перфузии почек и сохранения остаточной фильтрационной функции. Однако анализ результатов последних проспективных исследований показал, что значения АД, превышающие 120 и 80 мм рт. ст., даже на стадии ХПН только ускоряют прогрессирование почечной патологии. Следовательно, как на самых ранних стадиях поражения почек, так и на стадии ХПН для замедления темпов прогрессирования ДН требуется поддержание АД ниже 125/75 мм рт. ст.

При этом установлено, что применение иАПФ эффективно при ДН и без повышения уровня АД, что объясняется способностью данных лекарственных средств устранять внутрисклубочковую гипертензию. Этот факт, в свою очередь, подтверждает важную роль местной клубочковой гипертензии в патогенезе ДН. Нефропротекторные свойства иАПФ были доказаны как для больных СД 1-го типа, так и СД 2-го типа. Позитивные почечные эффекты блокады РАС при использовании иАПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) прослеживаются на всех стадиях ДН: на этапе первичной профилактики ДН (снижается риск развития микроальбуминурии), на этапе

перехода микроальбуминурии в протеинурию, на стадии развития почечной недостаточности. Эти эффекты не зависели от антигипертензивного действия препаратов и наблюдались даже у пациентов с нормальным АД.

Подобные успехи нефропротекции позволили внести иАПФ и АРА во все без исключения международные и национальные рекомендации как препараты первого ряда для лечения и профилактики прогрессирования ДН. Несмотря на выраженный нефропротекторный эффект иАПФ и АРА у больных СД, полностью остановить прогрессирование диабетического поражения почек пока не удается. Это может быть связано, прежде всего, с неполной блокадой РАС при использовании современных лекарственных средств.

Причины неполной блокады РАС при применении иАПФ связаны с наличием феномена «ускользания» от действия этой группы препаратов, то есть постепенного ослабления как антигипертензивного, так и нефропротекторного эффектов иАПФ. Феномен «ускользания» от действия иАПФ развивается приблизительно у 50% больных СД с ДН через 3-6 лет их стабильного применения. Причины развития такого феномена может быть несколько (злоупотребление поваренной солью, генетическая нечувствительность к действию препаратов), но наиболее вероятным фактором является активация альтернативных путей образования ангиотензина II. Поэтому в последние годы возникает интерес к непосредственной фармакологической блокаде активного ренина. Контроль активности ренина позволяет рассчитывать на эффективное управление активностью большинства компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В связи с этим прямой ингибитор ренина алискирен, эффективность которого удалось продемонстрировать в крупных контролируемых клинических исследованиях, может оказаться особенно эффективным с точки зрения предупреждения почечного поражения у больных АГ и СД.

Несмотря на то что эффективность в предупреждении снижения СКФ, микроальбуминурии и ее прогрессирования у больных СД и ДН является специфическим классовым свойством иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина, тем не менее, этот эффект по-разному выражен у каждого из представителей классов в отдельности и имеет разную доказательную базу. Доказано, что оптимальны в отношении выраженного гипотензивного действия и коррекции протеинурии блокаторы РАС с почечным путем выведения. Однако их следует с осторожностью применять у пациентов с почечной недостаточностью. При значительно сниженной СКФ возможна кумуляция назначенного антигипертензивного средства. Если уровень СКФ < 30 мл/мин, то все-таки следует назначать антигипертензивное средство с двойным путем выведения.

Среди иАПФ можно выделить 4 препарата, основной путь выведения которых – почечный. Это периндоприл, лизиноприл, эналаприл, рамиприл. Из них липофильную природу имеют периндоприл и рамиприл. Липофильность относится к свойствам, во многом определяющим фармакокинетику препарата и его целевое использование. Такие антигипертензивные средства более предпочтительны для длительного назначения.

И, наконец, в отношении использования периндоприла накоплена убедительная доказательная база относительно его нефропротекторных свойств. В исследовании ADVANCE общая смертность в группе пациентов, получающих в качестве антигипертензивной терапии фиксированную комбинацию периндоприла и индапамида (нолипрел форте), а также сахароснижающее средство диабетон MR, была ниже на 18% по сравнению с контрольной группой, кардиоваскулярная – на 24%, риск возникновения почечных событий – ниже на 33%.

Таким образом, комплексная терапия СД путем контроля гликемии (достижение уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ в соответствии с современными стандартами) и АГ путем контроля АД (систолическое АД/диастолическое АД $< 125/75$ мм рт. ст.) занимает центральное место в лечении диабетической болезни почек.

При выявлении дислипидемии (гиперхолестеринемия и/или гипертриглицеридемия) у больных с микроальбуминурией необходимо провести комплекс мер, направленных на нормализацию липидного обмена, поскольку гиперлипидемия выступает одним из основных факторов прогрессирования ДН. Эти меры включают в себя как немедикаментозную терапию, так и назначение активных лекарственных средств. Успешная гиполипидемическая терапия с использованием статинов позволяет существенно замедлить скорость развития ДН. Целевым уровнем липопротеидов низкой плотности считается показатель < 3 ммоль/л, триглицеридов – $< 1,7$ ммоль/л.

Таким образом, основные направления нефропротекции тесно связаны с механизмами развития и прогрессирования ДН. Адекватная нефропротекция – это комплексный подход к лечению пациента с достижением целевых уровней гликемии, АД и уровня липидов.

Литература

1. MacMahon S., Chalmers J., Neal B. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 829-840.
2. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // BMJ. – 2000. – Vol. 321. – P. 405-412.
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // BMJ. – 1998. – Vol. 317. – P. 703-713.
4. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease // Am J Kidney Dis. – 2007. – Vol. 49 (Suppl. 2). – P. S1-180.
5. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105-87.
6. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease // Am J Kidney Dis. – 2003. – Vol. 41 (Suppl. 4). – P. S1-92.

Шановні колеги!

АНОНС

Асоціація ендокринологів України інформує вас про проведення

I Конгресу Асоціації ендокринологів України

21-23 квітня 2010 року, м. Київ

На конгресі будуть розглянуті такі проблеми:

епідеміологія, патогенез, клініка, діагностика, профілактика і лікування цукрового діабету та його ускладнень.

Урочисте відкриття Конгресу відбудеться 21 квітня 2010 р. о 15.00

в «Українському домі» (вул. Хрещатик, 2).

Місце проведення конгресу:

конференц-зал державної установи

«Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка АМН України»

(м. Київ, вул. Вишгородська, 69).

Конгрес внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій 2010 року.

Тел.: (044) 430 36 94 (приймальна директора)

(044) 431 02 61 (секретаріат конгресу, А.Д. Чернобров)

Факс: (044) 430 36 94, 428 19 96

E-mail: iem_admi@bigmir.net

П.І. Нікульніков, А.В. Ратушнюк, А.О. Гуч, О.Л. Бабій, Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова АМН України, м. Київ

Реконструктивні втручання на каротидній біфуркації при атеросклеротичних оклюзійно-стенотичних ураженнях

Кількість хворих на цереброваскулярні захворювання, які зумовлені оклюзійно-стенотичним ураженням сонних артерій, щорічно збільшується. Так, число вперше виявлених ішемічних інсультів в Україні сягає 120 тис. на рік [2], причому більш ніж 2/3 з них викликані гемодинамічно значимими ушкодженнями екстракраніальних артерій [4].

Клінічна ефективність дезоблітеруючих втручань на каротидній біфуркації доведена рядом рандомізованих мультицентрових досліджень [1, 10]. Проте разом із накопиченням необхідного досвіду подібних оперативних втручань зростає кількість ранніх і пізніх ускладнень та незадовільних результатів у цих пацієнтів, зумовлених рестенозом або тромбозом реконструйованого сегменту сонної артерії, що, за даними різних авторів, сягають від 0,9 до 36% [9].

Зростання кількості подібного роду ускладнень більшість авторів пов'язують із неадекватним вибором методики оперативного втручання та способу пластики сонних артерій [6, 7]. Доводиться спостерігати, коли той або інший спосіб реконструктивного втручання застосовується без урахування типу і ступеня атеросклеротичного ураження артерії, від ушивання артеріотомного отвору безперервним швом до повсюдного використання протезування ураженої ділянки артерії [5]. Предметом дискусії залишаються як вибір методу оперативного втручання, так і тип матеріалу або аутоканини для пластики сонних артерій [3, 8].

Мета дослідження – поліпшити найближчі та віддалені результати хірургічного лікування хворих з гемодинамічно значимими стенозами або оклюзіями сонних артерій.

Матеріали та методи дослідження

Ми проаналізували результати клінічного й інструментального обстеження 264 хворих, яким виконувалися реваскуляризуючі втручання на каротидній біфуркації. Середній вік хворих склав $59,5 \pm 9,03$ років, більшість пацієнтів – чоловіки (219 [82,95%]).

Серед супутніх захворювань найчастіше виявлялися артеріальна гіпертензія – 197 (74,62%), облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок – 165 (62,5%), ішемічна хвороба серця – 74 (28,03%), цукровий діабет – 51 (19,32%), нікотинна залежність – 172 (65,15%).

Крім клінічного обстеження з визначенням неврологічного статусу, всім хворим в якості скринінгової методики виконувалася ультразвукова доплерографія на апараті Philips EnVisor з метою визначення характеру й об'єму пошкодження. При підозрі на протяжний стеноз/оклюзію, наявність тандемних ушкоджень сонних артерій проводили селективну артеріографію (Siemens Multistar +) або спіральну комп'ютерну томографію (CT angiograph LightSpeed GE Medical Systems) в ангиографічному режимі з метою виявлення дистальної межі ушкодження артерій. Перенесений інсульт або виразна клініка ішемії головного мозку служили показаннями для проведення комп'ютерної томографії. Показаннями для оперативного лікування за даними ультразвукового сканування у пацієнтів цієї групи стали стенози внутрішніх сонних артерій (ВСА) понад 75% – у 147 (55,7%) хворих, стенози більше 50% з ознаками деструкції атеросклеротичної бляшки – у 78 (29,5%), обмежені оклюзії ВСА – у 27 (10,2%), поєднання гемодинамічно значимого стенозу ВСА з патологічною звивистістю – у 12 (4,6%).

Більшість пацієнтів мали клінічні прояви хронічної судинно-мозкової недостатності у вигляді дисциркуляторної енцефалопатії I-II ступеня – 141 пацієнт (53,4%); транзиторних ішемічних атак – 48 (18,2%); 67 (25,4%) хворих перенесли ішемічний інсульт. Лише у 8 (3,0%) пацієнтів перебіг захворювання був асимптомний.

Із метою визначення толерантності головного мозку до ішемії хворим проводили транскраніальну доплерографію, під час якої вимірювали лінійну швидкість кровотоку в середніх мозкових артеріях у спокої, при перетисненні іпсилатеральної загальної сонної артерії, в умовах гіперкапнії.

Усі хворі оперовані під загальним ендотрахеальним наркозом. Інтраопераційно здійснювався контроль ретроградного тиску у ВСА. Системний артеріальний тиск (АТ) під час стискання ВСА підтримувався медикаментозно для забезпечення ретроградного АТ у ВСА на рівні не нижче 50 мм рт. ст. Також додатковий захист головного мозку забезпечувався шляхом внутрішньовенного введення німотопа інфузоматом.

У результаті інструментального обстеження та даних інтраопераційної ревізії сонних артерій хворі були поділені на 4 групи:

- обмежений стеноз ВСА (до 2 см) – 158 (59,9%) хворих;

- продовжений стеноз ВСА (понад 2 см) – 67 (25,4%);
- стеноз ВСА у поєднанні з патологічною звивистістю – 12 (4,5%);
- оклюзія ВСА зі збереженням прохідності дистального екстракраніального її відділу – 27 (10,2%).

Більшості пацієнтів першої групи (98 [62,0%]) виконано каротидну ендартеректомію за еверсійною методикою (64 – за класичною методикою з повним відсіканням ВСА в ділянці біфуркації, ендартеректомією в дистальному напрямі та відновленням прохідності судини на рівні біфуркації безперервним циркулярним швом; 34 – за методом J. Chevalier, коли еверсійна ендартеректомія здійснювалася в проксимальному напрямі до біфуркації після пересічення ВСА в зоні дистальніше атеросклеротичної бляшки). У 17 (10,8%) пацієнтів виконано каротидну ендартеректомію з У-подібною пластикою гирла ВСА, запропонованою П.А. Паулікасом; у 24 (15,2%) – класичну каротидну ендартеректомію з пластикою артеріотомного отвору латкою (рис. 1) (у 21 – латкою з політетрафторетилену (ПТФЕ), у 3 – латкою з аутовени). Восьми пацієнтам при спробі виконати еверсійну ендартеректомію не вдалося дистально фіксувати інтиму, у зв'язку з чим у цих хворих використано розроблену в клініці методику операції, що полягає в повздовжньому розтині ВСА по передній стінці до дистальної межі бляшки з подальшою її фіксацією, з'єднанням безперервним швом задніх стінок ВСА та пластикою передньої стінки латкою.

У 60 хворих із продовженим ушкодженням ВСА виконано класичну каротидну ендартеректомію з пластикою артеріотомного отвору (у 58 пацієнтів – ПТФЕ, у 4 – аутовеною), двом хворим із діаметром ВСА в гирлі до 1 см виконано каротидну ендартеректомію з ушиванням артеріотомного отвору безперервним швом.

У групі хворих, в яких гемодинамічно значимий стеноз ВСА поєднувався зі звивистістю, 11 пацієнтам здійснено резекцію стенозованого сегменту ВСА з виконанням її анастомозу з ділянкою біфуркації зовнішньої сонної артерії (ЗСА) (рис. 2).

Хворим з обмеженою оклюзією ВСА в 16 випадках вдалося виконати класичну каротидну ендартеректомію з пластикою артеріотомного отвору ПТФЕ-латкою.

Крім цього, в кожній з груп виявлено пацієнтів (в першій – 14, в другій – 5, в третій – 1, в четвертій – 11, всього – 31), у яких відмічається виразний атерокальциноз стінок артерії, що робить неможливим здійснення ендартеректомії та накладення судинного шва. У даних хворих виконано резекцію ураженої ділянки артерії з протезуванням штучною судиною: ПТФЕ-латкою – у 27 хворих (рис. 3), дакроновим протезом з желатиновим просоченням – у 2, аутовеною – у 2.

У більшості хворих (215 [81,4%]) використовувалося вакуумне дренивання операційної рани.



Рис. 1. Класична каротидна ендартеректомія з пластикою ВСА латкою з ПТФЕ



Рис. 2. Резекція патологічної звивистості, що поєднувалась із критичним стенозом ВСА



Рис. 3. Протезування ВСА

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічний результат лікування 245 (92,8%) хворих розцінено як добрий, спостерігався регрес неврологічної симптоматики. У 15 (5,7%) пацієнтів неврологічна симптоматика залишалася незмінною, проте протягом п'ятирічного спостереження не було відмічено серйозних ішемічних неврологічних ознак. Незадовільний результат лікування спостерігався у 4 пацієнтів (1,5%). У 3 хворих розвинувся ішемічний інсульт інтраопераційно, у 1 – в ранньому післяопераційному періоді. У 3 з них явища геміпарезу минули протягом місяця, у 1 – залишилися стійкі зміни. Двом пацієнтам було виконано еверсійну каротидну ендартеректомію, ще двом – класичну каротидну ендартеректомію з пластикою отвору латкою. Причиною виникнення інсульту у цих пацієнтів, імовірно, була емболія гілок середньої мозкової артерії фрагментами атеросклеротичної бляшки та пристінковими тромбами, що виникла ще на етапі виділення артерії (у всіх цих випадках була виявлена деструкція поверхні бляшки з пристінковими тромбами).

Геморагічні ускладнення спостерігалися в ранньому післяопераційному періоді у 17 (6,4%) пацієнтів, у 11 з них гемостазу вдалося досягти консервативно, в 6 випадках сформувалася гематома в ділянці операційної рани, що спонукало до повторного оперативного втручання з метою евакуації гематоми та гемостазу. Серед цих пацієнтів у трьох відмічалася дифузна кровоточивість навколишніх тканин, у 3 – виявлено кровотечу в ділянці проколів у ПТФЕ-латці, яка була зупинена шляхом накладення додаткових швів і застосування місцевих гемостатиків. Усі геморагічні ускладнення розвинулися на висоті артеріальної гіпертензії в ранньому післяопераційному періоді.

Симптоми пошкодження краніальних нервів спостерігались у 41 пацієнта (15,5%), всі вони були транзиторними і минули протягом двох місяців. Ці ускладнення розвинулися в більшості випадків (36 [13,6%]) у пацієнтів з протяжним (більше 2 см) ушкодженням ВСА, що вимагало її виділення на значному проміжку.

Віддалені результати (до 5 років) прослідкували у 170 хворих (64,4%). Гемодинамічні значимі рестенози виявлені у 22 пацієнтів після еверсійної каротидної

ендартеректомії, у 10 – після класичної каротидної ендартеректомії з використанням латки, у 2 – оклюзії реконструйованого сегменту (всього 32 [18,8%]). Загалом відмічено, що після виконання класичної каротидної ендартеректомії частіше зустрічався дистальний рес-теноз ВСА, тоді як після виконання еверсійної ендартеректомії – проксимальний.

Висновки

Таким чином, застосування еверсійної методики каротидної ендартеректомії ми вважаємо виправданим при обмежених (до 2 см) стенозах ВСА, коли існує можливість повністю видалити атеросклеротичну бляшку або надійно фіксувати інтиму дистально, а також при достатньому діаметрі ВСА (більше 4 мм). Перевагою цієї методики є відновлення прямого кровотоку в судині без звуження просвіту та турбулентних потоків у просвіті артерії.

Напрямок еверсії (проксимально або дистально), а отже і рівень перетину ВСА у кожному конкретному випадку повинен визначатися згідно з тими змінами, які виявлені в зоні біфуркації ЗСА і у ВСА, при цьому враховуються ана-томічні особливості розташування оперованих артерій.

Використання класичної каротидної ендартеректомії з пластиком артерії латкою виправдано при ушкодженнях ВСА на значному проміжку, наявності грубих множинних

кальцинованих включень у стінці артерії, низькій толе-рантності головного мозку до ішемії, коли планується за-стосування тимчасового внутрішньопросвітнього шунта. Тип латки визначається індивідуально, однак, враховую-чи те, що у даній категорії пацієнтів частим супутнім за-хворюванням є артеріальна гіпертензія, переважним є ви-користання латок з ПТФЕ замість аутовени у зв'язку з ризиком виникнення хибних аневризм у місці пластики.

При поєднанні звивистості та стенозу ВСА найбільш оптимальним варіантом пластики каротидної біфуркації є резекція початкового відділу ВСА з еверсійною ендар-теректомією з неї.

При атеросклеротичній бляшці, що глибоко проростає в стінку артерії, коли виконання ендартеректомії пов'язане з великими технічними труднощами, ми вважаємо за доцільне протезування ВСА. При протезуванні повністю заміщується уражена ділянка артерії, є можливість здійснити прецизійний дистальний анастомоз з фіксацією інтими і бляшки, що залишилися, накласти проксималь-ний анастомоз ЗСА в незмінній частині артерії. В якості пластичного матеріалу найбільш придатні тонкостінні (товщина стінки до 0,5 мм) штучні судини з ПТФЕ.

Список літератури знаходиться в редакції.

АНОНС

Інформаційний лист № 1

**ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України»
сумісно з Харківським національним медичним університетом МОЗ України
запрошують вас взяти участь у роботі щорічної науково-практичної конференції
з міжнародною участю**

«Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» (Дев'яті Данилевські читання),

**яка відбудеться у м. Харкові 2-3 березня 2010 року
згідно з Реєстром проведення з'їздів, конгресів, симпозіумів,
науково-практичних конференцій і наукових семінарів на 2010 рік**

Пріоритетні програмні питання:

- фактори та механізми формування ендокринопатій;
- епідеміологія, прогнозування розповсюдженості та перебіг ендокринних захворювань;
- сучасні технології діагностики, терапії та реабілітації хворих з ендокринною патологією;
- удосконалення спеціалізованої ендокринологічної допомоги населенню.

Місце проведення конференції

Харківський національний медичний університет (пр. Леніна, 4, корпус «Б»).

Проїзд: ст. метро «Університет», «Держпром», «Наукова».

Умови публікації матеріалів конференції

Тези українською або російською мовами надіслати до 10 січня 2010 року на E-mail: org@iper.com.ua, або на 3,5-дюймовій дискеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Артема, 10. Файл у форматі Word, об'єм тез до 3 стор., шрифт – Times New Roman 14 пт. через 1,5 інтервала, поля: зліва – 2,5 см, зверху, знизу – 2,0 см, справа – 1,0 см.

Тези структуровані за схемою: вступ, мета, методи, результати, висновки, назва – заголовними літерами, з нового рядка – ініціали, прізвища авторів, курсивом – назва закладу, міста. Обов'язково надати дані про авторів – ПІБ авторів (повністю), місце роботи, посада, контактні телефони, E-mail. Вказати – усна, стендова доповідь чи тільки публікація.

Друк матеріалів у збірнику тез – безкоштовний.

Як і у попередні роки, конкурсна комісія, до складу якої залучаються провідні вчені наукових установ, визначатиме кращі як усні, так і стендові доповіді. За результатами конкурсу передбачено нагородження лауреатів відзнаками та грошовими преміями.

Оргкомітет забезпечує:

- видання тез та рекламних матеріалів;
- технічними засобами демонстрації матеріалів доповідачів.

**Контактні телефони оргкомітету:
(057) 700-45-39, 700-45-42;
тел./факс: (057) 700-45-38**

Серцево-судинний континуум – від дисфункції ендотелію до судинних та позасудинних проявів атеросклерозу: завдання і можливості сімейного лікаря щодо профілактики, діагностики та лікування

Судинний ендотелій – це складний орган, найважливішими функціями якого є бар'єрна, секреторна, гемостатична та вазотонічна. Одночасно ендотелій відіграє важливу роль у процесах запалення та ремоделювання судинної стінки. Ендотеліоцити регулюють тонус і ріст гладком'язових клітин судинної стінки. В ендотеліальній стінці секретуються оксид азоту (NO), простагландин, ендотеліні, брадикінін, простагландини, ангіотензин II, які є потужними модуляторами судинного тонуусу та забезпечують своєчасні зміни кровопостачання життєво важливих органів.

Функціональна цілісність ендотелію забезпечує антиатерогенну, антитромботичну активність судинної стінки, однак порушення однієї або декількох функцій ендотелію можуть призвести до низки різноманітних патологічних станів, з яких найбільш розповсюдженими є атеросклероз і тромбоз, що дає всі підстави вважати ендотеліальну дисфункцію одним з найважливіших незалежних факторів ризику розвитку атеросклерозу і тромбозу.

Ураження судинної стінки є найбільш раннім і найважливішим етапом розвитку атеросклеротичної бляшки [5, 6]. Задовго до клінічних проявів атеросклерозу в інтимі та субендотеліальному шарі артерій запускається складний патогенетичний механізм формування атероми.

У ролі факторів, що ініціюють пошкодження ендотелію, найчастіше виступають:

- механічний вплив на ендотелій турбулентного току крові, особливо у місцях розгалуження артерій;
- артеріальна гіпертензія (АГ);
- збільшення у крові атерогенних фракцій ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), особливо їх модифікованих форм, які утворюються у результаті перекисного окислення ліпідів або їх гліколізування (при цукровому діабеті), що володіють вираженою цитотоксичною дією [41];
- підвищення активності симпатoadреналової та ренін-ангіотензинової систем, що супроводжується цитотоксичною дією катехоламінів і ангіотензину II на судинний ендотелій;
- хронічна гіпоксія і гіпоксемія будь-якого походження;
- куріння;
- підвищення у крові вмісту гомоцистеїну, наприклад при дефіциті вітаміну B₆, B₁₂ і фолієвої кислоти;
- вірусна та хламідійна інфекція, яка супроводжується розвитком хронічного запалення у стінці артерії [18, 20].

Основними причинами порушення ендотеліальної функції при гіперхолестеринемії вважають не лише порушення локального синтезу NO, але й утворення надлишкової кількості ендотеліозалежного супероксиду, який інактивує синтезовані молекули NO, стимулює окислення ЛПНЩ і сприяє пошкодженню мембран ендотеліоцитів пероксинітридом та гідроксильними радикалами. За цих умов підвищується проникність інтими судин, що у свою чергу веде до інфільтрації субендотеліального шару клітинами крові (лімфоцитами та макрофагами), білками плазми (С-реактивний протеїн, сироватковий амیلлід А тощо), що неминуче призводить до зміни його функціональних властивостей – ендотелій починає виробляти медіатори подальшого ушкодження судинної стінки, які ініціюють підвищення проникності інтими та клітинну інфільтрацію судинної стінки з подальшим формуванням у ній атеросклеротичної бляшки [17, 25, 26, 33, 34, 37].

Атеросклероз – це хронічне захворювання, яке характеризується системною ліпідною інфільтрацією внутрішньої оболонки артерій еластичного та змішаного типу з подальшим відкладанням солей кальцію і розвитком у її стінках сполучної тканини, що призводить до звуження просвіту судин і порушень кровообігу у різних органах і тканинах.

Актуальність проблеми атеросклерозу для сімейного лікаря

Серцево-судинні захворювання посідають перше місце у структурі захворюваності та смертності населення, причому хворіють переважно люди працездатного віку [22].

Розповсюдженість захворювань, у основі яких лежить ураження різних органів атеросклерозом, складають не лише медичну, але й важливу соціальну проблему. Так, у США щорічно реєструється майже 1,5 млн випадків інфарктів міокарда (ІМ) і понад 550 тис. смертельних випадків у результаті інших клінічних проявів ішемічної хвороби серця (ІХС). Витрати від серцево-судинних захворювань для США складають у середньому приблизно 80 млрд доларів щорічно.

Статистичні дані свідчать, що 2004 р. у європейських країнах серцево-судинні захворювання були безпосередньою причиною понад 4 млн смертей, складаючи половину всіх випадків незалежно від віку.

Однак, якщо у більшості країн Західної Європи, починаючи з 1970 р., відзначається поступове зниження смертності від серцево-судинних захворювань та інсульту, то в Україні позитивної динаміки щодо захворюваності і смертності від цих причин не відзначається. Хвороби органів кровообігу продовжують лідирувати за розповсюдженістю, зумовлюють більше половини всіх летальних випадків та майже третину випадків інвалідності.

ХС та церебральний інсульт є основними причинами смерті пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи. В їх основі лежить атеросклероз.

В основному на атеросклероз хворіють люди віком від 40 років, хоча в окремих випадках гіперхолестеринемія зустрічається серед осіб молодого віку і навіть у дітей – така гіперхолестеринемія носить назву сімейної, в основі якої лежить генетично детермінований дефект конкретних генів у локусах «В- і С-систем».

Жінки починають хворіти на атеросклероз на 10 років пізніше, ніж чоловіки. Це пов'язується із захисною дією естрогенів.

Для оцінки ризику розвитку серцево-судинних подій з метою профілактики ускладнень використовується оціночна шкала, яка була створена 2003 р. спільно Європейським кардіологічним й атеросклеротичним товариством та Американським товариством кардіологів [36]. В основу цієї шкали, яка враховує 6 факторів ризику (стать, вік, куріння, артеріальний тиск [АТ], загальний холестерин [ЗХС], співвідношення ліпопротеїдів високої щільності [ЛПВЩ] і ЛПДНЩ), було покладено 5 основних положень:

1. Серцево-судинні події є одними з перших причин раптової смерті або тривалої непрацездатності у чоловіків середнього віку (до 55 років).
2. При серцево-судинних подіях лікарі часто не встигають надати невідкладну допомогу або вона неефективна.
3. В основі серцево-судинних захворювань лежить атеросклероз, перебіг якого є тривалим і безсимптомним.
4. Основні фактори, що сприяють розвитку серцево-судинних захворювань, тісно пов'язані зі способом життя і, як наслідок, на них можна впливати.
5. Зменшення кількості факторів ризику значно знижує смертність і клінічну виразність серцево-судинних захворювань.

Розвиток атеросклерозу

Загалом весь процес утворення атеросклеротичної бляшки умовно можна поділити на три послідовних періоди:

I період – утворення жирової плями. Щоб ліпіди крові відклались у судинній стінці, потрібні відповідні умови, до яких належать мікропошкодження судинної стінки, сповільнення току крові у місці ушкодження. Найчастіше такі мікроушкодження бувають у місцях розгалуження артеріальних судин. Ендотеліальна вистилка у місцях ушкодження набрякає, стає більш пухкою, починають відкладатися ліпіди, формуючи жирову пляму. Спочатку ферменти судинної стінки розчиняють ліпіди, забезпечуючи, таким чином, цілість судинної оболонки,

але вже під мікроскопом можна виявити жирову пляму. Іноді такі жирові плями можна побачити у дітей першого року життя. При виснаженні захисних механізмів на місці жирової плями з'являються утворення, які складаються з білків, жирів та холестерину (ХС), відбувається каскад взаємодій жирів з клітинами судинної оболонки та клітинами крові, завершальним етапом якого є відкладання жирів у судинну стінку.

Ліпідні плями – це невеликі ділянки жовтуватого кольору на поверхні аорти і великих судин. Ці плями складаються з пінистих клітин, які містять велику кількість ліпідів і Т-лімфоцитів та у меншій кількості макрофагів і гладком'язових клітин. Із часом ліпідні плями зменшуються у розмірах, об'єднуються й утворюють ліпідні смужки, які виступають над поверхнею ендотелію. На цій стадії розвитку атеросклерозу ХС розміщений переважно внутрішньоклітинно і лише невелика його кількість знаходиться поза клітинами.

Ліпідні плями з'являються в артеріях з раннього дитинства. У 10-річному віці вони займають близько 10% поверхні аорти, а до 25-30 років – близько 30-50%. У коронарних артеріях жирові плями з'являються у 10-15-річному віці, у мозкових – з 35-45 років.

II період – формування атеросклеротичної бляшки (ліпо-склероз). В основі гіпотези атерогенезу лежить пошкодження клітин судинного ендотелію. Науково обгрунтованою причиною атеросклеротичних змін у судинах є порушення ліпідного профілю з підвищенням концентрації ЗХС у крові. Найбільш агресивними є ЛПНЩ. Окислені ЛПНЩ пошкоджують ендотелій і внутрішню оболонку судин, провокуючи утворення атеросклеротичних бляшок.

У місцях відкладання жиру формуються молода сполучна тканина та поступово – атеросклеротична бляшка, яка складається з жирів та волокон сполучної тканини. З одного боку, ця бляшка спочатку є ригідною і її можна розчинити, з іншого – саме така бляшка є надзвичайно небезпечною, оскільки її пухка покривка досить часто розривається й утворюються виразки. Її фрагменти можуть відриватись і призводити до закупорки просвіту артерій. Судинна стінка під атеросклеротичною бляшкою втрачає еластичність, на місці розриву бляшки утворюються тромби, які зумовлюють вкрай небезпечні судинні події [12].

III період – стабілізація атеросклеротичної бляшки (ліпокальциноз). Згодом бляшка стає щільною, у ній відкладаються солі кальцію. Відбувається завершальна стадія утворення атеросклеротичної бляшки, вона стає стабільною або починає повільно рости, поступово погіршуючи кровопостачання.

Порушення ліпідного обміну вважають одним із основних чинників розвитку серцево-судинної патології [43].

Саме дисфункція клітин ендотелію, яку деякі дослідники визначають як початкову ланку виникнення ангіопатії, артеріо- та атеросклерозу, може бути самостійною причиною формування захворювань з ішемічними симптомами (ІМ, стенокардія, порушення мозкового та периферичного кровообігу). В їх основі лежить дисбаланс тону судин та розлади ендотеліальної регуляції гомеостазу, який зумовлює активацію

тромбоутворення, виникнення коагулопатії [23], в інших ситуаціях – інтенсивне виділення факторів росту та хронічні дегенеративно-дистрофічні процеси у деяких структурах стінки судин у відповідь на пошкодження, участь у реакціях запалення, що, як правило, мають прокоагулянтну спрямованість [32].

Прогресування атероматозного процесу призводить до формування ускладненої атеросклеротичної бляшки [7]. Ліпідне ядро збільшується і займає понад 30% загального об'єму бляшки, згодом виникає крововилив у бляшку, потоншується її фіброзна капсула, руйнується покривка з утворенням тріщин, розривів і атероматозних виразок. Випадаючий при цьому у просвіт судин детрит може стати причиною емболії, а сама атероматозна виразка – основою для утворення тромбу.

Головним наслідком формування ускладненої атеросклеротичної бляшки є утворення пристінкового тромбу, який раптово та різко обмежує кровотік у артерії і зумовлює клінічні ознаки дестабілізації атеросклеротичної бляшки (нестабільну стенокардію, ІМ, порушення мозкового кровообігу тощо).

У пацієнтів із гострим ІМ виявляють ознаки вираженої дисфункції ендотелію, маркерами якої були достовірно вища концентрація у крові десквамованих ендотеліоцитів, зменшення діаметра плечової артерії, активація місцевих вазоконстрикторних реакцій [24].

Результати наукових досліджень, проведених останніми роками, дають всі підстави розглядати утворення атеросклеротичної бляшки як складний динамічний процес, зумовлений дисбалансом у ліпідному обміні та дисфункцією ендотелію. Цей процес характеризується запальними та імунними порушеннями, які протікають стадійно:

- ураження ендотелію артеріальних судин великого і середнього калібру;
- утворення ліпідних відкладень у стінках судин;
- формування атеросклеротичної бляшки;
- поява клінічних ознак ішемії.

Найбільш характерними морфофункціональними проявами перебігу атеросклеротичного процесу є:

- наявність у просвіті артерії атеросклеротичної бляшки, яка зумовлює гемодинамічні зміни;
- руйнування фіброзної капсули та виразкування бляшки, що сприяють агрегації тромбоцитів і виникненню пристінкового тромба, а при спонтанному розриві бляшки – розвитку емболічних ускладнень;
- крововилив у бляшку з утворених мікросудин, що сприяє розриву покривки та формуванню тромбу на верхній бляшці;
- відкладання солей кальцію в атероматозні маси, проміжну речовину та фіброзну тканину, що зумовлює щільність атеросклеротичної бляшки.

Пошкоджений ендотелій втрачає свою здатність продукувати ендогенні вазодилатуючі речовини, що за певних обставин проявляється схильністю до виникнення спазмів, зокрема коронарних судин [14-16, 29].

За останні роки отримані переконливі докази того, що гіперхолестеринемія, одночасно з АГ та курінням, є одним з основних потенційно зворотніх факторів ризику розвитку ІХС та інших клінічних форм атеросклерозу.

АГ відіграє особливу роль у патогенезі всіх видів мозкового інсульту й у більшості випадків є безпосередньою причиною мозкових катастроф. Показана роль структурних змін судинної стінки, переважно артеріол і капілярів, у підвищенні периферичного опору при АГ [5, 30, 31].

Причиною підвищення периферичного опору є зміна властивостей судинної стінки, так зване ремоделювання судин, – важливий механізм, який відповідає за процеси підвищення судинного резерву, ауторегуляцію церебрального кровотоку та розвиток атеросклерозу [21].

Ураження судин при АГ включає:

- дисфункцію ендотелію;
- потовщення комплексу інтими-медіа великих артерій, насамперед сонних;
- розвиток і прогресування атеросклерозу [19].

Фремінгемське дослідження показало, що як у чоловіків, так і у жінок віком від 55 років існує кореляційний взаємозв'язок між частотою розвитку ІХС і концентрацією ХС ЛПНЩ у крові. Також встановлено, що між вмістом фракції ХС ЛПВЩ у крові та частотою розвитку гострого ІМ існує тісна зворотня залежність. Таким чином, низький рівень ХС ЛПВЩ у крові є прогностично несприятливим [27].

Однак необхідно орієнтуватися не лише на рівень ЗХС ЛПНЩ. Міжнародні епідеміологічні дослідження встановили, що половина всіх випадків смерті від ІХС зумовлена вмістом ЗХС у сироватці крові понад 253 мг/дл.

Підвищення вмісту ХС у крові, що відбувається після 20 років, пов'язане зі зростанням рівня ХС ЛПНЩ.

Для оцінки стану ліпідного обміну та ризику розвитку ІХС недостатньо визначення лише ЗХС, оскільки зміни його рівня у крові можуть відбуватися на трьох різних метаболічних рівнях – поступлення екзогенного ХС, транспорт ХС у плазмі та метаболізм ХС у печінці. Одночасно необхідно визначити рівень ХС ЛПНЩ та індекс атерогенності. Для розрахунку вмісту ХС ЛПНЩ необхідно визначення рівнів ЗХС, тригліцеридів (ТГ) і ХС ЛПВЩ [35].

Найчастіше індекс атерогенності розраховується за співвідношенням (ЗХС – ХС ЛПВЩ)/ХС ЛПВЩ.

При індексі атерогенності < 3,5 ризик розвитку ІХС вважається мінімальним. У 95% хворих на ІХС з індексом атерогенності > 5,2 відзначається стенозуючий атеросклероз коронарних артерій. Низький рівень ХС ЛПВЩ, як правило, поєднується з підвищеним вмістом ТГ і ХС ЛПВЩ у крові та спостерігається при ожирінні, гіподинамії й у курців. Встановлено, що вміст ХС ЛПВЩ < 1 ммоль/л у чоловіків і < 1,1 ммоль/л у жінок збільшує загальний ризик розвитку ІХС при будь-яких рівнях інших ліпідів.

Вважається, що порушення обміну ліпопротеїдів при атеросклерозі проявляється:

- у підвищенні рівнів ХС і ТГ у крові;
- у підвищенні рівнів ЛПНЩ і ЛПДНЩ у крові;
- у зниженні вмісту ЛПВЩ у крові [9].

Нормальний і знижений рівень ХС у крові не є абсолютним показником відсутності активного атеросклеротичного процесу в артеріях.

Оскільки ризик розвитку серцево-судинних захворювань певною мірою пов'язаний з впливом генетичних факторів (наявність у сім'ї випадків атеросклеротичних захворювань серця та судин), особливого значення набуває обстеження сім'ї, своєчасне виявлення серед здорових людей тих, хто потребує ретельної оцінки факторів ризику.

Фактори ризику розвитку атеросклерозу

Відомо понад 240 факторів, здатних впливати на виникнення та розвиток атеросклерозу. Ці фактори умовно поділяють на 2 групи: модифіковані (ті, які можна коригувати) та немодифіковані (ті, які коригувати неможливо).

Модифіковані (зворотні, кориговані) фактори ризику:

- АГ;
- куріння;
- надлишкова маса тіла, яка на 30% більша за нормальну (індекс Кетле > 25), ожиріння – індекс Кетле > 30,0);
- низька фізична активність;
- цукровий діабет;
- підвищений рівень ЗХС (> 5,2 ммоль/л);
- підвищення у сироватці крові рівня ХС ЛПНЩ (> 4,0 ммоль/л);
- зниження у сироватці крові рівня ХС ЛПВЩ (< 0,9 ммоль/л).

Немодифіковані (незворотні) фактори ризику:

- вік (чоловіки віком від 40 років і жінки віком від 50 років);
- чоловіча стать;
- несприятлива за атеросклерозом спадковість (раптова смерть, ІМ або інсульт у батьків віком до 50 років у чоловіків і 55 років у жінок).

Фактори, які підвищують імовірність розвитку атеросклерозу:

- *Генетичні фактори.* Остаточо механізм впливу генетичних факторів не вивчений, але те, що в осіб, близькі родичі яких хворіють на ІХС або АГ, частіше розвивається атеросклероз, не підлягає сумніву.

- *Стать.* Жінок до клімактеричного періоду певною мірою захищають жіночі статеві гормони – естрогени. Тому чоловіки хворіють частіше і раніше (у середньому на 10 років). Однак у деяких дослідженнях виявлено зростання захворюваності у молодих жінок, що може бути зумовлено зростанням куріння серед молодих жінок та прийомом гормональних протизаплідних засобів (виникає дисбаланс у власній системі статевих гормонів).

- *Вік.* Починаючи з 35 років у чоловіків значно підвищується ризик розвитку атеросклерозу і його ускладнень.

- *Психологічні особливості особистості.* Доведено, що більш схильні до розвитку атеросклерозу люди з активною життєвою позицією, цілеспрямовані. Як правило, такі люди менш стійкі до стресових впливів і складають основну групу ризику.

Фактори, що сприяють атерогенезу:

- *Підвищення рівня ХС й інші порушення ліпідного обміну.* ХС накопичується у стінках судин і є основою для формування атеросклеротичної бляшки.

- *АГ.* Підвищення АТ є одним з основних факторів ризику, причому гіпертензія здатна погіршити не лише перебіг самого атеросклерозу, але і його ускладнень.

- *Куріння.* Нікотин здатний підвищувати рівень атерогенного ХС у крові, він підсилює агрегацію тромбоцитів, викликає спазм судин, погіршуючи кровообіг, спотворює реакції судинної стінки.

- *Підвищена маса тіла.* Сприяє зростанню навантаження на серце, порушується нормальний обмін жирів і вуглеводів, зростає атерогенність крові.

- *Порушення вуглеводного обміну.* При цукровому діабеті пошкоджуються середні та дрібні судини, що призводить до атеросклеротичних уражень.

- *Гіподинамія.* Поєднання гіподинамії, ожиріння та куріння – надійний шлях до прискореного розвитку атеросклеротичних уражень.

При визначенні ступеня ризику слід брати до уваги те, що більшість цих факторів взаємопов'язані та при їх поєднаній дії підсилюється негативний вплив. Тому навіть у тих випадках, коли рівень впливу кожного окремого фактора є помірним, загальний ризик розвитку атеросклерозу та його ускладнень може бути високим.

Клінічна картина атеросклерозу

Клінічна картина атеросклерозу залежить від:

- локалізації атеросклеротичної бляшки;
- ступеня порушення кровообігу того чи іншого органа;
- ускладнень, зумовлених цими порушеннями.

Основні клінічні прояви атеросклерозу:

1. ІХС (стенокардія, ІМ, порушення серцевого ритму та блокади різного ступеня, серцева недостатність).
2. Гострі (інсульт) або хронічні порушення мозкового кровообігу.
3. АГ.
4. Аневризма аорти.
5. Переміжна кульгавість, гангрена кінцівки.

Найбільш частою локалізацією атеросклерозу є аорта та магістральні артеріальні стовбури, що відходять від неї.

Особливості судинних проявів атеросклерозу такі:

1. Атеросклероз часто уражає коронарні артерії серця. Клінічно він проявляється гострими або хронічними формами ІХС: стенокардія, гострий ІМ, порушення ритму та провідності серця, гостра або хронічна серцева недостатність. Погіршується кровопостачання міокарда, внаслідок чого розвивається дифузний кардіосклероз. Це призводить до порушення роботи серця: прискорюється та/або порушується серцевий ритм, сила серцевих скорочень слабшає, поступово починають з'являтися симптоми недостатності кровообігу – слабкість, задишка, мерзлякуватість, набряки.

2. Атеросклероз аорти тривалий час може бути безсимптомним і виявляється лише при ретельному обстеженні. Однак можливе виникнення неприємних больових відчуттів за грудиною, найчастіше пекучого або стискаючого характеру. Часто спостерігаються задишка та підвищення систолічного АТ. Атеросклероз аорти, особливо у ділянці відходження коронарних артерій, може проявлятися типовою картиною стенокардії. Атеросклероз дуги

аорти та її висхідної частини призводить до зниження її еластичності, ураження депресорної рефлексогенної зони, що клінічно може проявлятися систолічною АГ. При розриві внутрішньої або середньої оболонки аорти може виникнути аневризма, яка проявляється сильним болем і шоківим станом і здебільшого закінчується летально.

3. При атеросклеротичному ураженні сонних і церебральних артерій з'являється відповідна неврологічна симптоматика, пов'язана з недостатністю мозкового кровообігу: інсульти, транзиторні ішемічні атаки, хронічні порушення мозкового кровообігу.

4. Атеросклероз судин мозку клінічно проявляється підвищеною втомою, зниженням працездатності, погіршенням пам'яті, підвищується збудливість, погіршується нічний сон і підвищується сонливість у денний час. Іноді при атеросклерозі мозкових судин бувають запаморочення, головний біль, шум у голові й інші прояви порушеного мозкового кровообігу. Атеросклероз судин мозку, особливо у поєднанні з артеріальною гіпертонією, може ускладнюватись крововиливом у мозок (інсульт) і, як наслідок, паралічем або смертю.

5. Атеросклероз мезентеріальних артерій клінічно може проявлятися вираженим больовим синдромом у верхній ділянці живота («черевна жаба»), який усувається прийомом нітроглицерину.

6. При ураженні ниркових артерій розвивається стійка АГ, яка важко контролюється антигіпертензивними засобами. Надалі можливий розвиток хронічної ниркової недостатності.

7. Облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок проявляється болем в ікроножних м'язах, переміжною кульгавістю, трофічними виразками, а нерідко і гангrenoю кінцівки.

Діагностика атеросклерозу

Діагностика атеросклерозу, особливо на його ранніх стадіях, залишається досить складною. Діагноз базується на клінічних проявах уражень різних органів, даних лабораторних та інструментальних досліджень, факторів ризику тощо.

Необхідно відзначити, що верифікація атеросклерозу за існуючими проявами ІХС і ураженнями інших органів є недостатньою, а рання поява гіперхолестеринемії і дисліпідемії може свідчити про генетичну їх зумовленість.

В основному діагностика базується на верифікації значного атеросклеротичного ураження судин, яке супроводжується змінами стінки артерій і гемодинамічними порушеннями.

Діагностичними критеріями атеросклерозу слід вважати:

1. Відповідну клінічну картину ураження судин того чи іншого органа (наприклад, судин мозку, коронарних артерій тощо).

2. Прояви звуження артерій, діагностовані при проведенні ангиографії (наприклад, виявлення стенозу коронарних судин при проведенні коронарографії).

3. Наявність порушень кровообігу, виявлених за допомогою доплерівської ультрасонографії або реоплетизмографії [43].

4. Прояви кальцифікатів, виявлені при проведенні рентгенологічних і/або ультразвукових досліджень.

5. Наявність дисліпопротеїдемії, холестеринемії та їх проявів.

Програма діагностики атеросклерозу

- Оцінка симптомів захворювання лікарем.
- Лабораторна оцінка порушень жирового обміну (визначення рівнів ЗХС, ЛПНЩ і ЛПВЩ, ТГ).
- Визначення рівня цукру в крові натще; за необхідності – проведення стандартного глюкозотолерантного тесту для виявлення можливих порушень вуглеводного обміну.
- Електрокардіографія з проведенням фармакологічних і навантажувальних проб (велоергометрія, тредміл) для оцінки можливої ІХС.
- Добовий моніторинг АТ.
- Ультразвукове дослідження серця.
- За необхідності деталізації застосовується магнітно-резонансне дослідження.

Профілактично-лікувальні можливості у практиці сімейного лікаря

1. У першу чергу необхідна дієта для зниження рівня ХС. При високих рівнях ХС і ЛПНЩ призначають статини, які сприяють зниженню рівнів тих жирових фракцій, які сприяють розвитку й прогресуванню атеросклерозу і гальмують біосинтез ХС у печінці. Лікування здійснюється під контролем лабораторних досліджень.

2. Обов'язкова відмова від куріння. Куріння – доведений фактор ризику прогресування атеросклерозу та його ускладнень. Нікотин викликає спазм судин і погіршує кровопостачання, тим самим сприяючи тромбоутворенню.

3. Застосування препаратів, що знижують ризик тромбозу, оскільки головне ускладнення атеросклерозу – це тромбоз зміненої бляшками артерії. Тромбоз великої артерії викликає судинну катастрофу у басейні її кровопостачання (інфаркт, інсульт).

4. За наявності атеросклеротичних бляшок, які становлять загрозу нормальному кровопостачанню, застосовуються хірургічні методи лікування – реконструктивні судинні операції.

Профілактика розвитку

та прогресування атеросклерозу

Важливе значення у практиці сімейного лікаря мають рекомендації Європейського товариства кардіологів, Товариства з атеросклерозу та артеріальної гіпертонії щодо того, що активність впливу на кожен з факторів ризику повинна значно збільшуватись при високому рівні загального ризику і бути помірною при низькому сумарному ризику [36]. Особа з декількома навіть помірно вираженими факторами ризику може мати значно більший ризик розвитку ІХС, ніж людина з одним різко вираженим фактором.

Зниження ризику розвитку та прогресування атеросклерозу забезпечують:

- Припинення куріння.
- Дотримання дієти. Обмеження прийому жирних молочних продуктів, продуктів, які містять тваринні жири, рафіновані вуглеводи. Рекомендується вживати більше

фруктів, овочів, виробів з муки грубого помелу, морепродуктів. Дієта повинна складатись індивідуально з урахуванням віку, способу життя, індивідуальної потреби у білках, жирах і вуглеводах. Існує п'ять золотих правил дієти для усунення порушень обміну ліпопротеїдів:

- зменшити загальне споживання жирів;
- зменшити вживання кухонної солі до 3-5 г/добу;
- різко зменшити вживання насичених жирних кислот (тваринні жири, масло, сметана, яйця);
- збільшити вживання продуктів, збагачених поліненасиченими жирними кислотами (рослинна олія, риба, морепродукти);
- збільшити вживання клітковини та складних вуглеводів (овочі, фрукти).

- Регулярна фізична активність. Рекомендується дозоване фізичне навантаження по 30-45 хв 4-5 разів на тиждень з частотою пульсу, що не перевищує 60-75% від максимально допустимої. Навантаження підбирається індивідуально.

- Корекція надлишкової маси тіла. Підбирається індивідуальна дієта, встановлюється необхідна фізична активність. Можливим є призначення ліків, що контролюють апетит і всмоктування жиру в кишечнику. Для досягнення стійкого позитивного ефекту необхідне додаткове обмеження з метою виявлення причин порушень жирового обміну.

- Корекція АТ. У першу чергу з'ясовується причина АГ. З урахуванням виявлених порушень і ступеня ризику розвитку серцево-судинних ускладнень індивідуально підбираються медикаментозні препарати, складається комплекс лікувально-оздоровчих і профілактичних заходів.

- Корекція ліпідного профілю. Зниження рівнів ЗХС, ЛПНЩ і ЛПДНЩ, підвищення рівня ЛПВЩ у крові за рахунок дієти та медикаментозної терапії.

Первинна профілактика атеросклерозу та попередження розвитку серцево-судинних захворювань включає зниження рівня ліпідів у крові шляхом змін способу життя (зниження маси тіла, фізична активність тощо).

Вторинна профілактика є обов'язковою в осіб зі встановленою ІХС і спрямована на зменшення частоти ускладнень [10, 11, 13].

У більшості країн, які мають державні програми профілактики атеросклерозу серед здорового населення, рекомендовано визначення вмісту ЗХС кожні 5 років у всіх громадян, що досягли 20-річного віку.

Численні дослідження з тривалим періодом спостережень показали чіткий взаємозв'язок між розвитком ІХС і гіперліпідемією, причому закономірність між рівнем смертності і станом ліпідного обміну зберігається у всіх вікових групах. Навіть порівняно невелике (на 10%) зниження концентрації ЗХС (і фракції ЛПНЩ) у сироватці крові може суттєво знизити ризик розвитку ІХС. Уже у перші 2 роки зниження рівня ліпідів зменшує ризик розвитку ІХС на 7%, після 2-5 років – на 22%, а потім протягом 12 років – на 25%.

Для зниження ризику розвитку ІХС та її ускладнень не завжди достатньо однієї дієтотерапії, тому у більшості пацієнтів з гіперхолестеринемією і, в першу чергу, хворих з ІХС, при недостатній ефективності

дієтотерапії необхідно планувати пожиттєве призначення гіполіпідемічного препарату, який би був ефективним і безпечним.

Лікувальна тактика атеросклерозу

Лікувальна тактика атеросклерозу повинна спрямовуватись на атеросклероз як загальне системне захворювання та на усунення локальних проявів чи ускладнень [4].

Лікування системних проявів атеросклерозу, у першу чергу, спрямоване на корекцію ліпідних порушень. Цей напрямок терапії постійно вдосконалюється, краще забезпечений медикаментами і краще контрольований.

Інший напрямок антиатерогенної терапії пов'язаний із впливом на судинну стінку, зокрема на ендотеліальну дисфункцію [2, 3]. Сформовано досить чітке уявлення про стабільну та нестабільну атеросклеротичну бляшку. Остання, не викликаючи критичного стенозу або будь-яких інших клінічних ускладнень, небезпечна обтураційним тромбозом або мікроемболізацією. У цьому зв'язку проводиться інтенсивний пошук медикаментозних і немедикаментозних шляхів нормалізації функції ендотелію і стабілізації бляшок. Ліпідзнижуюча терапія (зокрема, статинами) є найбільш сучасним підходом досягнення стабілізації атеросклеротичної бляшки. Важливим є також контроль за рівнем АТ, попередження його різких підйомів, виключення тютюнопаління, обмеження стресів. Доведено, що серед медикаментозних засобів найбільш сприятливий ефект на судинну стінку здійснюють інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та антагоністи кальцію. Останніми роками зростає зацікавленість антиоксидантами. З одного боку, доведена висока атерогенність окислених ЛПНЩ, особливо дрібних підфракцій, з іншого, – оксидативний стрес є однією з причин ендотеліальної дисфункції. В якості антиоксидантів пропонують токоферол, каротин, пробукол, ряд рослинних препаратів, які містять флавоноїди. Однак доказів їх антиатерогенних властивостей поки що мало. Потрібні результати достатньо переконливих багатоцентрових досліджень, щоб обґрунтовано призначати антиоксиданти для лікування та профілактики атеросклерозу.

Протягом останніх років досить інтенсивно обговорюється роль інфекційних факторів у атерогенезі. Досить ретельно стали вивчати можливість ушкодження артеріальної стінки *Helicobacter pylori* [38], *Chlamidia pneumoniae* [20], вірусів. Встановлено, що у хворих на атеросклероз із гострим коронарним синдромом наявний підвищений титр антитіл до зазначених бактеріальних та вірусних патогенів, а антибактеріальна терапія знижує частоту клінічних проявів ІХС, включаючи повторний ІМ.

Можливо, у майбутньому сучасна стратегія лікування хворих на ІХС буде поповнена протиінфекційними та протизапальними засобами.

Статини, інгібуючи 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А (ГМГ-КоА-редуктазу), знижують синтез ХС у клітинах печінки, що веде до збільшення на мембранах кількості високоспецифічних рецепторів для ЛПНЩ, які забезпечують захват ХС з крові. Одночасно зменшується синтез і вивільнення з гепатоцитів у кров ЛПНЩ і

ЛПДНЩ, багатих на ХС. Таким чином, статини здійснюють гіпохолестеринемічну дію за рахунок підсилення елімінації ХС ЛПНЩ і зменшення синтезу у гепатоцитах ЛПНЩ і ЛПДНЩ, багатих на ХС [28, 39, 40, 42].

Статини знижують рівень ХС крові на 25-30%, що пов'язано, головним чином, зі зменшенням рівнів ХС ЛПНЩ, ТГ на 10%, вміст ЛПВЩ збільшується на 5-10%. При застосуванні статинів необхідним є моніторинг функціональних проб печінки кожні 6 тижнів протягом трьох місяців, потім кожні 8 тижнів протягом року, далі періодично кожні 6 місяців. При появі болючості м'язів рекомендується контроль рівня креатинфосфокінази у сироватці крові. При одночасному застосуванні з циклоспоринами, фібратами, нікотиною кислотою підвищується ризик розвитку міопатій.

Здатність статинів пригнічувати активність ГМГ-КоА-редуктази і, як наслідок, синтез ХС у печінці знижується при переході від симвастатину до флувастатину: симвастатин > правастатин > ловастатин > флувастатин.

Враховуючи необхідність тривалого (пожиттєвого) прийому гіполіпідемічних засобів, надзвичайно важливе значення має ефективність і безпечність препарату. Саме цим властивостям найбільше відповідають статини.

У фармакокінетиці та фізико-хімічних властивостях статинів існують певні відмінності. Ловастатин і симвастатин – проліки, які в процесі гідролізу у печінці перетворюються в активні форми. Симвастатин і флувастатин краще всмоктуються у кишечнику. На відміну від симвастатину, прийом їжі здійснює суттєвий вплив на біодступність ловастатину, правастатину та флувастатину. Ловастатин, симвастатин і флувастатин більшою мірою, ніж правастатин, зв'язуються з білками плазми. Ловастатин і симвастатин більш ліпофільні, ніж правастатин, а флувастатин взагалі відрізняється гідрофільністю. Тому, на відміну від симвастатину, правастатин і флувастатин не проникають через гематоенцефалічний бар'єр та значно рідше викликають порушення сну.

Результати двох контрольованих плацебо досліджень, виконаних подвійним сліпим методом, засвідчили, що статини – симвастатин, який призначали як засіб вторинної профілактики ускладнень ІХС (4S, 1994), і правастатин, що призначали для первинної профілактики ІХС у осіб з помірною та вираженою гіперліпідемією, які не мали раніше ознак ІХС (WOSCOPS, 1995), – при зниженні вмісту ЗХС у плазмі на 20-25% у середньому на 33% зменшують частоту розвитку ІМ. Кількість летальних випадків з причин, не пов'язаних з ІХС, не збільшувалась, що свідчило про безпеку статинів. На основі оцінки співвідношення ризик/користь від ліпідвмісної терапії було встановлено, що застосування препаратів з таким рівнем безпеки, як статини, виправдано вже при рівні ЗХС 5,5 ммоль/л, якщо індивідуальний рівень ризику розвитку ІХС у пацієнта дорівнює або вище 1,5% протягом року.

Результати скандинавського дослідження 4S, в якому взяли участь 94 медичних центри Данії, Фінляндії, Норвегії та Швеції, засвідчили, що шляхом зниження рівня ХС можна продовжити тривалість життя

пацієнтів, знизити затрати на госпіталізацію та більш ефективно витратити кошти, спрямовані на охорону здоров'я.

Показання для лікування розглядаються індивідуально, виходячи з факторів ризику. Найбільшу увагу необхідно звертати на хворих зі встановленим захворюванням коронарних судин з ЗХС < 5 ммоль/л, ХС ЛПНЩ < 3,0 ммоль/л, ТГ < 2 ммоль/л.

Необхідно враховувати всі фактори ризику, рекомендувати відмову від куріння. Жінкам у постменопаузі рекомендується терапія естрогенами. Фармакотерапія може проводитись у всіх осіб віком до 65-70 років, виходячи з індивідуальних особливостей.

1. Наявність захворювань коронарних артерій. Усім хворим рекомендується немедикаментозна терапія. Медикаментозні засоби слід призначати після обстеження, при вмісті ХС 5,5 ммоль/л і неефективності немедикаментозної корекції.

2. Інші форми атеросклеротичних судинних захворювань. Усім хворим рекомендується немедикаментозне лікування з періодичним контролем рівня ХС.

Хворі з вмістом ХС у межах 5,0-6,4 ммоль/л повинні знаходитися під контролем лікаря; з рівнем ХС 6,6-7,9 ммоль/л і ЛПНЩ > 5,0 ммоль/л або ЛПНЩ/ЛПВЩ > 5,0 повинні бути обов'язково обстежені через 12 місяців і через 6 місяців при ХС < 8,0 ммоль/л. Немедикаментозне лікування та контроль продовжуються при ЛПНЩ < 5,0 і ЛПНЩ/ЛПВЩ < 5,0.

На фоні немедикаментозного лікування необхідно додатково призначати препарати, якщо рівень ХС ЛПНЩ залишається > 5,0 ммоль/л або ЛПНЩ/ЛПВЩ > 5,0. Показання для медикаментозної терапії ще обґрунтованіші за наявності інших факторів ризику.

3. Інші фактори ризику захворювань коронарних артерій за відсутності серцево-судинних захворювань атеросклеротичного генезу. Усім хворим рекомендується немедикаментозне лікування при періодичному контролі рівня ХС.

При рівнях ХС 6,5-7,9 ммоль/л, ЛПНЩ > 5,0 ммоль/л, відношенні ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ > 5,0 необхідний контроль через 6-12 місяців (через 6 місяців при рівні ХС > 8,0 ммоль/л). Немедикаментозне лікування продовжується при рівнях ЛПНЩ < 5,0 ммоль/л, ХС > 5,0 ммоль/л і відношенні ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ > 5,0. Фармакотерапія показана за наявності інших факторів ризику, виходячи з загального ризику. Необхідна відмова пацієнта від куріння.

4. Ізольована гіперхолестеринемія за відсутності інших факторів ризику. Лабораторний контроль обов'язковий для хворих з рівнем ХС 5,0-6,4 ммоль/л. Немедикаментозне лікування протягом 6-12 місяців пропонується хворим з рівнями ХС 6,5-7,9 ммоль/л і ЛПНЩ > 5,0 ммоль/л або співвідношенні ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ > 5,0 і якщо у пацієнта рівень ХС зберігається протягом 6 місяців > 8,0 ммоль/л.

Більш інтенсивна немедикаментозна терапія рекомендується при показниках ХС ЛПНЩ > 5,0 ммоль/л і відношенні ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ > 5,0.

Фармакологічне лікування проводиться при показниках ЗХС > 8,0 ммоль/л, ХС ЛПНЩ > 6,0 ммоль/л або відношенні ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ > 5,0.

Характеристика окремих груп гіполіпідемічних засобів та їх ролі у профілактиці та лікуванні атеросклеротичних уражень

До гіполіпідемічних засобів належать:

- статини (інгібітори ферменту ГМГ-КоА-редуктази);
- фібрати;
- нікотинова кислота;
- секвестранти жирних кислот;
- омега-3 поліненасичені жирні кислоти;
- антиоксиданти.

Статини є основним класом гіполіпідемічних засобів, що набули широкого застосування [1, 8]. Їх клінічні ефекти зумовлені пригніченням фермента ГМГ-КоА-редуктази, який є ключовим у синтезі ХС. У результаті зниження внутрішньоклітинного вмісту ХС печінкова клітина збільшує кількість мембранних рецепторів до ЛПНЩ на своїй поверхні; останні розпізнають, зв'язують і виводять з кровотоку атерогенні частки ЛПНЩ, знижуючи таким чином концентрацію ХС у крові. Одночасно з гіполіпідемічною дією статинам притаманні плеїотропні ефекти, не пов'язані лише з гіполіпідемічною активністю. Встановлено позитивний вплив статинів на функцію ендотелію, на зниження рівня С-реактивного протеїну, який є маркером активності запальної реакції у судинній стінці, на пригнічення агрегації тромбоцитів, на проліферативну активність тощо. Ефективність статинів щодо зниження рівнів ЗХС та ХС ЛПНЩ продемонстрована у таких багатоцентрових клінічних дослідженнях, як 4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, HPS та ASCOT-LLA. У цих дослідженнях також відзначено зниження частоти розвитку повторних ускладнень ІХС (нестабільної стенокардії, ІМ, раптової коронарної смерті) більш ніж на 25-40%.

Призначають статини, як правило, одноразово, після вечері. Це зумовлено тим, що синтез ХС найбільш інтенсивно відбувається у нічний час. Дозування статинів та їх клінічні ефекти наведені у таблиці.

Лікування розпочинають з невеликої дози будь-якого зі статинів (5-10 мг), поступово підвищуючи до тієї, при якій вдається досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ. Середня терапевтична доза для більшості статинів складає 20-40 мг/добу.

Фібрати, на відміну від статинів, переважно впливають на рівень ТГ у крові. Їх ліпідкорегуючий ефект проявляється у зменшенні концентрації у плазмі крові ТГ, ЗХС, меншою мірою – ХС ЛПНЩ.

До фібратів відносяться клофібрат, гемфіброзил, безафібрат, ципрофібрат і фенофібрат.

Фібрати знижують рівні ТГ на 30-50%, ХС ЛПНЩ на 10-15%, підвищують концентрацію ХС ЛПВЩ на 10-20%.

Як і статини, фібрати володіють плеїотропними ефектами, зокрема пригнічують агрегацію тромбоцитів, покращують функцію ендотелію, знижують вміст фібриногену. Фенофібрат може помірно знижувати концентрацію сечової кислоти.

Фібрати добре переносяться, однак у 5-10% хворих можливі побічні ефекти у вигляді болю у животі, запорів, діареї, метеоризму, шкірної висипки, сверлячки, головного болю, безсоння. Ці явища, як правило, не носять важкого характеру та не потребують припинення терапії. При тривалому прийомі фібрати можуть підвищувати літогенність жовчі, тому їх недоцільно призначати хворим з холелітазом. Можливе підвищення печінкових ферментів, однак рівень лужної фосфатази може знижуватись. При поєднанні фібратів зі статинами зростає ризик підвищення рівнів печінкових ферментів, розвиток міопатії.

Нікотинова кислота у високих дозах (3-5 г/добу) завдяки зменшенню синтезу ЛПДНЩ у печінці і блокуванню вивільнення жирних кислот з жирової тканини володіє гіполіпідемічною дією, однаковою мірою зменшуючи рівні ХС і ТГ.

Рекомендується призначати нікотинову кислоту у дозі 2-4 г/день у 2-3 прийоми. При цьому можна досягти зниження рівнів ТГ на 20-40%, ХС ЛПНЩ на 10-20%, підвищення рівня ХС ЛПВЩ на 15-30%.

Таблиця. Порівняльна ефективність статинів

Препарат	Доза, мг	Максимум дії, тижні	Середній % змін рівнів ліпопротеїдів і ТГ		
			ХС ЛПНЩ	ХС ЛПВЩ	ТГ
Аторвастатин	10 x 1 раз/тиждень	6	-39	+6	-19
	20 x 1 раз/тиждень	6	-43	+9	-26
	40 x 1 раз/тиждень	6	-50	+6	-29
	80 x 1 раз/тиждень	6	-60	+5	-37
Ловастатин	10 на ніч	6	-21	+5	-10
	20 на ніч	6	-27	+6	-9
	40 на ніч	6	-31	+5	-8
	20 в 2 прийоми	6	-32	+2	-6
Правастатин	40 в 2 прийоми	12	-40	+10	-19
	10 на ніч	8	-22	+7	-15
	20 на ніч	8	-32	+2	-11
	40 на ніч	8	-34	+12	-24
Симвастатин	5 на ніч	6	-26	+10	-12
	10 на ніч	6	-30	+12	-15
	20 на ніч	6	-38	+8	-15
	40 на ніч	Від 18-24	-41	+9	-18
Флувастатин	80 на ніч	Від 18-24	-47	+8	-24
	20 на ніч	9	-22		
	40 на ніч	4	-24	Помірне підвищення	Помірне зниження
	40 в 2 прийоми	4-8	-35		
Розувастатин	80 на ніч	4	-36	+21	-25
	10 x 1 раз/день	4	-46	+7,7	-19
	20 x 1 раз/день	4	-52	+9,5	-23
	40 x 1 раз/день	4	-55	+9,6	-26

Застосування нікотинової кислоти часто супроводжується побічним ефектом, який проявляється різким почервонінням обличчя і верхньої половини тулуба з відчуттям жару та приливів, що зумовлено вивільненням простагландинів під дією нікотинової кислоти.

Секвестранти жирних кислот зв'язують жовчні кислоти у просвіті тонкого кишечника. В останні роки вони практично не застосовуються.

Гіполіпідемічну терапію не рекомендується призначати у таких випадках:

- дітям до 12 років;
- вагітним та жінкам у період лактації;
- пацієнтам похилого віку з порушеннями когнітивних функцій;
- при індивідуальній непереносимості;
- при активних запальних і важких хронічних захворюваннях печінки;
- при важких міопатіях з підвищенням рівня креатинфосфокінази у 5 разів вище верхнього рівня норми;
- пацієнтам з жовчокам'яною хворобою та хронічною нирковою недостатністю (фібрати);
- при цукровому діабеті та подагрі (нікотинова кислота).

Висновки

Фактори ризику й ендотеліальна дисфункція є ініціюючими ланками розвитку та прогресування атеросклерозу. Своєчасна та правильна діагностика й інтерпретація змін ліпідного профілю, оцінка клінічних проявів і ролі супутніх факторів ризику – необхідні умови для раціональної профілактики та лікування судинних проявів атеросклерозу. І в реалізації цих завдань сімейному лікарю належить ключова роль. Здійснюючи гіполіпідемічну терапію, сімейному лікарю варто завжди пам'ятати про необхідність корекції всіх інших факторів ризику – припинення пацієнтом куріння, оптимізація маси тіла та рівня АТ, нормалізація рівня глюкози, достатня фізична активність – все це обов'язкові й необхідні компоненти сучасної профілактики і терапії, спрямовані на зниження ризику розвитку й прогресування атеросклеротичних уражень.

Література

1. Амосова Е.Н. Гиполипидемическая терапия при ишемической болезни сердца // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 6. – С. 13-17.
2. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Международный медицинский журнал. – 2002. – № 2. – С. 202-205.
3. Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции // Фарматека. – 2004. – № 6. – С. 62-72.
4. Волков В.И. Атеросклероз и атеротромбоз: патогенез, клинические проявления, лечение // Лікування і діагностика. – 2002. – № 2. – С. 13-22.
5. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // Рус. мед. журн. – 2002. – Т. 10. – № 1. – С. 34-41.
6. Карпов Р.С., Дудко В.А. Атеросклероз: некоторые современные вопросы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики // Клини. медицина. – 1999. – № 12. – С. 9-13.
7. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Руководство для врачей. – СПб: ПитерКом, 1999. – 512 с.

8. Либов И.А., Гулькина О.С. Некоторые клинические аспекты применения статинов для лечения больных ишемической болезнью сердца и гиперлипидемиями // Московский медицинский журнал. – 2001. – № 12. – С. 14-15.

9. Липовецкий Б.М., Чураков Г.А. Клиническая оценка сниженного и повышенного уровня липопротеидов высокой плотности в плазме крови // Кардиология. – 2001. – № 3. – С. 33-35.

10. Лутай М.И. Профілактика і лікування ішемічної хвороби серця // Нова медицина. – 2002. – № 3. – С. 30-35.

11. Лутай М.И. Попередження та медикаментозне лікування ішемічної хвороби серця // Лікування та діагностика. – 2001. – № 3. – С. 19-25.

12. Лутай М.И. Разрыв атеросклеротической бляшки и его клинические последствия. Можно ли предотвратить коронарную катастрофу? // Український кардіологічний журнал. – 2002. – № 5. – С. 45-49.

13. Лутай М.И. Дисліпопротеїдемії: клінічне значення та класифікації // Нова медицина. – 2003. – № 4. – С. 16-21.

14. Лутай М.И., Ломаковський А.Н., Абуталипов Р.Ф., Голикова И.П. Морфологическая характеристика нестабильных атеросклеротических поражений венечных артерий сердца // Український кардіологічний журнал. – 2005. – № 2. – С. 13-17.

15. Лутай М.И., Мітченко О.І. Діагностика, профілактика та лікування дисліпопротеїдемії. Методичні рекомендації робочої групи Українського наукового товариства кардіологів з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС. – К., 2004. – 34 с.

16. Лутай М.И., Мітченко О.І., Смирнова І.П. Визначення ступеня коронарного ризику та сучасні підходи до профілактики і лікування пацієнтів з дисліпопротеїдеміями // Нова медицина. – 2003. – № 4. – С. 22-27.

17. Лутай М.И., Слободской В.А. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значения и возможные пути коррекции. Часть III. Возможные пути коррекции дисфункции эндотелия (роль статинов и некоторых веществ) // Український кардіологічний журнал. – 2001. – № 5. – С. 88-94.

18. Нагорнев В.А., Пигаревский П.В., Восканьянц А.Н. и др. Современные взгляды на патогенез атеросклероза с позиции инфекционной патологии // Вест. РАМН. – 2002. – № 10. – С. 9-15.

19. Поливода С.Н., Колесник Ю.М., Черепок А.А. Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни: Практическое руководство. – К.: Четверта хвиля, 2005. – 800 с.

20. Попонина Т.М., Кавешников В.С., Марков В.А., Карпов Р.С. Chlamydia pneumoniae: связь с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2001. – № 9. – С. 65-69.

21. Преображенский В.Д., Сидоренко Б.А., Носенко Е.М. и соавт. Головной мозг как орган-мишень у больных артериальной гипертензией и антигипертензивная терапия // Кардиология. – 2000. – № 1. – С. 83-88.

22. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, схеми діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка та М.І. Лутая. – К., Морион. – 2002. – 72 с.

23. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9. – № 2. – С. 88-90.

24. Шляхто Е.В., Баженова Е.А., Беркович О.А. и соавт. Влияние гиполипидемической терапии на эндотелиальную дисфункцию у больных, пренесших инфаркт миокарда в молодом возрасте // Терапевт. арх. – 2001. – № 9. – С. 46-50.

25. Anderson T.J. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction // Heart Failure Reviews. – 2003. – Vol. 8. – P. 71-86.

26. Behrendt D., Ganc P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications // Am J Cardiol. – 2002. – Vol. 90. – P. 40-48.

27. Castelli W.P. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Study // Amer J Medicine. – 1984. – Vol. 76 (Suppl. 2A). – P. 4-12.

28. Davignon J., Laaksonen R. Low-density lipoprotein-independent effects of statins // Curr Opin Lipidol. – 1999. – Vol. 10. – P. 543-559.

Повний список літератури, що включає 43 пункти, знаходиться в редакції.