

Редакційна колегія

Дзяк Георгій Вікторович

Академик АМН України, 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)

Московко Сергей Петрович

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

Никульников Павел Иванович

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

Паньків Владимир Иванович

Д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Буковинского государственного медицинского университета (г. Черновцы)

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)

Учредитель
ООО «Видавничий дім
«Здоров'я України»

Генеральный директор
Игорь Иванченко

Медицинский консультант
Валерий Кидонь

Издатель
ООО «ГІРА «Здоров'я України»

Директор
Наталья Воронина
n.voronina@health-ua.com

Шеф-редактор
Галина Липелис
lipelis@health-ua.com

Ответственный секретарь
Елена Плотник
plotnik@health-ua.com

Литературный редактор/корректор
Алла Горбань
Галина Яковенко
Наталья Атрохина

Дизайн/верстка
Александр Воробьев
Александр Король
Валентин Тимофеев

Фотокорреспондент
Александр Товстенко

Менеджер по рекламе
Виктория Черникова

Отдел распространения
(044) 246-10-94
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство
КВ №10332 от 30. 08. 2005

Подписано в печать 11. 2006
Печать – ООО «Издательский дом
«Аванпост-Прим».
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3.

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.

Адрес редакции:
03049, г. Киев, ул. Богдановская, 10,
офис 6
тел/факс (044) 587-5042, 587-5043.

Методические рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии

Текст рекомендаций подготовлен Рабочей группой по стабильной стенокардии Европейского общества кардиологии под председательством Kim Fox, 2006

Методические рекомендации и Консенсус экспертов базируются на всей имеющейся доказательной базе по лечению стабильной стенокардии и предназначены для того, чтобы помочь врачам выбрать наиболее удачную индивидуальную стратегию для каждого конкретного пациента, страдающего стенокардией, в плане диагностики его состояния и последующего лечения с целью наиболее оптимального влияния на прогноз заболевания, оценивая при этом соотношение риска и пользы для каждой диагностической и лечебной процедуры.

В целом, задача этого документа состоит не только в интеграции всех последних научных исследований, но и в создании образовательной базы для последующего широкого внедрения данных рекомендаций. Такая последовательность событий в виде проведения клинических исследований, написания методических рекомендаций и последующего их внедрения может быть полноценно завершена, только если будут проведены популяционные исследования и созданы регистры, призванные на клинической практике проверить выполнимость и действенность изложенных рекомендаций. Сформированные соответствующим образом популяционные исследования и регистры позволят проверить воздействие строгого выполнения рекомендаций на прогноз жизни больного.

Все фрагменты рекомендаций строго позиционированы в соответствии с классами, подтверждающими доказательную силу тех или иных позиций, и уровнями, которые соответствуют источникам получения данной информации (табл. 1, 2).

Таблица 1. Классы рекомендаций

| | |
|-----------|---|
| Класс I | Имеются убедительные доказательства и/или общее соглашение, что эта диагностическая/лечебная процедура полезна и эффективна |
| Класс II | Имеются противоречия между доказательствами и/или расхождения во мнениях о целесообразности/эффективности лечения или процедуры |
| Класс IIa | Имеются доказательства/мнения больше в пользу целесообразности/эффективности метода |
| Класс IIb | Целесообразность/эффективность менее убедительно подтверждена доказательствами/мнениями |
| Класс III | Имеются доказательства или общее мнение о том, что лечение или процедура бесполезны/неэффективны и в ряде случаев вредны |

Таблица 2. Уровни доказательности

| | |
|---------------------------|--|
| Уровень доказательности A | Данные получены в результате многочисленных рандомизированных клинических исследований, включающих большое число пациентов |
| Уровень доказательности B | Данные получены в единичном рандомизированном исследовании или в иных нерандомизированных клинических исследованиях |
| Уровень доказательности C | Консенсус базируется на мнении экспертов, описании клинических случаев или стандартах терапии |

Введение

Стабильная стенокардия напряжения является достаточно распространенным заболеванием, приводящим к утрате трудоспособности. Однако диагностика и лечение стабильной стенокардии не были так подробно изучены в больших рандомизированных исследованиях как, например, острый коронарный синдром (ОКС), включая нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда. Оптимальная стратегия исследования и лечения стенокардии сопряжена с определенными трудностями, а развитие новых инструментальных методик обследования и лечения требует подвергнуть пересмотру и адаптации рекомендаций к новым условиям. Рабочая группа представила эти рекомендации в соответствии с представлениями о стенокардии как о болезни коронарных артерий, обычно при макроваскулярном поражении, однако не исключается и микроваскулярный патогенез у ряда пациентов.

Дефиниция и патофизиология

Стабильная стенокардия – это клинический синдром, характеризующийся дискомфортом в области грудной клетки, челюсти, плече, спине или руке, типично возникающий после физического или эмоционального напряжения и купирующийся в покое или после применения нитроглицерина. Менее типично синдром может возникнуть в виде боли в эпигастральной области. Данный синдром был достаточно полно описан еще в 1772 г. Уильямом Геберденом.

Миокардиальная ишемия возникает в результате несоответствия между поставкой и потреблением кислорода, что чаще всего обусловлено недостаточной пропускной способностью коронарных артерий, вследствие увеличения потребностей миокарда в условиях физического напряжения, сопряженного с повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС), миокардиальной сократимости и сосудистого стресса. Ишемический каскад характеризуется последовательностью событий, приводящих к метаболическим и перфузионным нарушениям, региональной, а затем – глобальной диастолической и систолической дисфункцией, нарушением на электрокардиограмме (ЭКГ) и стенокардией. Ишемия сопровождается обратимой сократительной дисфункцией, известной как «станнинг». Повторяющиеся эпизоды ишемии и станнинга могут привести к хронической, но, тем не менее, обратимой форме дисфункции – «гибернации». Краткий эпизод ишемии заканчивается состоянием, так называемой «прекондиции», – мощного эндогенного защитного механизма, который делает сердце более стойким к последующим ишемическим эпизодам.

Пациенты со стабильной стенокардией имеют риск развития острого коронарного синдрома: нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без элевации сегмента ST или инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST. Нестабильная стенокардия характеризуется внезапным ухудшением симптомов, которые становятся более частыми, более продолжительными, более тяжелыми, и/или снижением порога возникновения приступов, или возникновением их в покое. Инфаркт миокарда характеризуется более продолжительным приступом загрудинной боли (> 30 мин), что ассоциируется с миокардиальным некрозом. Общим патогенетическим механизмом возникновения ОКС является эрозия, трещина или разрыв атеросклеротической бляшки в коронарной артерии, ассоциированные с агрегацией тромбоцитов, приводящей к субтотальной или тотальной окклюзии коронарной артерии. Согласно последним исследованиям, эрозии с последующим ОКС подвергаются бляшки с размерами менее 50% диаметра артерии. В дестабилизации покрышки атероматозной бляшки основное участие принимает активация воспалительных клеток.

Эпидемиология

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что распространенность стенокардии увеличивается с возрастом: у женщин – от 0,1-1% в возрасте 45-54 лет, до 10-15% – 65-74 лет, у мужчин – от 2-5% в возрасте 45-54 лет до 10-20% – 65-74 лет. Следовательно, в большинстве стран Европы на каждый миллион населения стенокардией страдают 20-40 тыс. пациентов. Вместе с тем в северных странах распространенность стенокардии выше, нежели в странах Средиземноморья. Так, в Белфасте, например, по сравнению с Францией, она выше в два раза (5,4 на 1 тыс. человеко-лет, по сравнению с 2,6 в последней).

Диагноз и его определение

Диагноз и определение стенокардии включает оценку клинического состояния, лабораторные тесты и специфические кардиальные исследования, которые в свою очередь делятся на неинвазивные и инвазивные методы. Результаты, полученные в данных исследованиях, служат базой для стратификации риска больных со стенокардией. Эти схемы стратификации будут изложены отдельно в соответствии с методами, которые в них использованы.

Симптомы и признаки

Тщательное рассмотрение истории болезни пациента – краеугольный камень диагноза стенокардии. Характеристика болевого синдрома должна быть описана по четырем категориям: локализации, характеру болевого приступа, продолжительности и возникновению после физического напряжения или иных провоцирующих факторов. Обычно это болевой синдром в грудной клетке за грудиной, но может возникнуть так же в иной области, начиная от эпигастриума до области нижней челюсти и зубов, а также начиная от области между лопатками и до локализации в любой из рук, между запястьем и пальцами. Продолжительность дискомфорта небольшая, не дольше 10 минут или менее. Важной

характеристикой является возникновение боли после физической нагрузки или психоэмоционального напряжения. Симптомы исчезают через короткий промежуток отдыха или успешно купируются вследствие применения нитроглицерина. Боль иной природы не имеет всех вышеперечисленных характеристик, может длиться часами и днями и не исчезает после приема данного средства. Более четкая дефиниция типичной и нетипичной стенокардии суммирована в таблице 3.

Таблица 3. Клиническая характеристика загрудинной боли

| | |
|-------------------------------------|---|
| Типичная стенокардия (определенная) | Загрудинная боль определенного характера и продолжительности Провоцирование физической нагрузкой или эмоциональным стрессом Купирование в покое и/или нитроглицерином |
| Атипичная стенокардия (возможная) | Имеются две из вышеперечисленных характеристик |
| Некардиальная боль в грудной клетке | Имеется одна или ни одной из вышеперечисленных характеристик |

Очень важно отличить типичную стабильную стенокардию от нестабильной, которая ассоциируется с разрывом атероматозной бляшки и является предиктором ОКС.

Нестабильная стенокардия может присутствовать в трех случаях:

- типичная боль в типичном месте, но возникающая в состоянии покоя и длящаяся до 20 минут (стенокардия покоя);
- стенокардия предварительно стабильная с прогрессирующим повышением интенсивности и тяжести на протяжении 4 недель и менее (быстро прогрессирующая стенокардия или стенокардия «крещендо»);
- до 2 месяцев от момента возникновения (впервые возникшая стенокардия).

Степень тяжести стабильной стенокардии оценивается согласно классификации Канадского кардиоваскулярного общества, которая достаточно широко используется для определения степени тяжести заболевания и последующего выбора адекватной терапии (табл. 4).

Таблица 4. Классификация степени тяжести стенокардии в соответствии с рекомендациями Канадского кардиоваскулярного общества

| Классы | Наличие симптомов |
|-----------|--|
| Класс I | «Обычная активность не вызывает стенокардии» Стенокардия возникает только при значительных нагрузках, либо вследствие значительного ускорения их развития, либо при значительной их продолжительности |
| Класс II | «Незначительное ограничение обычной двигательной активности» Стенокардия возникает при быстрой ходьбе или подъеме по лестнице, ходьбе вверх или сразу после еды, при выходе на холод, после эмоционального стресса или в течение первых часов после пробуждения |
| Класс III | «Значительное ограничение обычной физической активности» Стенокардия возникает при ходьбе до 100-200 м или подъеме на один пролет лестницы в обычном ритме |
| Класс IV | «Невозможность выполнения любой физической активности без дискомфорта» или «стенокардия покоя» |

Лабораторные тесты

Лабораторные исследования призваны идентифицировать те состояния, которые могут быть оценены как факторы риска и могут повлиять на прогноз.

Гемоглобин и тиреоидные гормоны могут свидетельствовать о причинах ишемической реакции. Креатинфосфокиназа и ее МВ-фракция могут указывать на миокардиальное повреждение вследствие возникновения ОКС. Глюкоза натощак и липидный профиль, включающий общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и триглицериды, должны быть определены у всех пациентов с подозрением на ишемическую болезнь сердца, в том числе и на стабильную стенокардию. Эти показатели необходимо учитывать с целью последующего выбора соответствующей терапии. Сывороточный креатинин необходим для определения функции почек, поскольку патология последних имеет негативное влияние на прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как гипертензия, диабет. Желательно определение клиренса креатинина по формуле Cockcroft-Gault с целью раннего выявления почечной недостаточности. Принимая во внимание частоту встречаемости ожирения у больных с метаболическим синдромом, необходимо определение гликозилированного гемоглобина с целью раннего выявления сахарного диабета. Наличие метаболического синдрома нужно оценивать по наличию абдоминального ожирения, определяемого по окружности талии. Лабораторное определение субфракций холестерина (Аро-А и Аро-В), гомоцистеина и липопротеина-А, а также маркеров воспаления, таких как С-реактивный протеин, может рассматриваться как метод выявления дополнительного кардиоваскулярного риска.

Рекомендации по лабораторной диагностике для исследования пациентов со стабильной стенокардией

Класс I (у всех пациентов)

- (1) Липидный профиль натощак, включая общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды (уровень доказательности В).
- (2) Глюкоза натощак (уровень доказательности В).
- (3) Общий анализ крови, включая определение уровня гемоглобина и подсчет количества лейкоцитов (уровень доказательности В).
- (4) Креатинин (уровень доказательности С).

Класс I (если это необходимо по клиническим критериям)

- (1) Маркеры миокардиального повреждения при клинической нестабильности и подозрении на ОКС (уровень доказательности А).
- (2) Гормоны щитовидной железы, если есть клиническая манифестация (уровень доказательности С).

Класс IIa

- (1) Пероральный глюкозотолерантный тест (уровень доказательности В).

Класс IIb

- (1) С-реактивный протеин (уровень доказательности В).
- (2) Липопротеин-А, Аро-А и Аро-В (уровень доказательности В).
- (3) Гомоцистеин (уровень доказательности В).
- (4) Гликозилированный гемоглобин (уровень доказательности В).
- (5) Натрийуретический пептид (уровень доказательности В).

Рентгенография органов грудной клетки

Рентгенографию чаще всего используют при подозрении на заболевания сердца, хотя при стабильной стенокардии данное исследование не предоставляет специфической информации для диагностики или стратификации риска. Данный тест необходим для пациентов с предполагаемой сердечной недостаточностью, поражением клапанного аппарата или легочной патологией. Наличие кардиомегалии, застоев в легких, увеличения предсердия и кальциноза может повлиять на прогноз заболевания.

Неинвазивная диагностика

Электрокардиография в покое

Все пациенты с предполагаемой стабильной стенокардией должны быть обследованы с использованием электрокардиографии (ЭКГ) в 12 отведениях. Однако выявление неизменной ЭКГ возможно даже у пациентов с тяжелой стенокардией, что не исключает диагноза ишемии. Кроме того, ЭКГ в покое может свидетельствовать о предшествующем инфаркте миокарда или о нарушении фазы реполяризации. ЭКГ может помочь в дифференциации болевого синдрома при регистрации депрессии сегмента ST на фоне ишемии либо для верификации болезней перикарда, а также может быть успешно использована при регистрации ишемии на фоне вазоспазма. По данным электрокардиографии можно судить о гипертрофии левого желудочка, блокаде левой ножки пучка Гиса, преэкситации, аритмии или нарушении проводимости.

Рекомендации для определения ЭКГ в покое с целью первичной диагностики стенокардии

Класс I (у всех пациентов)

- (1) ЭКГ в покое в безболевого периоде (уровень доказательности С).
- (2) ЭКГ в покое на фоне болевого приступа (уровень доказательности В).

Рекомендации для определения ЭКГ в покое с целью рутинной диагностики стенокардии

- (1) Периодическая регистрация ЭКГ при отсутствии клинических изменений (уровень доказательности С).

Электрокардиографическое стресс-тестирование

Нагрузочные ЭКГ-пробы более чувствительны и специфичны для выявления миокардиальной ишемии, нежели ЭКГ, зарегистрированная в покое, и позволяют выявить ишемию миокарда у большинства пациентов со стабильной стенокардией. Используется критерий депрессии сегмента ST на 1 мм в качестве позитивного теста с чувствительностью и специфичностью 68 и 77% соответственно. Наличие у больных таких ЭКГ-аномалий, как полная блокада левой ножки пучка Гиса, синдром Wolf-Parkinson-Wite, не позволяет оценить наличие ишемического ответа в процессе нагрузочных ЭКГ-проб. Псевдоположительными могут быть результаты и у пациентов с гипертрофией левого желудочка, при дисбалансе электролитов, нарушениях проводимости и дигиталисной интоксикации. Менее чувствительно и специфично ЭКГ-тестирование у женщин. Во время ЭКГ-пробы пациент выполняет возрастающую нагрузку на велоэргометре или тредмиле, при этом постоянно регистрируют частоту сердечных сокращений и показатели ЭКГ, а через равные промежутки (3 мин) – артериальное давление (АД).

Рекомендации для нагрузочного ЭКГ-теста с целью первичной диагностики стенокардии

Класс I

- (1) Пациенты с симптомами стенокардии и возможной ИБС в соответствии с возрастом, полом, если нет противопоказаний для нагрузочного тестирования (уровень доказательности В).

Класс IIb

- (1) Пациенты с депрессией в покое > 1 мм, на ЭКГ в покое, или принимающие дигоксин (уровень доказательности В).
- (2) Пациенты с низкой вероятностью ($< 10\%$) ИБС в соответствии с возрастом, полом и симптомами (уровень доказательности В).

Рекомендации для нагрузочного ЭКГ-теста с целью рутинного повторного обследования пациентов со стенокардией

Класс IIb

- (1) Рутинное нагрузочное ЭКГ-тестирование при отсутствии клинических изменений (уровень доказательности С).

Условиями прекращения нагрузочного теста являются:

- возникновение лимитирующих симптомов (усталости, одышки, боли в ногах);
- комбинация симптомов, таких как боль и значительные изменения ЭКГ;
- с целью безопасности при возникновении:
 - депрессии ST > 2 мм (относительный критерий прекращения теста) и от 4 мм и более (абсолютный критерий прекращения теста);
 - элевации ST от 1 мм и более;
 - аритмии;
 - гипертензии (> 250 мм рт. ст. систолического АД и > 115 мм рт. ст. – диастолического АД).
- достижение максимально допустимой ЧСС у пациентов с отличной толерантностью к нагрузке.

Фармакологические пробы

У ряда пациентов, при невозможности получения достаточной диагностической информации в процессе выполнения физической нагрузки, целесообразно использовать фармакологические нагрузочные пробы с добутином, аденозином или дипиридамолом. В данном случае модулируется воспроизведение нагрузочного теста за счет либо увеличения ЧСС и потребности миокарда в кислороде, как в первом случае, либо за счет феномена обкрадывания, как в последнем.

Эхокардиография в покое

Данный метод исследования используется для дифференциации таких состояний, как заболевания клапанного аппарата сердца либо гипертрофической кардиомиопатии, а также для исследования функции левого желудочка.

Рекомендации для эхокардиографии при первичной диагностике стенокардии

Класс I

- (1) Пациенты с аускультативной картиной, при которой можно заподозрить поражение клапанного аппарата либо гипертрофическую кардиомиопатию (уровень доказательности В).

- (2) Пациенты с возможной сердечной недостаточностью (уровень доказательности В).
- (3) Пациенты с предшествующим инфарктом миокарда (уровень доказательности В).
- (4) Пациенты с блокадой левой ножки пучка Гиса, волнами Q либо иными изменениями на ЭКГ, включая ЭКГ при гипертрофии левого желудочка (уровень доказательности С).

Амбулаторный ЭКГ-мониторинг

Данный метод исследования (амбулаторный мониторинг по методике Holter) предназначен для регистрации ЭКГ-признаков ишемии в процессе обычной активности, что часто является существенным дополнением к стресс-тестам по выявлению ишемических эпизодов на протяжении суток, в дневные и ночные часы. Особо следует отметить, что данный метод позволяет выявить эпизоды «немой» ишемии и может служить для выявления ишемии у тяжелого контингента больных с угрозой развития осложнений в виде фатального и нефатального инфаркта миокарда.

Рекомендации для проведения амбулаторного ЭКГ-мониторинга с целью первичной диагностики стенокардии

Класс I

- (1) Стенокардия с подозрением на возможность возникновения эпизодов аритмии (уровень доказательности В).

Класс IIa

- (1) Возможная вазоспастическая стенокардия (уровень доказательности С).

Продолжение читайте в следующем номере.

Сокращенный перевод основного текста подготовлен проф. Е.И. Митченко.

Eur Heart J., June 2006; 27:1341-381.

Полный текст рекомендаций читайте на сайте www.escardio.org

Фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность

По данным многолетних исследований, распространенность фибрилляции предсердий (ФП) составляет около 1%, а частота их возникновения ежегодно – 0,2%. Подобная ситуация сложилась и в отношении сердечной недостаточности (СН): распространенность ее составляет не менее 1-2%, ежегодно при проведении диагностики обнаруживают от 1 до 5 новых случаев на 1 тыс. человек. Частота СН и ФП увеличивается с возрастом, что в ближайшем будущем в связи с глобальным старением населения в значительной степени скажется и на распространенности этих двух состояний.

4 сентября нынешнего года на научной сессии Всемирного конгресса кардиологов (Барселона, 2006) профессор Дж. Стейнбек (Мюнхен, Германия) привел данные немецкого реестра AF-NET (AF-NET German Registry) о том, что СН у 1/3 пациентов сочетается с ФП (у 24% из них – с пароксизмальной, у 41% – с персистентной и у 45,5% – с перманентной). По данным Фремингемского исследования, впервые выявленная СН развивалась у 2/3 пациентов в течение 10 лет после регистрации ФП. У 13-27% пациентов выявлена СН с сопутствующей ФП, и «ex novo» ее регистрируют у 5,4% лиц каждый год. Чем тяжелее СН, тем выше процент распространенности ФП (10% при функциональном классе I-II (ФК) и 50% при IV ФК по NYHA).

«Существует несколько механизмов, способных объяснить взаимосвязь фибрилляции предсердий и СН, – считает профессор М. Аллесси (Маастрихт, Нидерланды). – Фибрилляция предсердий с быстрым ответом желудочков может привести к дилатационной кардиомиопатии, в частности из-за развития ишемии миокарда, нарушений регуляции кальциевого обмена либо ремоделирования внеклеточного матрикса. Снижение сократительной функции предсердий и вентрикулярное нарушение ритма способствуют развитию СН в результате снижения сердечного выброса; и наоборот, СН способствует развитию фибрилляции предсердий посредством снижения массы миокарда, дилатации, фиброза, а также замедления проводимости и изменения рефрактерного периода».

В настоящее время точно не определено, какую стратегию лучше выбрать для пациентов с СН и ФП – контроль ритма или частоты сокращений. Чтобы сделать какие-либо выводы, необходимо дождаться результатов исследования AF-SHF.

Профессор Д. Рой (Торонто, Канада) придерживается мнения, что у пациентов с СН, у которых начало ФП ассоциируется с тяжелыми гемодинамическими нарушениями, абсолютно обоснованно нужно поддерживать синусовый ритм. В подобных ситуациях рекомендуется назначать такие препараты, как амиодарон или дофетилид, а вот противоаритмические средства класса I противопоказаны. И наоборот, когда начало ФП не имеет

четкой ассоциации с симптомами ухудшения, в соответствии с результатами исследования AFFIRM, оправдана стратегия контроля частоты сердечных сокращений в комплексе с применением препаратов, снижающих возбудимость атриовентрикулярного узла.

Что же касается антикоагулянтов, то варфарин (с целевым уровнем МНО 2-3) следует назначать всем пациентам с ФП и СН. В частности, антикоагуляционную терапию необходимо продолжать даже после восстановления синусового ритма.

Если противоаритмические препараты неэффективны, альтернативой может служить транскатетерная абляция. Профессор П. Джейс и его сотрудники (Бордо, Франция) представили интересные данные. Они провели радиочастотную абляцию у 86 пациентов с СН посредством изоляции всех четырех легочных вен и создания линейных разрезов на верхней стенке левого предсердия и на уровне митрального клапана. В течение среднего периода наблюдения (14 месяцев) у 81% пациентов сохранялся синусовый ритм (у 73% – без применения противоаритмических препаратов), у 48% из них потребовалось повторное проведение процедуры. Фракция выброса левого желудочка возросла в среднем на 21%, но при этом значительно улучшилось качество жизни пациентов и повысилась толерантность к физическим нагрузкам.

В последние годы ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, антагонисты альдостерона и статины показали эффективность в предотвращении ФП, особенно у пациентов с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка. Для подтверждения этих результатов необходимо проведение крупных рандомизированных испытаний. В некоторых из них – ACTIVE, ANTI-PAF и GISSI-AF, проходящих в настоящий момент, изучается этот вопрос, их результаты ожидаются в ближайшем будущем.

Таким образом, ФП и СН – распространенные в клинической практике состояния, часто являющиеся сопутствующими. Существующую терапевтическую стратегию, основанную на применении противоаритмических препаратов, едва ли можно считать эффективной. Транскатетерная абляция ФП и применение непротоаритмических препаратов – многообещающие альтернативные методы лечения. Тем не менее, в будущем желательна разработка новых видов лечения, направленных на предотвращение или уменьшение атриального электрического и структурного ремоделирования, а также создание атриально-избирательных антиаритмических препаратов.

*По материалам Всемирного конгресса кардиологов 2006, Барселона
<http://www.escardio.org>*

Диагностика и лечение фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) продолжает оставаться одним из самых распространенных нарушений ритма сердца. Пароксизмальной или персистирующей формой ФП страдают 2,3 млн жителей США и 4,5 млн – стран Евросоюза. В США и в странах ЕС частота госпитализаций по поводу ФП за последние 20 лет увеличилась на 66%. Затраты на лечение больных с фибрилляцией предсердий в странах ЕС приближаются к 13,5 млрд евро (15,7 млрд долларов США), данные о затратах на лечение больных с ФП в США не опубликованы. В связи с этим тщательный и компетентный анализ данных об относительной пользе или риске диагностических мероприятий и способов лечения способствует разработке методических рекомендаций, повышающих эффективность медицинского обслуживания, улучшающих исход заболеваний, а также благоприятно влияет на общую стоимость медобслуживания путем перераспределения ресурсов в сторону наиболее эффективных стратегий лечения. Рекомендации помогут врачам расположить по приоритетам задачи диагностики и лечения пациентов с ФП согласно следующим шагам:

- контролирования частоты сердечных сокращений;
- предотвращения тромбообразования;
- коррекции нарушений ритма (если возможно).

В последних рекомендациях Американского колледжа кардиологов, Американской кардиологической ассоциации и Европейского кардиологического общества по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий (*ACC/AHA/ECC 2006 Guidelines for Management of Patients With Atrial Fibrillation*) на основании анализа большого количества исследований проводилось сравнение эффективности стратегий лечения ФП: восстановление и удержание синусового ритма или контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС), предупреждение развития тромбоэмболических осложнений, анализ методик проведения антикоагулянтной терапии, даются рекомендации по диагностике и лечению больных с ФП. Проанализированы достижения нефармакологических методов лечения – методик катетерной абляции, приведены показания для их проведения.

Фибрилляция предсердий – разновидность наджелудочковых тахикардий, характеризующаяся некоординированной электрической активностью предсердий с последующим ухудшением их сократительной функции. На электрокардиограмме (ЭКГ) характерным признаком ФП является замещение нормальных зубцов Р быстрыми осцилляциями, или волнами фибрилляции, различных размеров и форм, связанными с неправильными частыми

сокращениями желудочков при ненарушенном атрио-вентрикулярном (АВ) проведении. Частота сокращений желудочков при ФП зависит от электрофизиологических свойств АВ узла, уровня активности симпатической и парасимпатической нервной системы, а также действия лекарственных препаратов. Равные интервалы RR возможны при наличии АВ блокады или сопутствующей желудочковой тахикардии.

У больных с искусственными водителями ритма (ИВР) для диагностики ФП может потребоваться временное отключение ИВР, чтобы выявить фибрилляционную активность предсердий. При постоянной тахикардии с неправильным ритмом и широкими комплексами QRS можно с большей степенью вероятности предположить наличие ФП с проведением по дополнительным путям или ФП с сопутствующей блокадой ножек пучка Гиса. Очень высокая частота сердечных сокращений (> 200 уд/мин) свидетельствует о наличии дополнительного проводящего пути.

Сопутствующие нарушения ритма

ФП может протекать изолированно или в сочетании с другими аритмиями, чаще всего с трепетанием предсердий или предсердными тахикардиями. Трепетание предсердий может развиваться при лечении антиаритмическими препаратами с целью профилактики рецидива ФП. Трепетание предсердий – более организованное нарушение ритма, чем ФП, и характеризуется наличием на ЭКГ «зубьев пилы» (F-волн), отражающих возбуждение предсердий через правильные промежутки времени. F-волны особенно хорошо выражены во II, III и aVF отведениях, причем изоэлектрическая линия между отведениями отсутствует. Без лечения частота сокращений предсердий обычно варьирует от 240 до 320 уд/мин с направленными вниз F-волнами во II, III и aVF отведениях и направленными вверх волнами в отведении V1.

Волна возбуждения в правом предсердии может быть направлена в противоположную сторону, что отражается на ЭКГ наличием положительных F-волн во II, III и aVF отведениях и отрицательных F-волн в отведении V1. Трепетание предсердий обычно встречается в сочетании с АВ блокадой в соотношении 2:1, что выражается частотой желудочковых сокращений 120-160 уд/мин чаще всего – 150 уд/мин. Выделяют несколько разновидностей трепетания предсердий, однако общепризнанной классификации не существует. Трепетание может переходить в фибрилляцию предсердий, а ФП – способствовать развитию трепетания. На ЭКГ может наблюдаться сочетание обоих заболеваний, что отражает изменение электрической активации предсердий.

Другие разновидности предсердных тахикардий –

АВ риэнтри тахикардии и АВ узловые риэнтри тахикардии – также могут вызывать ФП. При других предсердных тахикардиях зубцы Р выявляются четко и разделены изоэлектрической линией в одном или более ЭКГ отведений. Морфология зубца Р может помочь выявлению происхождения тахикардии. Недавно была открыта уникальная разновидность предсердной тахикардии, чаще всего зарождающаяся в легочных венах, при которой наблюдается частота желудочковых сокращений > 250 уд/мин, которая часто переходит в ФП. Электрофизиологические исследования с внутрисердечным картированием (мэпингом) могут помочь в дифференцировании между различными типами предсердных аритмий и выявлении механизмов их развития.

Классификация ФП

Фибрилляция предсердий имеет полиморфную клиническую картину и может встречаться как при наличии органического заболевания миокарда и его проявлений, так и изолированно. Предложены различные классификации этого заболевания. Одна схема основана на ЭКГ-проявлениях, другая – на записи эпикардиальных или внутрисердечных потенциалов или бесконтактного картирования электрической активности предсердий. Предложено также несколько клинических классификаций, но ни одна из них не отражает всех аспектов ФП. Для того чтобы представлять пользу для клинициста, классификация должна быть основана на достаточном количестве характеристик и иметь практическое применение.

Приступ ФП может купироваться самостоятельно или потребовать медицинского вмешательства. Со временем особенности течения заболевания можно охарактеризовать с точки зрения количества пароксизмов, продолжительности, частоты, характера начала и возможных факторов развития, а также эффекта от проводимого лечения, однако в том случае, когда приступ ФП встречается у пациента впервые, все эти характеристики точно определить невозможно. Хотя клиническая картина со временем может меняться, с клинической точки зрения важно охарактеризовать особенности аритмии на данный момент.

Для описания ФП использовались различные термины, такие как «острая», «хроническая», «пароксизмальная», «интермиттирующая», «постоянная», «персистирующая» и «перманентная», однако большое их количество затрудняет проведение сравнительных исследований данного заболевания относительно эффективности терапевтических стратегий. Схема классификации, предложенная в этих рекомендациях, представляет собой плод консенсуса, вызванный общим стремлением к простоте и клиническому единообразию.

Клиницисту следует выделять впервые выявленный эпизод ФП независимо от того, сопровождался он какими-либо клиническими проявлениями или купировался самостоятельно. Следует учитывать, что длительность приступа ФП может быть неопределенной, а предыдущие эпизоды – проходить незамеченными.

Пароксизмальная форма – приступ длится менее 7 дней, в большинстве случаев – менее 24 ч, ритм восстанавливается спонтанно.

Персистирующая форма – длится более 7 дней, спонтанно не купируется.

Постоянная форма – кардиоверсия неэффективна или

не проводилась.

Как пароксизмальная, так и персистирующая форма ФП могут быть рецидивирующими.

Если у пациента было 2 приступа или более, то ФП считается рецидивирующей. Если приступ купируется самостоятельно, то его повторение считается проявлением пароксизмальной формы. Фибрилляция предсердий, которая сохраняется в течение определенного времени, это персистирующая ФП. В этом случае способ купирования аритмии при помощи медикаментозной терапии или электрической кардиоверсии не влияет на название. Персистирующая ФП может быть как первым проявлением аритмии, так и логическим завершением повторных приступов пароксизмальной ФП. Категория персистирующей ФП также включает в себя случаи длительно существующей ФП (например, более 1 года), при которых кардиоверсия оказалась неэффективной или не показана, обычно эта форма переходит в постоянную.

Вышеуказанная терминология относится к эпизодам ФП длительностью > 30 с, не связанным с обратимой причиной. Вторичная ФП, возникающая во время острого инфаркта миокарда, операций на сердце, при перикардите, миокардите, гипертиреозе, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), пневмонии или при другом остром заболевании легких, рассматривается отдельно. Это связано с тем, что при исчезновении причинного фактора существует малая вероятность развития повторного эпизода аритмии. В этой ситуации ФП не является основной проблемой, и одновременное лечение причинного фактора и приступа ФП обычно завершается купированием аритмии без ее рецидива в дальнейшем.

Термин «изолированная ФП» имеет много определений, но в общем применяется к ФП, возникающей у пациентов молодого и среднего возраста (до 60 лет) без клинических или эхокардиографических признаков сердечно-легочного заболевания. Прогноз в отношении тромбоэмболии или смертности у таких больных благоприятный. Однако со временем пациенты из группы изолированной ФП переходят в другую категорию по мере старения или развития сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающихся увеличением левого предсердия (ЛП). Соответственно растет риск развития тромбоэмболии и смертельного исхода. Условно термин «неклапанная ФП» применяется в тех случаях, когда нарушение ритма возникает при отсутствии ревматического порока митрального клапана или протезированного митрального клапана.

Обследование пациента с ФП

Начальное обследование пациента с подозрением на ФП или с ее наличием включает в себя характеристику этого заболевания как пароксизмальной или персистирующей формы, определение его причины и ассоциированных сердечных и внесердечных факторов. Внимательный сбор анамнеза поможет разработать рациональный конкретный план обследования, который будет служить эффективным руководством к лечению. Уже после первой встречи с пациентом можно разработать план обследования и начать лечение. Задержка в лечении может быть обусловлена отсутствием документов, регистрирующих нарушение ритма, и необходимостью дополнительного наблюдения в связи с этим.

Минимальное обследование больных с ФП включает:

1. Анамнез захворювання і дані об'єктивного огляду для виявлення:

- наявності і природи симптомів, пов'язаних з ФП;
- клінічного типу ФП (вперше виявленої, пароксизмальної, персистируючої або постійної);
- початку першого приступу, супроводжуваного симптоматикою, або дати виявлення ФП;
- частоти, тривалості, провокуючих факторів і способів купірування ФП;
- ефективності будь-яких лікарських препаратів, призначених раніше;
- наявності будь-якого органічного захворювання серця або інших оборотних станів (наприклад, гіпертиреоза або вживання алкоголю).

2. Електрокардіографія для виявлення:

- ритма (підтвердження ФП);
- гіпертрофії ЛЖ;
- тривалості зубця Р і морфології волн фібриляції;
- предвозбудження;
- блокади гілок пучка Гіса;
- інфаркту міокарда в минуле;
- інших передсердних аритмій;
- довжини інтервалів RR, QRS і QT в динаміці з метою оцінки дії антиаритмічних препаратів.

3. Ехокардіографія для виявлення:

- захворювань клапанів серця;
- розмірів лівого і правого передсердь;
- розмірів ЛЖ і його функціонування;
- пікового тиску в правому шлуночку (легочної гіпертензії);
- гіпертрофії ЛЖ;
- тромба в лівому передсерді (низкої чутливості);
- захворювання перикарда.

4. Дослідження функції щитовидної залози, нирок і печінки:

- при першому приступі ФП;
- при труднощі контролю шлуночкового ритму.

В якості додаткових методів дослідження можуть знадобитися один або декілька тестів:

1. Тест шестиминутної прогулки:

- для оцінки адекватності контролю ЧСС.

2. Тест толерантності до фізичної навантаження:

- при сумнівній адекватності контролю ЧСС (постійної ФП);
- для індукції ФП, пов'язаної з фізичною навантаженням;
- для виключення наявності ішемії міокарда перед початком лікування препаратами групи ІС.

3. Холтеровське моніторування:

- при сумнівній в визначенні типу ФП;
- для оцінки контролю ритму.

4. Чреспищеводна ехокардіографія:

- для виявлення тромба в лівому передсерді (в ушкодженні лівого передсердя);
- для проведення кардіоверсії.

5. Електрофізіологічне дослідження:

- для в'ясування механізму розвитку тахікардії з широкими комплексами QRS;
- для в'ясування аритмії, передиспологаючої до ФП, наприклад, трепетання передсердь або пароксизмальної надшлуночкової тахікардії;
- для пошуку ділянок абляції або блокади (змінення) АВ проведення.

6. Рентгенографія грудної клітки:

- для оцінки стану легочної паренхіми при підозрі на об'єктивне дослідження;

- для оцінки стану легочного судинного русла при підозрі на об'єктивне дослідження.

Для діагностування ФП необхідно наявність її ознак хоча б в одному відведенні ЕКГ в момент приступу. Цю задачу можна полегшити методом перегляду ЕКГ записів в момент перебування в реанімації, холтеровського моніторування або записів, отриманих по телефону або іншим шляхом. В випадках пароксизмальної форми ФП в установленні діагнозу може допомогти переносний електрокардіограф, який дозволяє отримати повну ЕКГ запису приступу. Якщо приступи трапляються часто, можна застосувати 24-годинне холтеровське моніторування. Якщо епізоди рідкісні, то більшу користь принесе спеціальне пристрій для тимчасової реєстрації ЕКГ, що дозволяє пацієнту в разі розвитку приступу передати необхідні дані на записувальне пристрій. На рентгенограмі грудної клітки можна виявити збільшення камер серця і ознаки серцевої недостатності (СН), однак найбільшу цінність це дослідження представляє для виявлення патології легких і оцінки стану легочних судин. В рутинній оцінці хворих з ФП це дослідження поступає по інформативності ехокардіографії. Двухмерну трансторакальну ехокардіографію слід проводити всім пацієнтам з ФП на початковому дослідженні з метою визначення розмірів ЛП і лівого шлуночка (ЛЖ), товщини стінки і функції ЛЖ, а також для виключення бессимптомного ураження клапанів або захворювання перикарда або гіпертрофічної кардіоміопатії. Оцінка систолічної і діастолічної функції ЛЖ допомагає прийняти рішення про проведення антиаритмічної і антитромботическої терапії. Тромб слід шукати в ЛП і його ушкодженні, однак його рідко можна виявити без чреспищеводної ехокардіографії.

Принципи лікування

Лікування хворих з ФП включає три не взаємовиключаючі задачі: контроль ЧСС, профілактику тромбоемболічних ускладнень і лікування аритмії. Раніше описані стратегії лікування включали стратегії контролю ритму і контролю ЧСС. Під стратегією контролю ЧСС розумівалося контролювання частоти скорочення шлуночків, не предпринімаючи спроб відновлення ритму і його підтримання. Стратегія контролю синусового ритму передбачає відновлення синусового ритму і його утримання. Ця стратегія передбачає також контроль частоти синусового ритму. В залежності від результатів стратегії повинні змінюватися в разі неефективності. Незалежно від вибраної стратегії всім хворим необхідно проводити антитромботическу терапію, направлену на запобігання тромбоемболії.

Фармакологічні і нефармакологічні методи лікування

Фармакологічні препарати і методи абляції вважаються ефективними як для контролю ритму, так і для контролю ЧСС, і в певних умовах хірургічні методи лікування можуть бути переважними. Незалежно від вибраних методів лікування необхідна

антикоагулянтная терапия, которая должна проводиться на основании имеющихся у больного факторов риска развития инсульта независимо от того, какой ритм у пациента – синусовый или ФП. Для больных, у которых выбрана стратегия восстановления синусового ритма, медикаментозная терапия является тактикой первого выбора, абляция левого предсердия – тактикой второго выбора, особенно у лиц с симптоматической ФП. У некоторых пациентов в основном молодого возраста с выраженными симптомами ФП радиочастотная абляция предпочтительнее медикаментозной терапии.

Контроль ритма или контроль ЧСС?

Основания для восстановления и поддержания синусового ритма у пациентов с ФП – уменьшение симптомов, профилактика тромбоэмболий, предотвращение развития кардиомиопатии. Часто считается, что восстановление синусового ритма решает все эти проблемы, однако существует недостаточное количество исследований, доказывающих, что при восстановлении и поддержании синусового ритма эти цели достигаются. Теоретически восстановление и поддержание синусового ритма снижают риск развития тромбоэмболий и соответственно уменьшают потребность в антикоагулянтах, однако препараты для контроля ритма более безопасны, чем антиаритмические средства. В результате проведенных рандомизированных исследований оценки этих стратегий не установлено достоверных отличий в продолжительности жизни, частоте возникновения инсультов и смертности.

Кардиоверсия

Восстановление синусового ритма часто производят при персистирующей ФП в плановом порядке. Однако если аритмия является основным фактором острой СН, гипотензии или ухудшения симптоматики у больных с ИБС, восстановление синусового ритма следует проводить немедленно. При кардиоверсии всегда существует риск тромбоэмболии, который существенно снижается при начале антикоагулянтной терапии до процедуры, повышается – при наличии ФП более 48 часов.

Способы восстановления синусового ритма

Синусовый ритм восстанавливается фармакологически и при помощи электрического разряда. До того, как восстановление ритма при помощи электрического разряда стало обычной процедурой, широко использовались лекарственные средства. Разработка новых препаратов сделала фармакологическую конверсию популярной, хотя и продолжают оставаться некоторые недостатки – риск развития лекарственной желудочковой тахикардии типа «пируэт» или другой жизнеугрожающей аритмии. Фармакологическая кардиоверсия все еще менее эффективна, чем электрическая. Однако для электрической кардиоверсии требуется местная или общая анестезия, а для фармакологической – нет. Риск тромбоэмболии или инсульта одинаково существует как при первом виде кардиоверсии, так и при втором. Рекомендации по антикоагуляции при кардиоверсии также аналогичны для обоих способов и приведены в разделе по профилактике тромбоэмболий.

Фармакологическое восстановление ритма

Лекарственный подход проще, но менее эффективен. В некоторых случаях фармакологическое восстановление ритма (ФВР) может быть выполнено даже в домашних условиях. Наиболее высокий риск – токсичность антиаритмических средств. В этом разделе рассматриваются препараты, которые были применены в течение сравнительно короткого периода времени для восстановления синусового ритма. На качество подобных исследований негативно влияют небольшой размер выборки, отсутствие стандартных критериев включения, разные промежутки времени от начала приема препарата до оценки его эффективности и произвольный выбор дозы. При разработке этих методических указаний основной акцент был сделан на контролируемые плацебо исследования.

Фармакологическая кардиоверсия наиболее эффективна в течение 7 дней после начала приступа ФП. У большинства таких пациентов это первый приступ ФП. У половины больных с недавно развившейся ФП в течение 24-48 часов происходит спонтанная кардиоверсия. Спонтанное восстановление синусового ритма реже происходит у больных с длительностью ФП более 7 дней до начала лечения, а эффективность терапии у пациентов с постоянной формой ФП – значительно ниже.

Некоторые препараты обладают отсроченным началом действия, и поэтому восстановление синусового ритма происходит через несколько дней. В некоторых исследованиях было выявлено, что фармакотерапия укорачивала время восстановления синусового ритма по сравнению с плацебо, не влияя на процент пациентов, у которых синусовый ритм сохранялся более 24 часов. Терапия, направленная на фармакологическую кардиоверсию, может ускорить восстановление синусового ритма у больных с недавно развившейся ФП, однако через 24-48 часов ее преимущество весьма мало, и она намного менее эффективна у больных с персистирующей формой ФП.

Относительная эффективность различных средств зависит от разновидности мерцательной аритмии, однако больные с трепетанием предсердий также были включены во многие исследования антиаритмических препаратов. Доза, способ введения, время начала приема препаратов влияют на эффективность, и эти факторы максимально учитывались при разработке данных рекомендаций. В результатах рандомизированных исследований редко сообщается о других препаратах, которые одновременно принимают пациенты, исходя из предположения о том, что они равномерно распределены среди больных. У нескольких групп исследователей имеется недостаточное количество отчетов, и поэтому не понятно, включены ли в эти исследования одни и те же когорты пациентов или разные. О побочных эффектах препаратов также сообщается с различной степенью скрупулезности, однако сведения о их токсичности учитываются в данных рекомендациях. Возможные взаимодействия между противоаритмическими препаратами и антикоагулянтами (как повышающие, так и снижающие эффективность антикоагулянтов) всегда представляют собой важную клиническую проблему. Важность проблемы еще более увеличивается при подготовке к плановой кардиоверсии.

Таблиця 1. Рекомендації по проведенню фармакологічної кардіоверсії при ФП продовжителністю до 7 суток

| Препараты | Пути введения | Класс рекомендаций | Уровень доказательности |
|---|---------------------|--------------------|-------------------------|
| Препараты с доказанной эффективностью | | | |
| Дофетилид | Внутрь | | A |
| Флекаинид | Внутрь, внутривенно | I | A |
| Пропафенон | Внутрь, внутривенно | I | A |
| Амиодарон | Внутрь, внутривенно | IIa | A |
| Препараты с меньшей эффективностью или недостаточно изученные | | | |
| Дизопирамид | Внутривенно | IIb | B |
| Прокаинамид | Внутривенно | IIb | B |
| Хинидин | Внутрь | IIb | B |
| Не должны применяться | | | |
| Дигоксин | Внутрь, внутривенно | III | A |
| Соталол | Внутрь, внутривенно | III | A |

Таблиця 2. Рекомендації по проведенню фармакологічної кардіоверсії при ФП продовжителністю більше 7 суток

| Препараты | Пути введения | Класс рекомендаций | Уровень доказательности |
|---|---------------------|--------------------|-------------------------|
| Препараты с доказанной эффективностью | | | |
| Дофетилид | Внутрь | I | A |
| Амиодарон | Внутрь, внутривенно | IIa | A |
| Ибутилид | внутривенно | IIa | A |
| Препараты с меньшей эффективностью или недостаточно изученные | | | |
| Дизопирамид | Внутривенно | IIb | B |
| Флекаинид | Внутрь | IIb | B |
| Прокаинамид | Внутрь, внутривенно | IIb | C |
| Пропафенон | Внутрь, внутривенно | IIb | B |
| Хинидин | Внутрь | IIb | B |
| Не должны применяться | | | |
| Дигоксин | Внутрь, внутривенно | III | B |
| Соталол | Внутрь, внутривенно | III | B |

Дополнительное назначение антиаритмического препарата для повышения вероятности восстановления и поддержания синусового ритма может усилить или ослабить антикоагулянтное действие препаратов и повысить риск кровотечения или тромбоэмболических осложнений.

Рекомендации по применению фармакологических препаратов для восстановления синусового ритма при ФП представлены в таблицах 1-3. Алгоритмы фармакологического лечения ФП – в схемах 1-4. Все препараты, приведены ниже, разрешены к применению в США и странах Европы, однако не все они рекомендованы для лечения ФП. В каждой категории средства перечислены по алфавиту.

Электрическая кардиоверсия

Кардиоверсия постоянным током представляет собой нанесение электрического разряда, синхронизированного с внутренней активностью сердца, обычно с зубцом R на ЭКГ. Эта методика не допускает нанесения разряда во время уязвимой фазы сердечного цикла – 60-80 мс до

и 20-30 мс после вершины зубца T. Электрическая кардиоверсия используется для нормализации всех патологических сердечных ритмов, кроме фибрилляции желудочков. Под термином «дефибриляция» подразумевается асинхронный разряд, который применяют лишь для лечения фибрилляции желудочков, но не ФП.

Успех кардиоверсии ФП зависит от характера основного заболевания сердца и плотности тока, приложенного к миокарду предсердий. Последнее, в свою очередь, зависит от напряжения на конденсаторе дефибрилятора, выходного сигнала, размера и положения электродов и трансторакального сопротивления (импеданса). Плотность тока снижается по мере увеличения сопротивления в области данной конкретной поверхности электрода. Импеданс зависит от размера и материала, из которого изготовлены электроды, контактного слоя между электродами и кожей, расстояния между электродами, размера туловища, фазы дыхательного цикла, количества произведенных разрядов и интервала между ними. Надлежащий учет каждой из этих переменных важен для достижения успеха кардиоверсии.

Электрическое сопротивление между электродами и кожей можно свести к минимуму путем использования пропианых раствором электролитов подушечек. Легочная ткань, располагающаяся между электродами и сердцем, снижает проведение тока, поэтому разряды, нанесенные во время выдоха и при сжатии грудной клетки, действуют на сердце сильнее. Электроды большого размера приводят к уменьшению сопротивления, однако если они очень большие, плотность тока через миокард становится недостаточной для восстановления синусового ритма, в то время как электроды небольшого размера могут вызывать слишком большую плотность потока и повреждать миокард.

Независимыми прогностическими факторами успешной кардиоверсии являются прямолинейные двухфазные разряды, сопротивление грудной клетки и длительность ФП. В своем первом описании кардиоверсии Лаун (Lown) и сотр. отметили, что передне-задняя конфигурация электрода лучше, чем его передне-переднее расположение, однако другие исследователи с этим не согласны. Передне-заднее расположение электродов позволяет току достаточной мощности достичь достаточной для дефибриляции массы миокарда предсердий, когда имеются патологические изменения обоих предсердий (как например у больных с дефектом межпредсердной перегородки или кардиомиопатиями), поскольку образующееся силовое поле захватывает часть стенки правого предсердия. Недостатком такой конфигурации является сравнительно большое расстояние между электродами и наличие легочной ткани между передним электродом и сердцем, особенно у больных с эмфиземой. Помещение переднего электрода слева от грудины уменьшает расстояние между электродами и количество промежуточной легочной ткани. Превосходство одной конфигурации над другой точно не установлено, однако известно, что электроды следует помещать прямо на стенку грудной клетки, а не на ткань молочной железы.

Другие варианты расположения электродов приводят к уменьшению эффективного потока через основные части сердца, поэтому их применение не приветствуется. В рандомизированном контролируемом исследовании у 301 пациента, которым предстояла плановая наружная кардиоверсия, была исследована эффективность передне-латерального (верхушка желудочка и правая подключичная область) и передне-заднего (грудина и левая лопаточная область) распо-

ложения электродов. Общий положительный результат чаще наблюдался при передне-заднем расположении (87%), чем при передне-латеральном (76%), а потребности в энергии были ниже при передне-заднем. В связи с тем, что оптимальная конфигурация для каждого конкретного больного неизвестна, при отсутствии эффекта врач должен подумать об изменении расположения электродов.

Частота положительных результатов электрической кардиоверсии варьируется в пределах 70-90%. Эти различия частично можно объяснить разными характеристиками пациентов, а также различными толкованиями понятия «положительный результат». Промежуток времени, в течение которого оценивается кардиоверсия, может варьировать от периода непосредственно после кардиоверсии до нескольких дней. Если ФП имеется у пациента уже более года, то шансы на восстановление и поддержание синусового ритма путем кардиоверсии уменьшаются.

С течением времени доля ревматического поражения сердца среди этиологических факторов ФП уменьшилась, а средний возраст популяции больных с ФП увеличился, в то время как заболеваемость изолированной ФП остается неизменной. Эти факторы затрудняют сравнение недавно полученных и более ранних данных относительно исхода кардиоверсии. В крупном последовательном наблюдении с участием группы пациентов с планируемой кардиоверсией 24% из них были отнесены к группе больных с ИБС, 24% – к пациентам с ревматическим поражением клапанов, 15% имели изолированную ФП, 11% – артериальную гипертензию, 10% – кардиомиопатию, 8% – неревматические поражения клапанов и 2% проходили лечение по поводу гипертиреоза. У 70% пациентов в течение 24 часов после кардиоверсии сохранялся синусовый ритм. Множественный анализ показал, что короткая продолжительность ФП, наличие трепетания предсердий и молодой возраст являются

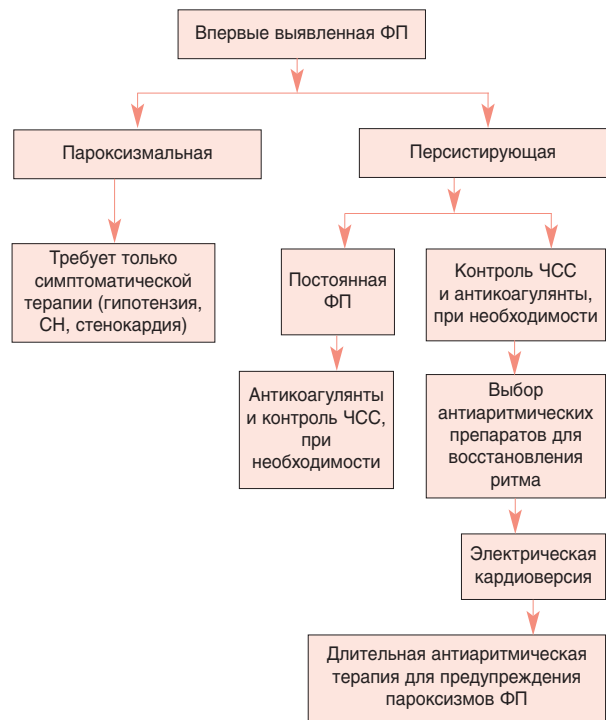


Схема 1. Алгоритм медикаментозного лечения пациентов с впервые выявленным пароксизмом фибрилляции предсердий

независимыми прогностическими факторами успешной кардиоверсии, в то время как увеличение ЛП, органическое заболевание сердца и кардиомегалия были прогностическими факторами неудачной кардиоверсии. Разработана схема, отражающая вероятность успеха для облегчения принятия решения и улучшения экономической эффективности путем отказа от кардиоверсии у пациентов с небольшой вероятностью сохранения синусового ритма.

Таблица 3. Рекомендованные дозы препаратов с доказанной эффективностью для фармакологической кардиоверсии при фибрилляции предсердий

| Препараты | Пути введения | Дозы | Побочные эффекты | |
|-------------|---------------------|--|--|---|
| Амиодарон | Внутрь | В стационаре: 1,2-1,8 г/сут в несколько приемов до общей дозы 10 г, затем поддерживающая доза 200-400 мг/сут или 30 мг/кг веса однократно в день Амбулаторно: 600-800 мг/сут в несколько приемов до общей дозы 10 г, затем поддерживающая доза 200-400 мг/сут | Гипотензия, брадикардия, удлинение QT, тахикардия типа «пируэт» (редко), диспепсические явления, запор, флебит (при внутривенном введении) | |
| | Внутривенно, внутрь | 5-7 мг/кг веса в течение 30-60 мин, затем 1,2-1,8 г/сут медленно внутривенно или в несколько приемов внутрь до 10 г, затем поддерживающая доза 200-400 мг/сут | | |
| Дофетилид | Внутрь | Клиренс креатинина > 60 | Удлинение QT, тахикардия типа «пируэт»; требуется коррекция дозы в зависимости от функции почек, массы тела и возраста | |
| | | 40-60 | | 500 |
| | | 20-40 | | 250 |
| | | < 20 | | 125 противопоказан |
| Ибутилид | Внутривенно | 1 мг в течение 10 минут; при необходимости повторить введение 1 мг | Удлинение QT, тахикардия типа «пируэт» | |
| Пропафенон | Внутрь, внутривенно | 600 мг 1,5-2,0 мг/кг веса в течение 10-20 мин*** | Гипотензия, трепетание предсердий с частым проведением на желудочки | |
| | Флекаинид | Внутрь, внутривенно | | 200-300 мг 1,5-3,0 мг/кг веса в течение 10-20 мин*** |
| Хинидин**** | Внутрь | 0,75-1,5 г в несколько приемов в течение 6-12 ч, обычно в сочетании с препаратом, снижающим ЧСС | Удлинение QT, тахикардия типа «пируэт», диспепсические явления, гипотензия | |

** – дозировки, приведенные в таблице, могут отличаться от рекомендованных производителями.

*** – существует недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать какой-либо режим введения нагрузочной дозы препарата у пациентов с ИБС или нарушением функции ЛЖ, поэтому эти средства у таких пациентов следует использовать с осторожностью или вообще не использовать.

**** – использование нагрузочной дозы хинидина для восстановления синусового ритма рекомендуется не всеми, существуют более безопасные методы с применением препаратов, перечисленных в этой таблице. Хинидин следует применять с осторожностью.



Схема 2. Медикаментозная терапия у пациентов с частыми пароксизмами фибрилляции предсердий

Имеются данные, что через 3 дня после проведения первичной кардиоверсии у 100 пациентов частота ее успешности составила 86%. При вторичной кардиоверсии на фоне терапии хинидином или дизопирамидом после неудачной попытки восстановления ритма эта цифра возросла до 94%. Синусовый ритм сохранялся лишь у 23% пациентов через 1 год наблюдения и у 16% – через 2. У больных со срывом ритма повторная кардиоверсия на фоне антиаритмической терапии привела к восстановлению и поддержанию синусового ритма у 40 и 33% пациентов в течение 1 и 2 лет наблюдения соответственно. У больных с повторным срывом ритма третья кардиоверсия привела к восстановлению и поддержанию синусового ритма в 54% случаев в течение 1 года наблюдения и в 41% – 2 лет. Таким образом, синусовый ритм может быть восстановлен путем кардиоверсии постоянным током у значительной части больных с ФП, однако при этом наблюдается высокая частота рецидивов, которую можно значительно снизить в результате проведения антиаритмической терапии. Перечень антиаритмических препаратов и их эффективность

приведены в таблице 4. Для больных с неудачной попыткой кардиоверсии в качестве дополнительных методов можно использовать изменение положения электродов, одновременное назначение ибутилида внутривенно и повышение мощности разряда путем использования двух дефибрилляторов. Ожидается, что использование кардиоверсии с двухфазной кривой уменьшит необходимость дополнительных мер.

Лечение всеми вышеперечисленными препаратами, кроме бета-блокаторов и амиодарона, следует начинать в стационаре. Следовательно, необходимо установить терапевтические концентрации препаратов в плазме крови во время кардиоверсии и в течение нескольких недель после нее для увеличения шансов на успех. После восстановления синусового ритма у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT, следует наблюдать в стационаре в течение 24-48 часов для оценки влияния замедления ЧСС на гемодинамику и принятия немедленных адекватных мер в случае развития тахикардии типа «пируэт».

Предварительная антиаритмическая терапия может быть начата уже амбулаторно или в стационаре непосредственно перед электрической кардиоверсией. Первичные цели – повышение вероятности восстановления синусового ритма (например путем снижения порога кардиоверсии) и профилактика рецидива ФП. Среди рисков предварительной терапии можно назвать возможность парадоксального увеличения порога дефибрилляции, как наблюдалось при приеме флекаинида, ускоренный желудочковый ритм во время насыщения препаратами групп IA и IC при отсутствии средства, блокирующего АВ проведение, и желудочковые проаритмии. Стационарное лечение с использованием пропафенона внутрь, начатое за 2 дня до электрической кардиоверсии, не влияло ни на средний порог дефибрилляции, ни на частоту восстановления синусового ритма, по сравнению с плацебо (84 и 82% соответственно). Однако данный препарат полностью подавлял немедленные рецидивы в течение 10 минут, поэтому у 84% пациентов (против 65%) в конце процедуры наблюдалось восстановление синусового ритма, и у 74% больных (против 53%) синусовый ритм сохранялся через 2 дня после кардиоверсии.

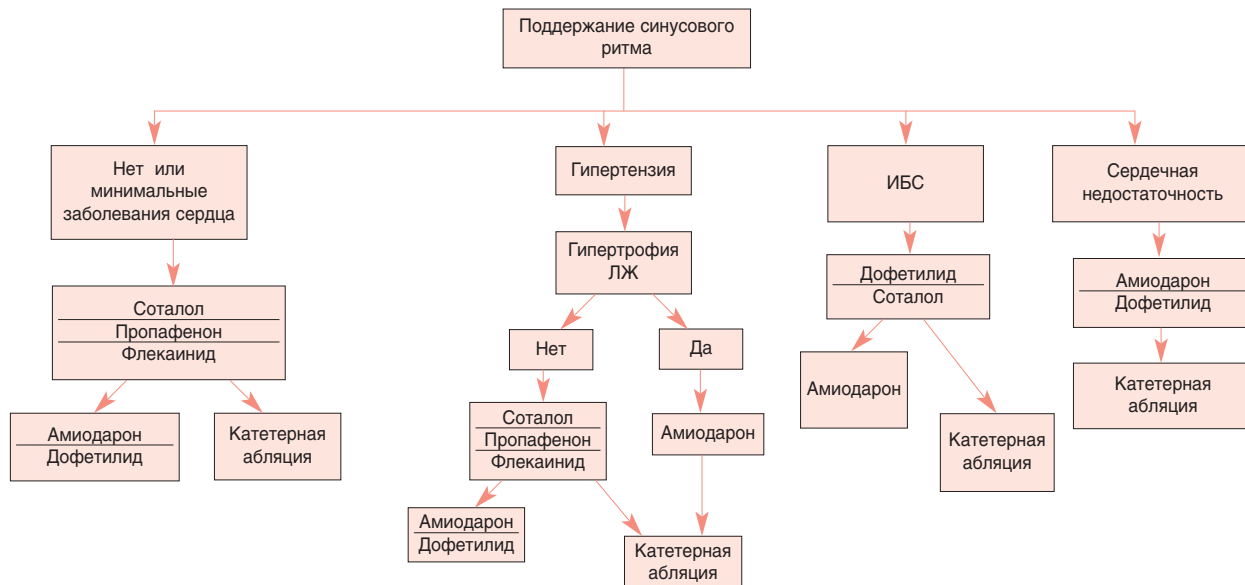


Схема 3. Антиаритмическая терапия для поддержания синусового ритма у больных с рецидивами пароксизмальной или персистирующей фибрилляцией предсердий

Таблиця 4. Фармакологіческая терапия до проведения кардиоверсии (КВ) у больных с персистирующей ФП: эффективность различных антиаритмических препаратов при проведении кардиоверсии

| Эффективность | Повышение эффективности КВ и предупреждение рецидивов | Подавление ранних рецидивов | Рекомендованные классы | Уровень доказательности |
|--------------------------|---|--|------------------------|-------------------------|
| Известная | Амиодарон Флекаинид Ибутилид Пропафенон Хинидин Соталол | Все препараты в рекомендациях класса I (исключая ибутилид) плюс бета-блокаторы | I | B |
| Сомнительная/неизвестная | Бета-блокаторы Дилтиазем Дизопирамид Дофетилид Прокаинамид Верапамил | Дилтиазем Дофетилид Верапамил | IIb | C |

Пропафенон в сочетании с верапамилом предотвращал немедленные рецидивы ФП после кардиоверсии, и профилактика подострых рецидивов также улучшалась при комплексной терапии этими средствами в течение 3 дней до и 3 дней после кардиоверсии. В исследовании, в котором приняли участие 100 пациентов, случайным образом выбранных для электрической кардиоверсии с или без предварительного лечения ибутилидом (III группа), восстановление синусового ритма наблюдалось у всех 50 больных, принимавших ибутилид, и лишь у 36 из 50 лиц, не принимавших препарат. У 14 пациентов с безуспешной кардиоверсией вначале синусовый ритм был восстановлен впоследствии при повторении кардиоверсии после лечения ибутилидом. Предварительное лечение амиодароном также эффективно у больных с неудачной первой попыткой электрической кардиоверсии. Стандартная терапия дофетилидом включает в себя предварительное лечение, которое может привести к восстановлению синусового ритма и без электрошока, и может снизить порог дефибриляции, однако неизвестно, усиливает ли препарат восстановление синусового ритма после электрошока и снижает ли количество немедленных рецидивов. Дополнительное применение магния не повышает вероятность восстановления синусового ритма.

Предварительная антиаритмическая терапия наиболее подходит пациентам, у которых уже были неудачные попытки электрической кардиоверсии и тем, у кого развились немедленные или подострые рецидивы ФП. У больных с поздними рецидивами и у пациентов, впервые подвергающиеся электрической кардиоверсии по поводу персистирующей ФП, предварительное лечение необязательно.

Рекомендации по фармакологической кардиоверсии ФП

1. Применение флекаинида, дофетилида, пропафенона или ибутилида рекомендуется для фармакологической кардиоверсии ФП (класс I, уровень доказательности A).
2. Применение амиодарона является средством выбора для фармакологической кардиоверсии ФП (класс IIa, уровень доказательности A).
3. Применение разовой дозы пропафенона или флекаинида для купирования персистирующей ФП в амбулаторных условиях необходимо начинать с предварительного лечения в стационарных условиях для подтверждения его безопасности и отбора больных без дисфункции синусового и AV узлов, блокад ножек пучка Гиса, удлинённого интервала QT, синдрома Brugada или структурных заболеваний сердца (класс IIa, уровень доказательности C).
4. Применение амиодарона может быть предпочтительным в амбулаторных условиях при пароксизмальной или персистирующей ФП, когда быстрое восстановление синусового ритма не является необходимым (класс IIa, уровень доказательности C).
5. Применение хинидина или прокаинамида может рассматриваться для фармакологической кардиоверсии ФП, но эффективность этих препаратов не установлена (класс IIb, уровень доказательности C).
6. Дигоксин и соталол не рекомендуются для проведения фармакологической кардиоверсии из-за побочных эффектов (класс III, уровень доказательности A).
7. Хинидин, прокаинамид, дизопирамид и дофетилид нельзя назначать в амбулаторных условиях для восстановления синусового ритма (класс III, уровень доказательности C).

Продолжение читайте в следующем номере.

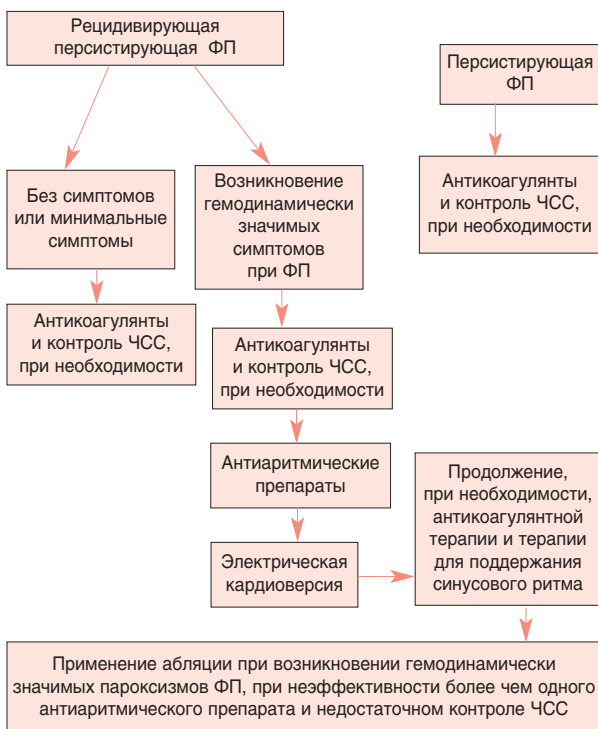


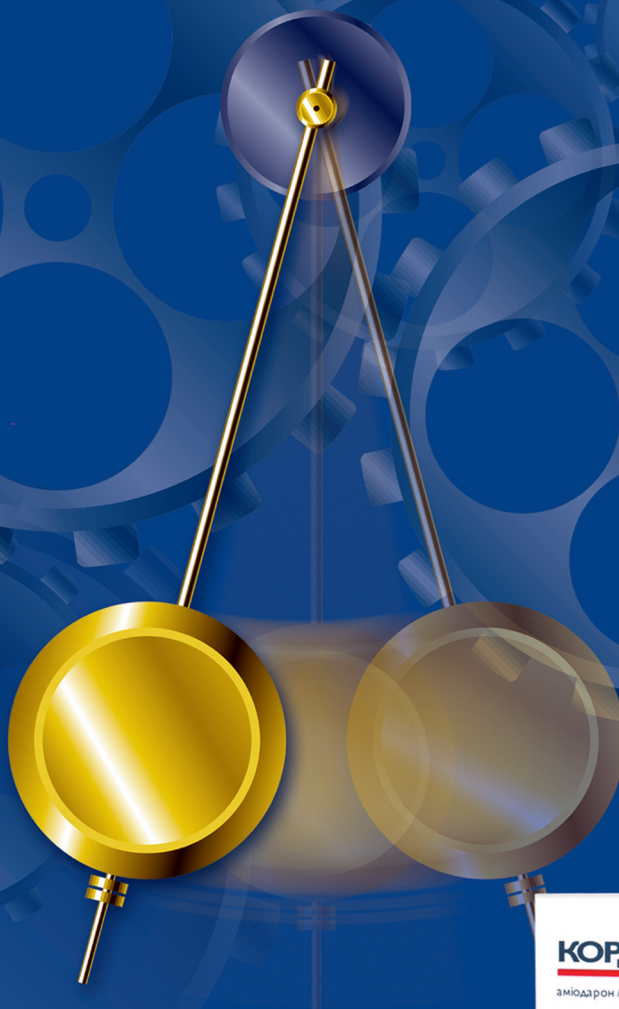
Схема 4. Фармакологическое лечение больных с пароксизмами персистирующей и постоянной формой фибрилляции предсердий

Кордарон®



амиодарон

Для ритма жизни



Оригинальный
амиодарон



Сделано во Франции

UA.AMD.06.01.01

Р. с. №П. 11.00/02482 от 09.09.2005,
№УА/3683/01/01 от 09.09.2005,
№П.05.03/06832 от 27.05.2003

Представительство "Санофи-Синтелабо Групп" в Украине и Молдове
04050, г. Киев, ул. Пимоненко, 13, офис 7С/51, тел.: (044) 490 6838, факс: (044) 490 6839


Группа
sanofi aventis

Главное - здоровье



А.В. Фоякин, д.м.н., Научно-исследовательский институт неврологии РАМН, г. Москва

Комментарии к Руководству АНА/АSА по профилактике инсульта у пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой

В феврале 2006 года в журнале «Stroke» («Инсульт»), издаваемом Американской ассоциацией сердца, было опубликовано Руководство по вторичной профилактике инсульта у пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой, знаменующее собой важный этап познания многообразия острых нарушений мозгового кровообращения. Руководство представляет собой фундаментальный 40-страничный труд, содержащий исчерпывающий анализ накопленных к настоящему времени данных доказательной медицины. Всесторонние рекомендации, базирующиеся на 466 первоисточниках, воссоздают не только хорошо известные и часто встречающиеся клинические ситуации, но и редкие, спорные и малоизученные обстоятельства. Дизайн издания максимально доступен восприятию огромного по объему материала, хорошо структурирован, в каждом разделе содержит конкретные советы, дополнительно сведенные в таблицы. Каждая рекомендация аргументируется результатами законченных и опубликованных исследований и сопровождается отметкой о классе и уровне доказательной базы.

Некоторым врачам Руководство может показаться инструментом, ущемляющим собственный опыт, знания и профессиональное искусство. Можно услышать высказывания о том, что доказательные данные основываются на результатах лечения некоего усредненного пациента в искусственно созданной когорте, тогда как врач в своей практике стремится обеспечить индивидуальный терапевтический подход и лечить больного, а не болезнь, ссылаясь при этом на слова С.П. Боткина. Здесь следует отметить, что лучшие традиции отечественной врачебной школы не противоречили принципам доказательной медицины. Еще в 1887 г. С.П. Боткин писал, что «...для того, чтобы судить о действительности какого-нибудь средства, нужно иметь два ряда совершенно одинаковых случаев, причем в одном оно дается, а в другом нет. Только при такой постановке дела можно будет заметить эффект лечения...». Излюбленное выражение «Лечить не болезнь, а больного» в тексте С.П. Боткина звучит, скорее, как сожаление, вынужденная необходимость, нежели принцип: «...Не считая доказанным, таким образом, существование не только средств, купирующих крупозную пневмонию, но даже таких, которые бы уменьшали ее продолжительность и понижали процент смертности, мы, конечно, не можем

сидеть сложа руки у постели больного; мы все-таки лечим, но не пневмонию, а ее симптомы, не болезнь, а больного». Несколько позже В.В. Вересаев в «Заметках врача», ничего не зная о концепции доказательной медицины, очень точно сформулировал одно из основных положений: «Мы еще очень мало знаем человеческий организм и управляющие им законы. Применяя новое средство, врач может заранее лишь с большею или меньшею вероятностью предвидеть, как это средство будет действовать, может быть, оно окажется полезным..., но если оно и ничего не принесет, кроме вреда, то все же дивиться будет нечему: игра идет втемную, и нужно быть готовым на все неожиданности». Сегодня у нас есть повод быть более оптимистичными, хотя мы не считаем каждое положение Руководства непререкаемой догмой. Конечно, сомнения могут оставаться, являясь неотъемлемой частью нашего мышления, тем более что многие положения (а в этом мы убедимся ниже) содержат в себе объективные противоречия. Но все же доказательную основу следует считать единственно приемлемой формой медицинской практики, выступающей в качестве генерального ориентира, не исключающего возможность реализации собственного профессионального опыта и знаний.

Переходя, собственно, к комментарию, необходимо отметить, что Руководство не случайно ориентировано на профилактику только ишемических церебральных событий. Подобный подход призван доказать, что именно инфаркты мозга и транзиторные ишемические атаки (ТИА) составляют большинство среди причин острых нарушений мозгового кровообращения и являются важной медико-социальной проблемой мирового масштаба.

Определение ТИА и подтипов ишемического инсульта

Существенным моментом является предлагаемое новое определение ТИА как короткого эпизода очаговой церебральной симптоматики длительностью менее часа, а не привычных 24 часов. Обусловлено это тем, что временные различия между инсультом и ТИА не являются самыми важными для прогноза и профилактической терапии. К тому же у многих пациентов с длительностью симптомов более часа, но менее 24 часов имеет место инфаркт мозга, идентифицированный методами нейровизуализации. Поэтому новая трактовка позволит нивелировать разногласия в постановке диагноза,

возникающие в данной ситуации. Однако необходимо отметить, что последняя дефиниция ТИА предназначена исключительно для клинических испытаний, так как в рутинной практике такой подход значительно уменьшает вероятность очной врачебной оценки быстротечного церебрального синдрома, когда неврологическая симптоматика просто не успеет «дождаться» медицинского осмотра. Диагноз ТИА в таких случаях будет основан на субъективных ощущениях, которые не всегда соответствуют истинной картине произошедшего. При этом возможна гипердиагностика ТИА и, как следствие, увеличение числа необоснованных госпитализаций.

Артериальная гипертензия

Существенное место в Руководстве отводится контролю факторов риска, основным из которых является артериальная гипертензия (АГ). Важность этой позиции объясняется широкой распространенностью АГ среди пациентов, перенесших инсульт: по различным данным, число таких больных достигает 80-88%. На этом разделе необходимо остановиться более подробно и отметить наличие как подлинно новаторских рекомендаций, так и ряда неоднозначных положений.

Важной представляется позиция, где гипотензивная терапия после окончания острейшего периода инсульта рекомендуется всем пациентам вне зависимости от наличия АГ в анамнезе, что позволяет отнести лечение антигипертензивными препаратами в разряд универсального способа профилактики повторных нарушений мозгового кровообращения. К такому выводу авторы пришли, основываясь на результатах метаанализа, включавшего 7 рандомизированных контролируемых плацебо клинических исследований по влиянию снижения артериального давления (АД) на вторичную профилактику инсульта. Установлено, что польза от гипотензивной терапии в отношении снижения риска повторного инсульта и всех сосудистых осложнений достоверно обнаруживается только в когорте пациентов, сформированной вне зависимости от наличия АГ в анамнезе. К этим исследованиям относятся Dutch TIA (1993), PATS (1995), HOPE (2000) и Progress (2001). В скобках указаны даты уже опубликованных отчетов, а планирование проведения испытаний относится к более раннему сроку. Здесь необходимо вспомнить, что до середины 80-х годов категорию пациентов с нормальным АД формально не выделяли и АГ диагностировали при более высоких значениях АД, как принято на сегодняшний день. Так, в исследовании Dutch TIA критерием диагностики АГ служил уровень АД 160/90 мм рт. ст. В испытании Progress подобный принцип определения АГ специально обговаривался с учетом того, что пациентов включали на фоне ранее рекомендованной гипотензивной терапии. Средние значения АД в исследовании HOPE в подгруппе пациентов с цереброваскулярной патологией составили 151/79 мм рт. ст. И только в испытании PATS диагностика АГ соответствовала современным принципам, но при этом нормальное АД (ниже 140/90 мм рт. ст.) регистрировали только у 16% больных, среди которых не проводили субанализа.

Поэтому вышеописанная рекомендация назначения антигипертензивных препаратов вне зависимости от наличия АГ не имеет столь убедительной доказательной базы данных, как пытаются представить эксперты, поскольку лица с нормальными значениями АД, если и не были включены в исследования, то отдельно не подвергались анализу. Мы располагаем лишь результатами субанализа Progress, в котором подтверждена польза от снижения АД на 7% у лиц с высоким нормальным АД. Но около 10% пациентов, перенесших инсульт, – это фактически «нормотоники», и целесообразность гипотензивной терапии у них представляется сомнительной. Тем более, эксперты Руководства информируют, что абсолютные целевые уровни АД и его снижение не установлены и должны быть индивидуализированы.

Далее указывается, что успех терапии был связан со средним снижением АД около 10/5 мм рт. ст. При этом согласно рекомендации ОНК-7 (США 2003) за нормальный уровень АД принимаются значения менее 120/80 мм рт. ст. Во-первых, предлагаемое снижение АД является в большей степени отражением результатов метаанализа, нежели конкретной рекомендацией. Действительно сложно себе представить, что редукция АД на обозначенную величину будет одинаково полезна для лиц, страдающих АГ III степени и высоким нормальным АД. Вероятно, следует вести речь об относительном снижении АД и выражать эту величину в процентах, но доказательная база, посвященная этой проблеме, к сожалению, отсутствует. Во-вторых, упомянутая дефиниция нормального АД является результатом метаанализа 61 проспективного исследования, охватывающего около миллиона взрослых лиц в популяции, и отражает смертность от инсульта в зависимости от уровней систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД. При этом минимальный риск обнаруживался на уровне АД 115/75 мм рт. ст. и ниже, но эти результаты относятся к первичной профилактике инсульта и воспроизводят популяционные взаимоотношения, а не результаты антигипертензивной терапии, и поэтому не могут быть позиционированы на больных с цереброваскулярной патологией. Тем более, ни в одном испытании в рамках первичной профилактики инсульта больным не снижали АД до столь «нормального» уровня. Необходимо напомнить, что в исследовании HOT (1998) у пациентов, страдающих АГ II-III степени, без цереброваскулярной патологии риск инсульта был наименьшим при САД 142,2 мм рт. ст. и ДАД ниже 80 мм рт. ст. Что же остается говорить о больных, перенесших инсульт?

Нерешенным остается вопрос о предпочтительности определенного класса антигипертензивных препаратов у пациентов после ишемического инсульта. Имеющиеся данные свидетельствуют в пользу диуретиков и их комбинации с ингибиторами АПФ. По существу – это отражение результатов трех успешно закончившихся испытаний с контрольной группой (Carter В.А., 1970; PATS и Progress). Но с полной уверенностью говорить о преимуществе одного антигипертензивного препарата перед другим можно только после их сравнительного проспективного исследования при статистической схожести пациентов в обеих группах и одинаковой степени

редукции АД на протяжении всего контролируемого периода лечения. Уместно сказать, что в сравнительных исследованиях, посвященных первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у лиц с АГ, условие одинакового снижения АД в группах было соблюдено только в испытании LIFE (2002), в ходе которого было обнаружено дополнительное преимущество лозартана перед атенололом при оценке риска инсульта. База доказательных данных сравнительного применения двух гипотензивных препаратов в рамках вторичной профилактики инсульта насчитывает пока только одно исследование MOSES (2005), в результате которого при соблюдении всех требований протокола установлено, что эпросартан превосходил нитрендипин в отношении снижения риска повторных церебральных осложнений. Раздельная регистрация ТИА, ишемических и геморрагических инсультов продемонстрировала преимущество эпросартана именно за счет предупреждения ишемических событий. Данный факт еще раз свидетельствует о том, что церебральные геморрагические осложнения — это, прежде всего, состояния, зависящие от повышенного АД, а патогенез ишемического поражения мозга гораздо разнообразнее. При этом позитивная эффективность антигипертензивных препаратов обусловлена не только гипотензивным действием.

Однако результаты MOSES не были включены в Руководство. Мы можем предположить, что у экспертов не было времени дать оценку этому событию, потому что Руководство вышло в свет всего через 6 месяцев после публикации отчета рабочей группы MOSES (хотя пресс-релиз с основными результатами был озвучен в 2004 году). Не хочется думать, что причиной «замалчивания» результатов послужило отсутствие в исследовании контрольной группы, так как рекомендации по антигипертензивной терапии базировались только на контролируемых плацебо исследованиях. Как бы то ни было, по нашему мнению, время испытания антигипертензивных препаратов с формированием контрольной группы ушло в прошлое. Многочисленные сравнительные исследования антигипертензивных препаратов (ALLHAT, LIFE, VALUE, ASCOT-BPLA и т. д.), где конечными точками выступали в том числе и случаи первого инсульта, были призваны ответить на вопрос, чем предпочтительнее лечить больного, а не что лучше делать: лечить или не лечить? Результаты данных исследований, хотя и не предполагали наличие контрольной группы, получили ранг высшего уровня доказательности и положены в основу мировых рекомендаций по лечению повышенного АД. Такой подход должен стать этической нормой последующих испытаний и среди больных с цереброваскулярной патологией, так как польза от редукции повышенного АД (пусть даже и в рамках высокого нормального уровня) аргументирована уже не только в отношении первичной, но и вторичной профилактики инсульта.

Заканчивая комментарий к рекомендациям по антигипертензивной терапии, следует отметить, насколько недостаточна доказательная база, чтобы уверенно ориентироваться во многочисленных клинических ситуациях, с которыми приходится встречаться практикующему врачу. Дефицит наших знаний отражен в своеобразном

резюме, где указывается, что «выбор специфических препаратов и вида терапии должен быть индивидуализирован с учетом... сопутствующей патологии пациента, например, окклюзирующее заболевание экстракраниальных артерий, почечная недостаточность, заболевания сердца, сахарный диабет (класс IIb, уровень доказательности C)». Так что остается только надеяться, что проспективные контролируемые исследования, посвященные антигипертензивной терапии и профилактике повторного инсульта, — дело недалекого будущего.

Сахарный диабет

Информацию, заключенную в этом разделе, можно условно представить в виде нескольких смысловых частей. Вначале приводятся результаты эпидемиологических наблюдений, свидетельствующих о повышении риска повторного инсульта при наличии сахарного диабета (СД). Так, в одном из популяционных американских исследований сахарный диабет наряду с возрастом оказался единственным достоверным независимым предиктором повторного инсульта. Далее достаточно подробно анализируются исследования, включавшие контроль гипергликемии, АГ, дислипидемии и микроальбуминурии, предоставившие веские доказательства эффективности соответствующей терапии в отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом. Правда, все это сопровождается ремаркой, что большинство доступных данных по профилактике инсульта у пациентов с СД посвящены, скорее, первичной, чем вторичной профилактике. Мы от себя добавим, что «не скорее», а исключительно первичной профилактике. Конкретные данные о влиянии гликемического контроля во вторичной профилактике инсульта у больных инсулиновой резистентностью ограничены. Да, конечно же, нормализация глюкозы крови способна приводить к снижению микроваскулярных осложнений (нефропатии, ретинопатии, диабетической полинейропатии), но в отношении повторных инсультов такая терапия дала лишь позитивные тенденции и не более. Отсутствуют также сведения о специфике антигипертензивного и гиполипидемического воздействия в рамках вторичной профилактики инсульта при СД. Поэтому рекомендации в этой связи выглядят более чем скромно: «При ишемическом инсульте или ТИА пациентам с диабетом рекомендован контроль глюкозы для уменьшения... возможно, макроваскулярных осложнений (класс IIb, уровень доказательности B)». Невзирая на столь неуверенные рекомендации, польза от гипогликемической терапии у рассматриваемой категории больных должна приниматься априори и ее сложно оспаривать. Такое лечение если и не уменьшит риск повторных мозговых событий, то наиболее вероятно окажется позитивным в отношении других конечных точек (коронарных событий и нефропатии) и микроваскулярных осложнений. Критерием эффективности лечения сахарного диабета у больных с ишемическим инсультом и ТИА следует считать целевой уровень гликолизированного гемоглобина, не превышающий 7% (класс IIa, уровень доказательности B).

Липиды

В отличие от заболеваний сердца гиперхолестеринемия не является четко установленным фактором риска инсульта, что отражает принципиальные различия между патогенезом коронарной и цереброваскулярной патологии. Ишемическая болезнь сердца представляет собой монофакторное заболевание, обусловленное коронарным атеросклерозом, тогда как ишемический инсульт гетерогенен. При этом большинство подтипов ишемического инсульта, такие как кардиоэмболический, лакунарный, гемодинамический, напрямую не связаны с атеросклеротическим поражением сердечно-сосудистой системы. Эту связь можно проследить только при атеротромботическом инсульте, обусловленного в основном стенозом сонных артерий. Доля данного подтипа в спектре всех причин инсульта составляет в разных возрастных группах от 20 до 30%. Поэтому снижение риска повторного инсульта и ТИА при лечении гиполипидемическими препаратами теоретически можно ожидать в первую очередь при инсульте, ассоциированном с каротидным атеросклерозом. Однако на момент опубликования Руководства убедительные данные эффективности гиполипидемической терапии для профилактики повторных инсультов и ТИА отсутствовали, хотя исследования в этой области проводились. Одно из самых крупных испытаний (HPS) было посвящено влиянию симвастатина при коронарной патологии на основные конечные точки, включая мозговые осложнения. В целом, было отмечено снижение относительного риска инсульта на 25%. В то же время у пациентов с цереброваскулярной патологией добавление статинов не привело к существенному снижению риска повторных мозговых событий. Расхождение результатов может быть вполне объяснимо опять же с точки зрения гетерогенности инсульта. В исследовании HPS были включены больные с коронарной патологией, которая часто сочетается с каротидным атеросклерозом. Известно, что позитивное влияние статинов не ограничивается отдельно взятым коронарным участком, а распространяется на все сосудистое русло, включая артерии головы. Поэтому в целом наблюдалось снижение риска не только инфаркта миокарда, но и инсульта, наиболее вероятно, обусловленного атеротромбозом. В то же время группа пациентов, ранее перенесших инсульт, могла быть более разнообразна, и каротидный атеросклероз — не доминировать среди его причин. Эти больные страдали АГ, фибрилляцией предсердий, пороками сердца и т. д., так что эффективность гиполипидемической терапии могла быть завуалирована. Поэтому вполне логичной выглядит рекомендация назначения статинов при ишемическом инсульте отобраным пациентам с повышенным уровнем холестерина, сопутствующей ишемической болезнью сердца и другими клиническими проявлениями атеросклероза. Указывается, что лечение статинами призвано уменьшить риск всех сосудистых осложнений, а не только повторных цереброваскулярных событий.

Нельзя обойти вниманием упомянутое исследование SPARCL, еще не закончившееся к периоду подготовки Руководства. Исследование посвящено агрессивному

снижению уровня холестерина (аторвастатин в дозе 80 мг/сут) у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе. По существу — это первое контролируемое плацебо исследование, основной целью которого явилось изучение риска повторного инсульта на фоне лечения статинами. В настоящий момент известны основные результаты: в группе активного лечения риск повторного инсульта достоверно снизился за счет ишемических нарушений, а число геморрагических инсультов имело тенденцию к увеличению (в 1,66 раза по сравнению с плацебо). Авторы отмечают, что из-за небольшого числа случаев геморрагического инсульта какие-либо выводы сделать трудно. Комментировать результаты до выхода в свет подробного отчета рабочей группы рано, хотя практическая польза исследования, по всей видимости, будет критически оценена. Так, уже сейчас в мировой практике складывается тенденция к достижению целевого уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности не за счет агрессивной терапии статинами, а за счет комбинации их умеренных доз с другими классами липидоснижающих средств, в том числе и избирательно нарушающих всасывание холестерина. Такая позиция направлена на минимизацию побочных эффектов от терапии статинами, и соответственно увеличению приверженности к лечению. Стоит только сожалеть, что в испытании SPARCL не было запланировано участие группы больных, получающих половинную дозировку аторвастатина. Могло так случиться, что позитивный эффект умеренного лечения был бы столь же значим, как и в группе агрессивной терапии. В такой гипотетической ситуации у практикующего врача оставалась бы значительная свобода действий в рекомендациях по гиполипидемической терапии с целью предупреждения повторного инсульта.

Курение, употребление алкоголя, ожирение, физическая активность

Следующие разделы Руководства являются, по-видимому, наименее спорными. Сложно возразить против однозначного вреда курения, следует только отметить, что табачная зависимость является одним из самых главных факторов риска именно инсульта, а не рака легких и инфаркта миокарда, как считалось раньше. Доказано, что отказ от курения способствует вторичной профилактике инсульта.

Имеющиеся данные о воздействии алкоголя на риск инсульта, напротив, вызывают периодические оживленные дискуссии о нейропротективном и кардиопротективном эффекте умеренных доз, обусловленных антитромботическим (но не антиатеросклеротическим) действием. Более того, ни в одном из исследований не установлено, что отказ от употребления умеренных доз алкоголя снижает риск повторного инсульта. Именно эти сведения позволяют высказать осторожное мнение, что малое или умеренное количество алкоголя может быть приемлемо для пациентов с инсультом или ТИА (класс Ib, уровень доказательности C). Нам кажется, что низкий уровень доказательности пользы малых доз алкоголя в сочетании с повсеместной алкогольной

Я люблю свою доньку

Потужне зниження частоти СС подій

Підтвердження ефективності ЛІПРИМАР® у пацієнтів середнього та високого ризику

Нефатальний ІМ

45%

відносне
зниження ризику,
виявлене у
дослідженні
ASCOT-LLA^{1,2}
($p=0,0002$)

Інсулін

48%

відносне
зниження ризику,
виявлене у
дослідженні
CARDS^{3,4}
($p=0,016$)

Мета лікування та профілактики ССЗ – зробити життя пацієнтів яскравим і повним відчуттів



Ліпримар®

аторвастатин кальцій
таблетки

Сила. Докази. Впевненість

Препарати: 1. Dabigatran Hexafluorophosphate, New York, NY; 2. Rosuvastatin Calcium, Bristol-Myers Squibb, NJ, USA; for the ASCOT-LLA Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations. In the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003;361:1149-1158. 3. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al, on behalf of the CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364:885-896. 4. Grundy SM, Cleeman DJ, Merz MN, et al, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation. 2004;110:227-239.

Розраховане содотство в Україні: Ліпримар 10 мг – № P.11.99/01116, Ліпримар 20 мг – UA/2377/01/01, Ліпримар 40 мг – UA/2377/01/02, Ліпримар 80 мг – UA/2377/01/03 від 09.12.2004.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Пфайзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн" в Україні, 02098, м. Київ, вул. Берестейківська, 29. Тел. (044) 490-53-05
UA_LIP_05_006



Б.Н. Маньковский, д.м.н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

К вопросу о вторичной профилактике инсульта у больных сахарным диабетом: взгляд эндокринолога

Опубликованный в последних номерах журнала «Практична ангиологія» перевод Руководства АНА/ASA по профилактике инсульта у больных с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой представляет несомненный интерес для врачей различных специальностей, в том числе и для эндокринологов. Острые нарушения церебрального кровообращения являются одной из ведущих причин инвалидности и смертности пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД). Вместе с тем вопросам профилактики инсультов у пациентов с диабетом обычно уделяется меньше внимания по сравнению с предупреждением ишемической болезни сердца, острого коронарного синдрома, что, на наш взгляд, не является обоснованным. Инсульты приводят к формированию стойкой утраты трудоспособности, необходимости в оказании постоянной посторонней помощи. Кроме того, в отличие от поражения коронарных сосудов, при которых широко применяют методы ангиопластики и шунтирования, в настоящее время практически отсутствуют соответствующие инвазивные методы коррекции атеросклеротического поражения церебральных сосудов.

В результате многочисленных клинико-эпидемиологических ретроспективных и проспективных исследований было установлено, что СД представляет собой один из ведущих факторов риска развития острых нарушений мозгового кровообращения. Распространенность заболевания инсультом у мужчин, страдающих сахарным диабетом, в 1,5-4 раза выше, у женщин – в 2-6 раз выше, чем у лиц аналогичного возраста без СД. Установлено, что популяционный риск инсульта, обусловленный сахарным диабетом (то есть число случаев инсульта, которые можно было бы предотвратить при возможности полного излечения данного заболевания), составляет 18% у мужчин и 22% у женщин (Stegmaug В., Asplund К., 1995).

С другой стороны, распространенность СД среди пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения составляет 11-43%, что существенно превышает соответствующие показатели частоты встречаемости диабета в общей популяции (4-6%).

Сахарный диабет – фактор риска повторных нарушений мозгового кровообращения, то есть у пациентов

с СД, перенесших инсульт, значительно возрастает вероятность развития последующих цереброваскулярных катастроф (Mankovsky В., Ziegler D., 2004), что делает появление Руководства особенно актуальным.

Известно, что у больных СД часто регистрируют такие общеизвестные факторы риска развития инсультов, как артериальная гипертензия, дислипидемия, мерцательная аритмия. Однако подтверждено, что диабет является независимым фактором риска развития острых нарушений мозгового кровообращения, не смотря на наличие и выраженность у пациентов традиционных факторов риска.

Таким образом, профилактика развития острых нарушений мозгового кровообращения – одна из важнейших задач лечения больных СД. Особое внимание в этом плане, естественно, следует уделять лицам, которые уже перенесли инсульт или транзиторные (преходящие) эпизоды нарушений церебрального кровообращения, поскольку у этой категории пациентов риск инсульта весьма высок. Именно поэтому в рассматриваемом Руководстве проблеме адекватного лечения сахарного диабета уделено большое внимание.

Следует согласиться с подчеркиваемой в Руководстве необходимостью жесткого контроля артериального давления (АД) и достижения его показателей ниже 130/80 мм рт. ст. Действительно, во всех завершённых к настоящему времени крупных исследованиях было доказано, что снижение АД является наиболее эффективным подходом к предотвращению инсультов у больных сахарным диабетом. При этом эффективность антигипертензивной терапии в плане предупреждения инсульта и абсолютное количество предотвращенных цереброваскулярных событий в группе пациентов с диабетом было в ряде исследований даже несколько выше, чем в общей группе включенных в исследование лиц, что можно объяснить, принимая во внимание исходно более высокий риск инсульта при СД.

Одним из самых актуальных вопросов профилактики сердечно-сосудистых осложнений диабета, в том числе и инсульта, является выбор наиболее эффективного антигипертензивного средства или класса препаратов. Снижение риска инсульта было отмечено в исследованиях при использовании антигипертензивных препаратов – ингибиторов АПФ,

блокаторов рецепторов к ангиотензину-II, диуретиков, бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов. Дискутабельным остается вопрос: обладают ли определенные антигипертензивные препараты органопротекторными свойствами, независимыми от снижения АД, или снижение риска инсульта обусловлено только уменьшением показателей давления? В большинстве исследований, в которых было проведено непосредственное сравнение эффективности антигипертензивных препаратов, относящихся к разным классам, в группе больных СД не выявлено статистически достоверных различий в плане снижения риска инсульта. Также весьма важным представляется вопрос о том, насколько эффективным является снижение АД ниже вышеотмеченных целевых значений, что изучается в завершающихся в ближайшее время исследованиях (ADVANCE).

Следует отметить, что у больных сахарным диабетом для достижения целевых значений АД, указанных выше, как правило, необходимо применять комбинированную антигипертензивную терапию, включающую 2-3 препарата и более, относящихся к разным классам.

Следующим важнейшим компонентом лечения СД, направленного на снижение риска инсульта, является назначение статинов – средств, уменьшающих содержание холестерина в крови. Доказано, что применение этих препаратов снижает риск инсульта на 28-48%, причем независимо от исходного уровня холестерина крови. Хотя в настоящее время у больных сахарным диабетом рекомендуется поддерживать уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови не выше 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), следует согласиться с Рекомендациями АНА/ASA, в которых указывается, что у пациентов с СД, перенесших инсульт или преходящие нарушения мозгового кровообращения, содержание ЛПНП не должно превышать 70 мг/дл (1,8 ммоль/л). Более низкие целевые значения ЛПНП объясняются тем, что больные диабетом и с сопутствующими нарушениями церебрального кровообращения в анамнезе относятся к группе лиц очень высокого риска и требуют более агрессивного подхода к проведению гиполипидемической терапии. Таким образом, следует подчеркнуть необходимость активного назначения статинов практически всем больным СД, особенно перенесшим ранее инсульты или преходящие нарушения мозгового кровообращения.

Необходимо обратить внимание, что, несмотря на то что коррекция гипергликемии является обязательным требованием в лечении сахарного диабета, в настоящее время не имеется доказательств возможности уменьшения риска инсульта за счет достижения нормогликемии. Напротив, в исследовании UKPDS более интенсивная сахароснижающая терапия приводила к повышению риска инсульта на 11%, хотя эти различия не были статистически достоверными. Также нельзя сказать, какие из антигипергликемических препаратов более благоприятны в плане снижения риска инсульта. Выявленное

в исследовании UKPDS уменьшение риска инсульта в группе больных, получавших метформин, отмечалось у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, однако этот факт требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Общепринятым подходом к профилактике сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инсульта, у больных СД является назначение аспирина, что еще раз подчеркивается в Руководстве. По-видимому, эффективность антиагрегантной терапии у пациентов с сахарным диабетом и в общей популяции может несколько различаться. Так, в испытании CAPRIE применение клопидогреля было более эффективным по сравнению с аспирином в плане снижения риска инсульта именно в группе больных, страдающих СД.

В Руководстве не приведены подходы к профилактике инсульта у пациентов с метаболическим синдромом. Вопрос о существовании данного синдрома и необходимости постановки его диагноза активно обсуждается в научной литературе. Вместе с тем следует подчеркнуть, что в крупном исследовании Botnia, проведенном в Швеции и Финляндии, установлено, что распространенность инсульта у пациентов с проявлениями метаболического синдрома составила 4,8%, у лиц без его проявлений – 1,4% (Isomaa et al., 2001). Важно помнить, что наличие у пациента одного или нескольких проявлений метаболического синдрома диктует необходимость детального обследования с целью возможного выявления других составных частей данного синдрома, что позволит проводить коррекцию основных факторов риска развития инсульта. Предполагается, что в основе метаболического синдрома может лежать инсулинорезистентность. Мы с большим интересом ожидаем результатов нескольких крупных исследований, проводящихся в настоящее время, в которых изучаются препараты, корригирующие инсулинорезистентность, в плане их эффективности на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инсульта, у больных СД.

Таким образом, изложенные рекомендации следует активно применять и в эндокринологической практике для профилактики инсульта у больных сахарным диабетом.



Л.В. Кулик, к.м.н., Львівський центр серцевої хірургії

Чого можна навчитися на закордонних конгресах: некритичні нотатки на полях

Не так давно, перебуваючи під враженням від побаченого і почутого на одному із закордонних конгресів кардіохірургів, я виявив необачність і зателефонував шеф-редактору цього журналу і запропонував викласти свої міркування про конгрес, порівняти зарубіжну і вітчизняну практику проведення подібних зустрічей. Тоді я ще не підозрював, як непросто буде викласти на папері свої враження для високопрофесійної аудиторії українських медиків, котрі самі вже володіють чималим досвідом організації міжнародних зустрічей, особисто знайомі чи приятелюють не з одним європейським світилом і яких, зрештою, не здивуєш навколомедичною екзотикою закордонних наукових форумів.

Перше, про що я подумав, сідаючи за написання статті, – нотатки повинні бути некритичними і мати суто порівняльний характер. Наприклад, американці, відомі своєю делікатністю у спілкуванні, замість слова «гірші» свідомо вживають не образливе «інакші». Але Європа при всій нашій широко задекларованій інакшості і не менш широко проголошеному прагненню нібито там (у Європі!) опинитися (для науковців сенс бути там полягає хоча б у можливості уникнути принизливо довгого очікування в чергах за візами перед посольствами європейських країн) вимагає певних стандартів проведення форумів. Отже, які ж вони наші, тобто їхні, стандарти?

Розмову про стандарти не варто було б і починати, якби все залежало лише від виділених на захід коштів. Не можна не погодитися, що фінансування – річ важлива, однак не останню роль відіграє організація, правильні орієнтири розвитку галузі і врешті-решт культура суспільства.

Науковий конгрес (тим паче міжнародний) – престижний захід для будь-якої країни, тому і проводити його намагаються у відповідному для даного рівня приміщенні. Наприклад, у дорогих готелях, в інфраструктурі яких є один або декілька залів, оскільки програма більшості конгресів передбачає одночасне проведення кількох секцій. Ще одним необхідним атрибутом заходу є перерви між семінарами на каву та чай, під час яких можна не тільки випити гарячого напою, але й продовжити жваве обговорення доповіді.

За чим їдуть на конгреси. Питання лише на перший погляд риторичне. Хтось, певна річ, позаздрить можливості поїхати в одну з європейських країн, пожити

в комфортабельному готелі, скуштувати континентальний сніданок, однак ті, хто неодноразово бував на подібних заходах, знають наскільки втомлено себе можна почувати після завершення конгресу.

По-перше, одноденна наукова програма триває в середньому 9-10 годин. Засідання проходять навіть під час обідньої перерви. Забувши про власні настанови стосовно шкоди сухом'ятки, медики з різних країн приречено жують канапки, слухаючи чергового доповідача.

По-друге, зі збільшенням кола колег і друзів час минає непомітно у безперервних розмовах, коментарях, які подекуди за своєю важливістю не поступаються науковій сесії.

Звичайно, помилково було б стверджувати, що присутність на конгресі – суцільна мука. На тлі європейської архітектури, чистих вулиць, налагодженого транспортного зв'язку та ввічливої обслуги готелю будь-яка наукова тематика сприймається досить органічно.

Тематика конгресів – розмова окрема і важлива. Інколи доводиться чути нарікання, що за рік ми, українські кардіохірурги, не здійснимо ніякого наукового прориву, тому нам ні про що буде говорити під час зустрічі. Звідси невтішні пропозиції, типу «зустрічаймося ще рідше, аніж один раз на рік». А ось на Заході подібних припущень ніколи не висловлювали, бо клініки в будь-якій європейській країні розвиваються динамічно і відрізняються лише спеціалізацією, а не кількістю чи арсеналом хірургічних втручань. Тому і теми для розмови у зарубіжних лікарів є. Вони завжди оригінальні, хоча де в чому й перегукуються між собою. Навіть при поверхневому перегляді можна виявити врахування всіх можливих деталей захворювань, відсутність приблизності, докладність викладу.

Монотематичні конгреси, за традицією, є надбаням найбільш реномованих клінік, таких як Клуб мітрального клапана у Франції, Клуб аневризми грудної аорти у Відні, піонерські техніки в кардіохірургії в Лейпцигу, Клуб патології аортального клапана в Сан-Дієго.

Переважна більшість конгресів максимально різнопланова за своєю тематикою. До речі, молоді спеціалісти (не науковці, а лікарі-практики) доповідають обов'язково. На Заході не роблять різниці

між науковцем, котрий відповідає нашому працівникові НДІ чи університету, і лікарем-практиком. Кожному лікарю для продовження свого контракту зі шпиталем необхідно взяти участь в цілій низці конференцій і отримати відповідний сертифікат.

Наші лікарі теж отримують їх, однак, незважаючи на оригінально розроблений дизайн і досконалу поліграфію, ці сертифікати, на жаль, не витримують жодної конкуренції з посвідченнями ПАЦ чи ТУ, а тому їх навіть не приймають працівники відділів кадрів.

Дотримання регламенту під час виступів – ознака доброго тону і основна вимога до доповідачів. Контроль за цією функцією покладається на найбільш визнаних авторитетів, голів засідань.

Мова конгресу. У даному випадку можна використати назву «офіційна мова» – термін для України з її надуманими мовними проблемами знаковий. Мова міжнародних конгресів єдина – англійська. А от під час перерв доводиться спілкуватися ще однією-двома. Власна самооцінка під впливом цього підвищується, хоча до вечора наростає і втома. Впровадження англійської мови в повсякденний обіг українських клінік – вимога часу. Лікарю, який володіє іноземною мовою (у даному разі – англійською), набагато легше засвоїти медичну термінологію, вести статистики і вільно спілкуватися на найрізноманітніших міжнародних конгресах.

Виставки – обов'язкова складова кожного конгресу. Для них зазвичай відводять велику зручну залу, адже саме там збираються між засіданнями науковці.

Провідні експерти пояснюють переваги нового товару, який незабаром з'явиться на ринку лікарських засобів. Численні ілюстрації, відеофільми, анімація допомагають краще сприйняти новинки. На виставках укладають попередні контракти про постачання відповідної продукції, щоб запобігти раптовій появі, як наприклад, у Львові (з легкої руки нашого МОЗу), абсолютно неходових розмірів серцевих клапанів. Вочевидь, тендерні закупівлі розхідних матеріалів під егідою МОЗ із жорстким, як нас запевняють, конкурсом – все-таки менш досконала форма постачання, аніж прямі контракти з фірмами.

Ще однією темою, про яку не прийнято говорити, є ставлення влади до проведення наукових форумів. Вважається, що влада загалом не проти проведення конгресів і семінарів. Хоча одного разу мені все-таки довелося почути від чиновника високого рангу, що я «перевантажую» Львів великою кількістю гостей, плануючи провести чергову наукову зустріч. Радянські часи, коли так звану почесну президію будь-якого з'їзду формували обов'язково за участю трохи не всього центрального комітету єдиної тоді партії, на щастя, канули у небуття. Однак лікарям, або, як ще нас називають, медичним працівникам, і зараз приємно, коли влада, яка не надто переймається фінансовим забезпеченням галузі, «освячує» наші форуми своєю присутністю. Іронія цих слів викликана практичною відсутністю в нашому суспільстві неекзальтованої, тобто більш-менш послідовної, а тому відносно справедливої оцінки роботи лікарів. Суспільство та його

інституції схильні сприймати працю медиків спрощено, лише на полюсах: від «*всі вони хабарники*» до побутуючого міфу – «*наші лікарі – найкращі, їм би ще апаратуру як на Заході*». Цивілізоване ставлення громадськості до лікарів варто виховувати не проведенням мертвонароджених свят на зразок Дня медичного працівника, а хоча б особистою присутністю представників органів влади на форумах і бажанням вникнути в проблеми, про які вони дізнаються від нижчих за ієрархією чиновників, а не медичних експертів. А такі, на щастя, в Україні є. Тому, можливо, є сенс в організації Клубу кардіохірургів, як наприклад, у сусідній Польщі, члени якого – визнані авторитети – могли б впливати на політику в області кардіохірургії на найвищому державному рівні, оминаючи рідне міністерство.

Автор цих полемічних рядків теж страждав марнославством, коли став у 2005 році одним із організаторів I Конгресу польських та українських кардіохірургів у Львові і намагався отримати патронат нині діючого Президента. Завдяки старанням польської сторони без особливих проблем вдалося заручитися згодою про патронат і навіть приїзд до Львова тодішнього Президента Польщі пана Квасневського. Це було не складно зробити з огляду на усталену європейську традицію лікарських форумів, якої свято дотримуються в Польщі. На кожен навіть місцевий науковий захід, тим більше національний чи міжнародний форум лікарів з'являється і особисто вітає мер, голова адміністрації, губернатор регіону/області/дистрикту (залежно від країни проведення), а також декан або ректор університету. Відкривати міжнародний Конгрес – прерогатива Президента країни.

У випадку львівського Конгресу паритету патронату, на жаль, досягти не вдалося. Цей факт викликав тоді певну розгубленість польських партнерів. Щоправда, на конгресі зачитали листа від віцепрем'єр-міністра України з гуманітарних питань. Передчуваючи відсутність високого покровительства, львівські достойники від органів місцевої влади, галузі медицини та університету теж не прибули. Ситуацію дещо врятував генеральний консул Польщі, який особисто, так як прийнято в Європі, сприйняв приїзд до Львова своїх співвітчизників, до того ж провідних польських спеціалістів. Прикро було почути, що Президент України незабаром після нашого форуму відвідав Полтаву і виступив на з'їзді учителів. Що ж, учителям пощастило більше, а Полтава теж гарне місто.

Як починає роботу з'їзд. Імпонує, коли з'їзд одразу починається з роботи без вступів і сухих слів про турботу галуззю. Зачитування текстів від імені високих достойників не замінить живого спілкування. До того ж таким словам не дуже вірять, правду кажучи, їх і не дуже слухають, бо їх зачитує не той, кому вони належать і кому можна зазирнути у вічі.

Відкриття конгресу проводять не поспіхом зранку, а ввечері першого робочого дня. Сам час налаштовує на урочистий лад, та й більша вірогідність дочекатися офіційних осіб, зайнятих зранку. Окрім офіційної

частини з неодмінними вітаннями від усіх перелічених вище посадових осіб, зазвичай буває концерт за участю фольклорного чи камерного ансамблю, оперних співаків, цікавих особистостей залежно від традицій конкретної держави, регіону чи уподобань господарів. Правда, таке відкриття вимагає певної присвяти від учасників і, попри запевнення про демократичність вбрання, дещо вишуканішого одягу, чого особливо дотримуються, наприклад, у Польщі. Таке відкриття залишає відчуття особистої приналежності до доброго, вишуканого товариства і стирає спогади про митницю, де твій український паспорт перевіряли всіма можливими технічними засобами.

Склад оргкомітетів. Кожному, хто організував наукову зустріч, відомо, наскільки важким може стати формування оргкомітету, яким виваженим повинен бути список учасників, щоб, бува, когось не оминати увагою. Складність полягає в тому, щоб у цілому зрозумілий і полюдськи вибачливий намір прихилити серце начальства, вписавши дійсно достойного керівника, хоча часом навіть не лікаря, головою вузькоспеціального наукового форму, не вийшов за межі розсудливості. Деколи, читаючи склад такого оргкомітету, дивуєшся живучості радянської традиції, де реальні виконавці самі себе смиренно вписують у кінці, тим самим визнаючи за першими особами, як за феодалами, право першої ночі. Закрадається думка, чим визначається категорія конгресу – списком оргкомітету чи рівнем запрошених промовців?

Наші сусіди давно розмежували почесний та реально діючий оргкомітет. Без сумніву, кардіохірургам при всій елітності професії приємно бачити на форумах поважних і добре відомих осіб, заявлених, однак, у складі так званого почесного, а не дійсного оргкомітету. Правдивий оргкомітет жодним чином не може очолювати (якщо він водночас не спеціаліст у цій галузі) ректор чи декан університету, начальник облздороввідділу, головний лікар чи інший адміністративний достойник. Господарем конференції/конгресу завжди є керівник клініки чи інституту – визнаний і відомий експерт цієї галузі.

В Україні стрімко зростає кількість наукових зустрічей лікарів, зокрема міжнародних, рівень яких, незаперечно, помітно кращає. В українські клініки почали частіше приїжджати з робочими візитами науковці світової величини. Зачинатель української кардіохірургії академік Микола Амосов на схилі життя визнавав, що справжній розвиток кардіохірургії в нашій державі забезпечила незалежність, наслідком якої для фахівців стала співпраця з найкращими закордонними клініками та оволодіння сучасними методиками.

Треба визнати, ми швидко вчимося. Ми вчимося чужого і продовжуємо вдосконалювати кращі вітчизняні медичні традиції. Ми ще не займаємо в світі того місця, на яке заслуговуємо вже зараз. Нам треба швидко подолати бар'єр взаємної непоінформованості. Участь у наукових форумах та організація їх у себе сприятиме цьому якнайкраще.



The 2nd Polish – Ukrainian Cardiac Surgery Congress

June 28-30, 2007

Lublin, POLAND



Шановне панство!
Шановні колеги!

Від власного імені та всіх польських кардіохірургів маю велику честь і приємність запросити наших українських колег на II Польсько-Український Конгрес Кардіохірургії, який відбудеться у м. Любліні 28-30 червня 2007 р.

Пам'ятаючи про добру, творчу і щирю атмосферу попереднього Конгресу, який відбувся у м. Львові у 2005 році на високому науковому та організаційному рівні, ми глибоко переконані, що наступна зустріч лікарів кардіохірургії двох близьких народів дасть можливість не тільки поділитися досвідом, але й ближче познайомитися та налагодити співпрацю.

На минулорічному Конгресі у м. Львові визначний український спеціаліст з кардіохірургії, професор Г. Книшов від імені усіх його учасників відзначив, що наступна зустріч потрібна, оскільки робить неоціненну послугу хворим і сприяє розвитку цієї медичної сфери.

Учасники II Конгресу перебуватимуть у гостинному історичному Любліні, а ми як організатори цієї зустрічі сподіваємося, що спілкування польських і українських кардіохірургів знайде відображення в їхній подальшій практиці.

З повагою доцент, габіліт. – доктор Януш Стонжка

За додатковою інформацією звертайтеся:

тел.: (0322) 786-298

e-mail: lubkul@mail.lviv.ua

www.kchir.paiz.com.pl

Метазидин

Триметазидину дигідрохлорид

20 мг, 60 табл.

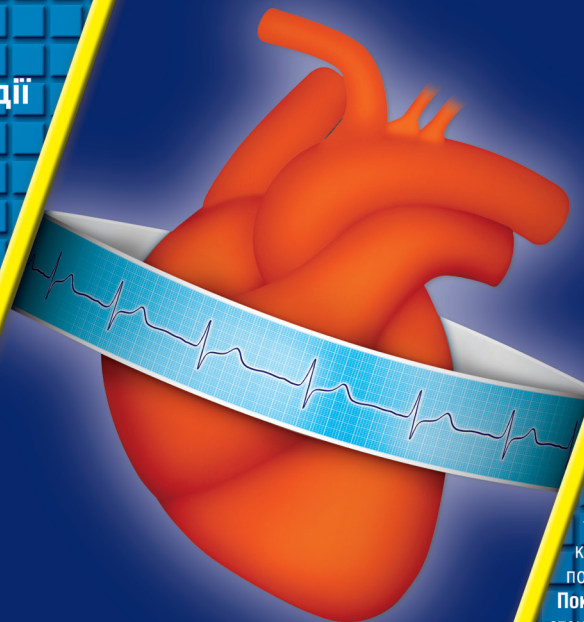


Повна інформація щодо препарату надається за запитом
Виробник: Паб'яницький фармацевтичний завод Польфа А О

Ефективний захист серця при лікуванні хронічної ішемічної хвороби

Попередження приступів стенокардії

Цитопротекторний ефект



Серце під спеціальним захистом

Метазидин здійснює антиангінальну, коронародилатуючу, антигіпоксичну і гіпотензивну дію. Безпосередньо впливає на кардіоміоцити та нейрони головного мозку, оптимізує їх метаболізм та функцію. Цитопротекторний ефект обумовлений підвищенням енергетичного потенціалу, активізацією окислювального декарбоксилювання і раціоналізацією вживання кисню (окислення аеробного гліколізу і блокування окислення жирних кислот). Підтримує скоротливість міокарду, запобігає внутрішньоклітинному виснаженню АТФ і фосфокреатиніну. В умовах ацидозу нормалізує функціонування іонних каналів мембран, перешкоджає накопиченню кальцію та натрію в кардіоміоцитах, нормалізує внутрішньоклітинний вміст іонів калію. Зменшує внутрішньоклітинний ацидоз і вміст фосфатів, що обумовлено ішемією міокарда і реперфузією. Перешкоджає руйнівній дію вільних радикалів, зберігає цілісність клітинних мембран, запобігає активізації нейтрофілів в зоні ішемії, збільшує тривалість електричного потенціалу, зменшує вихід креатинфосфокінази з клітин і виразність ішемічного пошкодження міокарду.

Показання для застосування: ішемічна хвороба серця, стенокардія (у складі комплексної терапії); хоріоретинальні судинні порушення; запаморочення судинного походження; кохлео-вестибулярні порушення ішемічної природи (шум у вухах, порушення слуху). **Противопоказання:** підвищення чутливості до препарату, ниркова недостатність (кліренс креатиніну нижче 15 мл/хв.), значні порушення функції печінки, вагітність, період лактації, вік до 18 років. **Побічні дії:** алергічні реакції (свербіж шкіри) на препарат або один з його компонентів. Рідше – порушення з боку шлунково-кишкового тракту, такі як гастралгія, нудота та блювання; головний біль, відчуття сильного серцебиття. **Особливі вказівки:** на фоні лікування препаратом у хворих на ішемічну хворобу серця відбувається суттєве зменшення добової потреби в нітратах.

Reg. свид. № UA/2066/01/01 від 2.11.2004 р.

Тромбозы – цена за успех ЭЛЮТИНГ-СТЕНТОВ

Немного медицинских продуктов было принято с большим энтузиазмом, чем сообщение о результатах исследования RAVEL в 2001 г. на конгрессе Европейского общества кардиологов в Стокгольме. В переполненных специалистами лекционных залах были представлены данные, подтверждающие, что содержащий лекарственный препарат стент (элютинг-стент [ЭС]) Cypher (активное вещество – сиролимус) не приводит к рестенозу через 6 месяцев.



Рис. 1. Стент без контраста

Руководитель исследования Мари-Клод Морис прокомментировал полученные результаты следующим образом: «Скорее всего, мы являемся свидетелями революции в лечении коронарных заболеваний».

Пять лет спустя, когда в мире было имплантировано около 4 млн элютинг-стентов, их будущее уже не представлялось в розовом свете. Опыт показал, что успех ЭС имеет свою цену: на смену рестенозам, редко представляющим угрозу для жизни больных, пришли тромбозы в стенте, которые часто приводят к смерти или инфаркту миокарда (ИМ). В 2006 г. на Всемирном конгрессе кардиологов в Барселоне проблемам и преимуществам использования стентов, содержащих лекарственное средство, было уделено серьезное внимание.

В 1977 г. впервые была выполнена чрескожная транслюминальная коронарная, или баллонная, ангиопластика, которая быстро стала основным методом коронарной реваскуляризации. Рестенозы на месте травмы сосудистой стенки происходят вследствие пролиферации мигрирующих к интима гладкомышечных клеток (ГМК). Повторное сужение сосуда на месте выполненной баллонной ангиопластики или внутри стента (рестеноз в стенте) остается «ахиллесовой пятой» данного метода и проявляется в 30% случаев (*J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2215-39). Использование двух элютинг-стентов – Cypher (Cordis/Johnson & Johnson) и Taxus (Boston Scientific) – было предложено для решения этой проблемы наряду с другими методами, которые находятся в стадии разработки. Стенты Cypher и Taxus изготавливают путем покрытия стента из нержавеющей стали тонким слоем неразрушающегося синтетического полимера, содержащего активный препарат – сиролимус или паклитаксел соответственно.

В исследовании RAVEL (*N Engl J Med* 2002; 346: 1773-80) ангиографический уровень рестенозов в просвете элютинг-стентов через 6 месяцев был равен 0%, по сравнению с 26% в контрольной группе пациентов со стандартными стентами (непокрытыми). В другом исследовании, проведенном Антонио Коломбо, установлено, что стенты Taxus снижают ангиографический рестеноз до 2,3% через 6 месяцев, по сравнению с 17,9% при использовании непокрытых стентов (*Circulation* 2003; 108: 788-794).

В исследовании SIRIUS, проведенном Джеффри Мозесом при участии пациентов, наиболее соответствующих реальной практике, включая лиц с диабетом, длинным поражением сосуда атеросклеротической бляшкой и мультифокальными поражениями, не было выявлено таких впечатляющих преимуществ стентов Cypher (*N Engl J Med* 2003; 349: 1315-23). В рандомизированном исследовании с участием 1 058 больных повышенного риска уровень рестенозов в стентированном сегменте составил 8,9% среди пациентов с ЭС и 36,3% при использовании непокрытых стентов.

Эдуардо Каменцинд (Университетский госпиталь Женевы, Швейцария) считает, что исследования дали возможность установить разницу между результатами, полученными у тщательно отобранных пациентов и у больных с более сложными случаями, в реальной жизненной ситуации



Рис. 2. Стент с контрастом

уровень бинарных рестенозов после установки ЭС может быть менее показательным. Результаты исследований обнадеживают в плане риска тромбозов в ЭС.

В одном из последующих метаанализов вообще не обнаружено различий по выживаемости и частоте ИМ при использовании ЭС и непокрытых стентов на фоне достоверно более низкого показателя рестенозов у пациентов с ЭС; в другом – подтверждено, что после установки ЭС не было выявлено увеличения случаев тромбозов в стенте в течение года (*Vapapulle, Lancet* 2004; 364: 583-91 и *Raul Moreno, J Am Coll Cardio* 2005; 45: 954-9).

Кроме того, в регистре постмаркетингового контроля – в Cypher-регистре, составленном Филиппом Урбаном (*Circulation* 2006; 113: 2152-2163), указано, что в течение года уровень тромбоза в стенте у пациентов со стентом Cypher составлял 0,87%, по сравнению с данными для непокрытых стентов.

Как отметил Матиас Пфистерер (Университетский госпиталь Базеля, Швейцария), эти исследования свидетельствуют о том, что ЭС снижают частоту рестенозов и направленной реваскуляризации сосудов без значительного влияния на частоту смерти или нефатального ИМ в период до 12 месяцев.

Однако определенные опасения вызывает тот факт, что поздние тромбозы возникают чаще в ЭС, чем в непокрытых стентах. Стефан Виндеккер (Университетский госпиталь Берна, Швейцария) считает, что случаи поздних ангиографических тромбозов (исследование LAST) являются поводом для серьезного беспокойства. Хотя некоторые кардиологи полагают, что частота тромбозов через год после вмешательства выше при применении ЭС, чем при применении непокрытых стентов, другие считают, что данное суждение еще надо доказать.

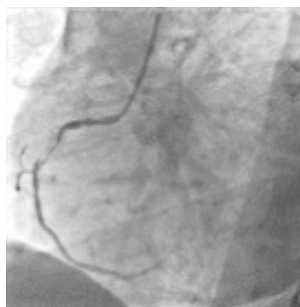


Рис. 3. Тромбоз в стенте

Первое доказательство этого предположения появилось в 2003 г., когда FDA опубликовало два предупреждения для клиницистов о 290 случаях тромбозов в течение 30 дней после установки стента и о более 60 смертях, связанных с имплантацией стентов Cypher. Приблизительно в это же время появились клинические данные и результаты вскрытия, доказывающие развитие поздних тромбозов в ЭС, выявленных между 12-18 месяцами после имплантации, и один случай реакции гиперчувствительности, возможно, непосредственно на полимер (*Circulation* 2004; 109: 701-705). Для Рени Вирмани, главного патолога армии США, эти сообщения не стали новостью, поскольку в течение длительного времени она была единственным специалистом, который акцентировал внимание на тяжелых последствиях имплантации ЭС.

Последующие предупреждения об осложнениях поступили в ходе исследования BASKET-LATE (Basel Stent Cost-effectiveness Trial – Late Thrombotic Events). Среди 746 пациентов с имплантированными ЭС и непокрытыми стентами через 6 месяцев после отмены двойной антитромбоцитарной терапии частота кардиологической смерти или нефатального ИМ на протяжении последующего года была выше у пациентов с ЭС, чем с непокрытыми стентами (4,9 против 1,3%; $p = 0,01$). Таким образом, специалисты сделали вывод о том, что данные осложнения, скорее всего, связаны с поздними тромбозами, которые стали причинами смерти или ИМ в 88% случаев.

Статистически недостоверные результаты анализов четырех SIRIUS и четырех TAXUS исследований подтверждают, что применение ЭС связано с более высоким риском тромбозов в течение первых трех лет, чем непокрытых стентов.

В результате исследования Михаэля Джонера, в котором сравнивались результаты вскрытия 23 пациентов с имплантированными более 30 дней назад ЭС и 25 вскрытий больных с имплантированными непокрытыми стентами (*JACC* 2006; 48: 193-202), установлено, что у пациентов с ЭС медленнее происходит заживление места повреждения, характеризующееся постоянным отложением фибрина и явно ослабленной эндотелизацией поверхности

стента, по сравнению с непокрытыми стентами.

Приведенные исследования дают основание предполагать, что тромбозы в стенте могут быть вызваны замедленной или полностью отсутствующей реэндотелизацией.

Р. Вирмани считает, что наибольшей проблемой является замедленное заживление. Вначале отличия при использовании непокрытых стентов и ЭС незначительны, но через 14 дней можно наблюдать появления ГМК в непокрытых стентах, чего не возникает в ЭС. Это происходит частично благодаря высвобождающимся (элюирующим) лекарственным средствам, которые неспецифичны к ГМК, но предотвращают эндотелизацию поверхности стента. Похоже, что сами полимеры элютинг-стентов вызывают хроническое воспаление, которое замедляет заживление.

Дополнительным фактором позднего тромбоза в просвете стента является отмена двойной антитромбоцитарной терапии. Э. Каменцинд полагает, что последние выводы исследования LAST способствуют недооценке распространения тромбозов в стенте.

Результаты этого исследования стали важным предметом для обсуждения среди широкой аудитории. В 2006 г. в *The Wall Street Journal* было обращено внимание на увеличение количества кардиологов, которые говорят о «небольшом, но, тем не менее, показательном» снижении числа имплантаций ЭС в госпиталях, где они работают. Отмечено уменьшение использования ЭС первого поколения, хотя большинство специалистов уверены, что можно продолжать их использование, применяя новую стратегию. Самый простой подход – более продолжительная двойная антитромбоцитарная терапия, но Э. Каменцинд предостерегает, что она может стать причиной геморрагических осложнений.

По мнению Габриэля Стега (госпиталь Биш-Клод Бернард, Париж), использование ЭС первого поколения должно быть ограничено и можно применять только у пациентов группы риска развития рестеноза в стенте. Это – больные с сахарным диабетом или имеющие длинные многочисленные поражения в сосудах малого диаметра. Использование ЭС без показаний недопустимо.

Другим способом предупреждения осложнений может служить использование покрытий, которые более биологически совместимы с тканями и способствуют процессу заживления стенки сосуда. Но как подчеркнул Рон Воксман (Центральный госпиталь Вашингтона, университет Джорджтауна, США), зачем выбирать постоянный протез для решения временной проблемы. Важным достижением в технологии материалов, используемых в медицинских целях, является создание биодеградирующих стентов, их преимущества и недостатки – предмет обсуждения на симпозиуме Европейского общества кардиологов «Биорассасывающиеся стенты: проблемы, которые решаются» 2006 года.

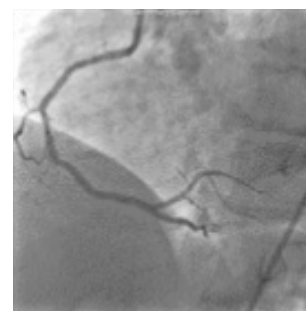


Рис. 4. После тромбоза



VIII франкоязычный конгресс интервенционных кардиологов

С 11 по 13 октября 2006 года в Париже прошел VIII франкоязычный конгресс интервенционных кардиологов под патронатом Группы атеромы и интервенционных кардиологов Французского общества кардиологов.

Методики интервенционного вмешательства для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) во Франции начали активно развиваться в начале 90-х гг. прошлого века. Профессора Жак Пуэль и Ульрих Стигварт стали первыми в мире учеными, которые начали устанавливать стенты в коронарные артерии. Первая имплантация коронарного стента была проведена в марте 1986 года, двадцать лет назад. Пациент жив до сих пор, ему 85 лет.

Впоследствии стремительное развитие этот метод получил в Германии: в 2001 году там проводили на 30% больше подобных вмешательств, чем во Франции. И сегодня Германия занимает лидирующую позицию (30% всех вмешательств), потом идут Франция (21%), Италия (20%), Испания и Нидерланды (по 12%), Великобритания (5%). В этих странах проводится в год более 1,5 млн вмешательств, количество стентов, которые устанавливают при этом пациенту, составляет 1,31:1.

Председатель Общества интервенционных кардиологов Франции Е. Эльчанинова (Руан) сообщила, что во Французский реестр вмешательств 2006 года, проводимых в стране, включены пациенты из 98 центров, госпитализированные в первые 15 дней января этого года. От общего числа пациентов (2 551) 77,6% составили мужчины, средний возраст участников — 66,4 года. Ангиопластика в ургентном порядке проведена в 28 случаях, окклюзия артерии во время процедуры развилась у 4,4% больных, из установленных стентов «голые» (без покрытия) составили 50,7%, «активные» (с активным покрытием) — 49,3%. При проведении ангиографии через 8 месяцев после вмешательства рестеноз был выявлен у 40% пациентов. Предполагается, что в следующем году в Реестр будут включены 2 500 пациентов из ста центров.

Результаты пятилетнего применения «активных» стентов

С появлением на медицинском рынке в 2002 году новых разработок — «активных» стентов, в странах Европы началось их интенсивное использование для

имплантации не только больным с повышенным риском (с малым диаметром артерий, длинным стенозом, сахарным диабетом), но и всем пациентам, которым показано интервенционное вмешательство. Через три года использования «активных» стентов были зарегистрированы первые признаки ятрогенных заболеваний, напрямую связанные с применением стентов. Американские компании-разработчики данной продукции вынуждены были давать пространные объяснения по поводу осложнений и изъять около 42 тыс. «активных» стентов с фармацевтического мирового рынка. Выяснилось также, что «...установка «голых» стентов с учетом последующего лечения, повторной реканализации просвета коронарных артерий обходилась больному, в среднем, на 200-350 евро дешевле, чем имплантация «активных» стентов», — подчеркнул на конгрессе в своем докладе П. Мейер (Сент-Люрент дю Вар).

Выступление К. Спаулинга (Париж) было посвящено безопасности «активного» эндопротеза. Необходимость проведения повторной реваскуляризации возникает при имплантации пациентам стентов Surfer в 6,1% случаев, Taxus — в 6,3%. Однако самыми тревожными оказались более тяжелые осложнения — поздние тромбозы просвета стентов, и поскольку события происходили вне клиники, практически все они заканчивались фатально: при установке стентов Surfer — в 30-40% случаев, Taxus — в 4% случаев диагностировали развитие Q-инфаркта миокарда.

На Всемирном конгрессе кардиологов (сентябрь 2006 года, Барселона) впервые был поднят вопрос об использовании «активных» стентов. При установке «голых» стентов через 6-8 месяцев у 15-40% пациентов может произойти возврат заболевания — развитие рестеноза, но оно успешно поддается лечению при повторном вмешательстве с установкой такого же стента. Использование стентов Taxus при лечении ИБС в 5-6% случаев заканчивается смертельным исходом.

После установки простого стента пациенты должны получать терапию антиагрегантами в течение года, что также сопровождается осложнениями в виде кровотечений (при оказании стоматологической или другой медицинской помощи) и острого тромбоза в случае отмены антиагрегантных препаратов и/или

развития воспалительного процесса у больного (повышение температуры тела при вирусной инфекции и т. д.). По данным исследований Нордмана, количество тромбов в просвете «активных» стентов ежегодно увеличивается на 0,6%. В то же время у пациентов группы риска (с длинным стенозом, малым диаметром сосуда и диабетом) нет другого выбора, кроме использования «активных» стентов.

В своих докладах специалисты акцентировали внимание на том, что часто положительные результаты испытаний зависят от того, какая компания заказала и оплатила работу исследователей и клиницистов, так называемые спонсированные исследования.

Отдельный семинар был посвящен исследованиям, которые явились клиническим подтверждением более ранних наблюдений, проведенных на экспериментальных животных в Украине.

Анализ электронной микроскопии покрытий «активных» стентов после установки проводил П. Гуерин (Нант). Он сообщил, что через 5 месяцев после имплантации у 4% пациентов наблюдалась парадоксальная смертельная окклюзия с развитием аневризмы аорты при коррозии прутьев стента. Доклад П. Гуерина был признан лучшим и награжден призом от компании MEDTRONIC.

В 2004 году О.Н. Лазаренко и соавт. на VI франкоязычном конгрессе представили стендовый доклад, посвященный коррозии металлических стентов как результат реакции организма пациента на инородное тело (www.congres-cfci.com).

О прогностической роли С-реактивного белка (СРБ) при имплантации коронарных эндопротезов — новом клиническом опыте — поделился К. Делхай (Лиль), ссылаясь на наблюдение с участием 560 пациентов с острым инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST (май 2000 г. — октябрь 2001 г.). При повышении уровня СРБ во время имплантации стента в течение последующих 12 месяцев было необходимо проведение реваскуляризации русла коронарных артерий у 13,2% больных.

В 2005 году О.Н. Лазаренко и соавт. на VII франкоязычном конгрессе был представлен стендовый доклад об использовании повышенного уровня СРБ как предиктора развития рестеноза у экспериментальных животных (www.congres-cfci.com).

Возможности компьютерной томографии

При ангиографии не всегда возможно точно определить размер стеноза, если бляшка расположена перпендикулярно лучу трубки. При использовании компьютерной томографии (КТ) можно составить псевдогистологическую картину конкретной бляшки по плотности и четко определить состав слоев, содержание кальция в бляшке, а также очень точное (прецизионное) ее расположение, что имеет большое значение при использовании современной методики имплантации стента. Данный метод также позволяет при остром инфаркте миокарда измерить температуру в бляшке с точностью до 2-2,5 °С.

Однако, как подчеркнул П. Барраган (Тулон), при коронарной ангиопластике золотым стандартом в настоящее время остается коронарография, поскольку до сих пор не удается полноценно использовать КТ при манипуляциях на коронарных артериях.

«В нашей клинике мы имеем уникальную возможность совмещать ангиограммы с данными КТ, — отметил П. Жуэрт (Кретиль). — Проведено более 20 исследований с совмещением коронарограмм, наилучшие результаты получены при совместном использовании этих методов с внутрисосудистым УЗИ, что позволяет провести анализ повреждения бляшки».

Доступ через лучевую артерию

Предметом обсуждения на конгрессе стали и методики доступа — через лучевую или бедренную артерии. М. Хамон (Каен) отметил, что часто пациенты, которым назначены коронарография и установка стента, имеют избыточный вес, и бедренный доступ затруднен из-за жировой прослойки. Однако при доступе через лучевую артерию частота церебральных осложнений выше. Т. Коркос (Париж) считает, что объяснением этому может служить то, что доступ через лучевую артерию практикуется только последние несколько лет и еще недостаточно хорошо отработаны его методики и способы профилактики возможных осложнений.

Как избежать тромбоза в стенте?

Представители компаний-производителей данного спектра продукции привели данные о выживаемости пациентов после установки стентов. «Ахиллесовой пятой» при имплантации «активных» стентов после ангиопластики являются возможные тромбозы и отказ клиницистов от использования препаратов, рекомендованных производителями стентов (клопидогрель + аспирин), что может привести к увеличению числа острых тромбозов коронарных артерий от 1 до 6%, а вероятность летального исхода возрастет в 6 раз. Причины подобных тромбозов, по мнению ведущего патологоанатома армии США Р. Вирмани, таковы:

- отложенная эндотелизация стенки сосуда в месте установки стента;
- реакция организма на полимер, который является матрицей для лекарственных средств.

Первый пункт относится ко всем видам стентов с антипролиферативными покрытиями. Производители утверждают, что данные вещества тормозят митоз клеток на стадии G₀. Это означает, что клетка после выполнения своих функций без деления отмирает (апоптоз). Время жизни эндотелиальных клеток — 90-100 дней, в дальнейшем они слущиваются, их место должны занять новые клетки, однако «активное» покрытие препятствует такой замене.

Вторая причина связана с использованием стентов Sypher. К сожалению, пока нет специфичных маркеров, которые могли бы дать информацию об эндотелизации участка сосуда со стентом, поэтому

клиницисты каждый раз, принимая решение об отмене антиагрегантных препаратов, рискуют потерять пациента. Ж. Машекурт (Гренобль) считает, что единственным выходом из этой ситуации является назначение антиагрегантов пожизненно.

Дж. Лемесле (Лиль) представил доклад по рецидивирующему тромбозу стента. Использование в клиниках стран Европы стентов после ангиопластики — важное достижение в медицине. Принятые как нормальные 70% тромбозов коронарных артерий при инфаркте миокарда необходимо забыть. С началом применения эндопротезов отмечается снижение тромбозов на 20-40%, по сравнению с аналогичными показателями при имплантации стентов. Автор проанализировал данные 2 190 пациентов за двухлетний период наблюдения (май 2003 г. — май 2005 г.). Задокументированный ангиографически первичный тромбоз стента был выявлен у 49 больных с инфарктом миокарда (2,24%), причем у 85,7% пациентов — в первые 11 дней после установки стента; у 79,6% больных развился острый коронарный синдром с повышением сегмента ST (55,1%) и депрессией сегмента ST (24,5%). У всех пациентов была предпринята попытка восстановления кровотока: 39 больных успешно перенесли окклюзию, 14 — впоследствии перенесли рецидив тромбоза стента, который последовал в среднем через 4,5 дня (от 0 до 11 дней). Следует отметить, что у 8 пациентов из 14 были установлены «активные» стенты.

Выполнение перкутанных вмешательств на клапанах сердца

С 2002 по 2005 г. прооперировано 270 пациентов из разных стран (США, Канады, Германии, Франции) по поводу перкутанного аортального протезирования. В настоящее время имплантируются 20 разновидностей искусственных клапанов. По данным, представленным А. Крибиен (Руан), из первых 14 больных успех был достигнут у 4. Второе исследование, включавшее 42 пациента, успешно завершилось в 80% случаев. Клапаны диаметром 23-26 мм были аргументированно имплантированы 100 пациентам, у 80 больных после операции в разные сроки проведена имплантация стентов в коронарные артерии, из них 65 пациентов полностью восстановились за 6 месяцев и работа имплантированного эндоваскулярного клапана у них удовлетворительная. В Руане прооперировано 36 пациентов, всем установлены биопротезы фирмы Cribier-Edwards, при этом у 4% лиц зарегистрировано госпитальную смертность и 4% больных умерли в течение месяца после выписки из стационара.

Новое в перкутанной интервенционной ангиопластике

В своем сообщении по рутинной перкутанной интервенционной ангиопластике Г. Госселин (Монреаль) представил данные о том, что через год после имплантации «активных» стентов в ствол левой коронарной артерии была констатирована смертность

у 3,5% пациентов в клинике Коломбо; у 17% — в клинике Серрайза и у 0% — в клинике Парка. При этом наиболее показательным маркером рестенозов у пациентов с сахарным диабетом выявился гликозилированный гемоглобин < 7%.

В заявленном докладе П. Серрайза (Роттердам) — «Genous R stent® с быстрой естественной эндотелизацией» — сообщалось, что «голые» металлические стенты проходят обработку в несколько стадий. В результате многостадийной подготовки на стенты химически иммобилизуют моноклональные антитела к эндотелиальным клеткам. Во время прохождения крови после имплантации стента эндотелиальные клетки связываются специфическими антителами, находящимися на поверхности стента.

Бинарный рестеноз при прогнозируемой ускоренной эндотелизации стента в первых клинических исследованиях составил 13%. Как отметил при обсуждении доклада Жак Пуэль, этот показатель рестенозов привычен и неизменен.

Тема последнего доклада конгресса Поля Баррагана звучала так: «Существует ли идеальный стент?». В докладе рассматривались все имеющиеся на рынке конструкции стентов, их покрытия, сравнивались механические, упругоэластические свойства стентов, приводились результаты исследований, посвященных изучению способности системы доставки стентов проходить извилистые участки артерий под углом > 90°. Также было отмечено, что стенты всех компаний имеют практически сходные характеристики, но не идеальны, то есть не соответствуют требованиям, которые предъявляют специалисты. К сожалению, широко развернутая кампания по навязыванию в странах Европы «активных» стентов, при опубликовании положительных результатов широкомасштабных исследований, спонсируемых фирмами-производителями, приводит всех здравомыслящих хирургов в уныние.






Единственным, наиболее приемлемым, обладающим, предположительно, самым лучшим эффектом, в настоящее время может быть признан полилактоновый биодеградирующий стент, который растворяется в организме больного через 6-12 месяцев. Факт исчезновения стентов доказан с помощью внутрисосудистого УЗИ. Однако на этапах его деградации получены тревожные сигналы по непредсказуемому изменению остатков конструкций стента в просвете сосуда, которые могут травмировать его стенку. Исчезновение конструкции стента практически снимает вопросы об эпителизации травмированного участка и нахождении инородного тела.

По мнению докладчика, необходимо усовершенствовать не только конструкцию стента, его покрытие, но и при сложившейся концепции по установке его в сосуде рассматривать его в соответствии со стадиями развития атероматозной бляшки, которая подлежит дальнейшей ангиоинтервенции. Цифры, демонстрируемые в последнее время при малоинвазивных операциях шунтирования коронарных артерий, заставляют задуматься о сложившемся приоритете в имплантации эндопротезов.

ГІНКОФАР
GINKOFAR®

Покращує пам'ять та концентрацію уваги



-  **стимулює роботу мозку**
-  **усуває шум у вухах та запаморочення**
-  **покращує пам'ять та концентрацію уваги**
-  **зменшує біль, пов'язаний із порушеннями кровообігу в нижніх кінцівках (відчуття холоду, повзання «мурашок», затерпання та біль під час ходьби)**
-  **сповільнює процеси старіння**

ГІНКОФАР / GINKOFAR®

Найкраще перед Вами!

1 таблетка містить 40 мг екстракту з Гінґо дволопатевого Упаковка: №20, 60

60-198 Познань, вул. Валбжиска 13, Польща
e-mail: biofarm@biofarm.pl



В.І. Паньків, д.м.н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Ожиріння як медико-соціальна проблема

*Тіло – багаж, котрий несеш все життя.
Чим він важчий, тим коротша подорож.*

Арнольд Глазгоу

Векономічно розвинутих країнах майже 50% населення має надмірну масу тіла, при цьому у 30% з них спостерігається ожиріння. Серед дорослого населення США число осіб з ожирінням зростає на 8% кожних 10 років. За прогнозами дослідників, якщо ожиріння зростатиме такими ж темпами, то до 2030 р. все населення США буде мати надмірну вагу. Серед працездатного населення України ожиріння виявляють майже в 30% випадків, а надмірну масу тіла має кожний четвертий мешканець. Характерні для сучасного суспільства малорухомий спосіб життя, нерациональне харчування зі збільшенням кількості рафінованих продуктів, постійні психологічні стреси призводять до росту частоти ожиріння серед осіб будь-якого віку, особливо молоді.

Ожиріння – одна з найскладніших медико-соціальних проблем сучасності. Широке розповсюдження, тісний зв'язок із способом життя і надзвичайно висока смертність від його наслідків вимагають об'єднання зусиль лікарів різних спеціальностей, а також органів охорони здоров'я з метою своєчасного виявлення та здійснення широкомасштабних профілактичних і лікувальних заходів.

Таблиця 1. Поширеність ожиріння (ІМТ > 30 кг/м²) в деяких країнах світу (ВООЗ, 2005)

| Країна | Рік | Вік (роки) | Поширеність ожиріння (%) | |
|----------------|------|------------|--------------------------|-------|
| | | | чоловіки | жінки |
| Великобританія | 1995 | 6-64 | 15 | 16,5 |
| Фінляндія | 1991 | 20-27 | 14 | 11 |
| Німеччина | 1992 | 22-65 | 20,5 | 26,8 |
| Нідерланди | 1995 | 20-59 | 8,4 | 8,5 |
| США | 1991 | 20-74 | 19,7 | 24,7 |
| Канада | 1991 | 18-74 | 15,0 | 15,0 |
| Австралія | 1991 | 20-65 | 7,8 | 8,9 |
| Канада | 1992 | 18-74 | 13,0 | 14,0 |
| Єгипет | 1992 | 17+ | 16,0 | 38,0 |
| Іран | 1994 | 20-74 | 2,5 | 7,7 |
| Японія | 1993 | 20+ | 1,7 | 2,7 |
| Китай | 1992 | 20-45 | 1,2 | 1,6 |

Ожиріння входить до складу метаболічного синдрому – симптомокомплексу поєднаних між собою патологічних станів (інсулінорезистентності, порушення вуглеводного і ліпідного обміну, артеріальної гіпертензії). Синдром не вважається окремим діагнозом або нозологічною формою, однак має важливе значення для прогнозу та терапії основного захворювання. R. De Fronzo порівнює цей стан з айсбергом: на його поверхні лежать клінічні прояви – цукровий діабет (ЦД), ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ), ожиріння, які, зазвичай, і потрапляють у поле зору лікарів, а в основі – комплекс метаболічних розладів, зумовлених інсулінорезистентністю – станом, що передуює розвитку хвороби.

Поширеність, класифікація, принципи профілактики та лікування ожиріння

Ожиріння – хронічне рецидивуюче захворювання, що характеризується надмірним нагромадженням жирової тканини в організмі.

ВООЗ розглядає ожиріння як епідемію, що охопила мільйони людей: за даними, наведеними на 10-му Міжнародному конгресі з ожиріння (Сідней, вересень 2006 р.), у світі зареєстровано понад 250 млн хворих на ожиріння.

На сьогодні в більшості країн Західної Європи ожирінням (ІМТ > 30 кг/м²) страждає від 10 до 25% населення, у США – від 20 до 25%. Надмірну масу тіла (ІМТ > 25 кг/м²) в індустріально розвинутих країнах, окрім Японії та Китаю, має близько половини населення (табл. 1).

У багатьох країнах світу за останні 10 років захворюваність на ожиріння збільшилася в середньому вдвічі. Розрахунки експертів ВООЗ засвідчують, що до 2025 р. число хворих на ожиріння в світі становитиме 300 млн осіб. Відзначається збільшення кількості осіб із ожирінням серед дитячого населення.

Значимість проблеми ожиріння визначається загрозою інвалідизації пацієнтів молодого віку і зменшенням загальної тривалості життя в зв'язку з розвитком тяжких супутніх захворювань.

До хвороб, що супроводжують ожиріння, відносять цукровий діабет 2 типу, АГ, дисліпидемію, атеросклероз і пов'язані з ним захворювання, синдром нічного апное, гіперурикемію, подагру, репродуктивну дисфункцію,

¹ Клініка загальної, онкологічної і судинної хірургії, Військовий інститут медицини, Варшава, Польща

² Клініка судинної хірургії і ангіології, Медичний центр післядипломної освіти, Варшава, Польща

³ Центральний клінічний шпиталь Столичного управління охорони здоров'я Міністерства внутрішніх справ і адміністрації, Варшава, Польща

жовчокам'яну хворобу, остеоартрити, онкологічні захворювання (у жінок – рак ендометрію, шийки матки, яєчників, молочних залоз, у чоловіків – рак простати; рак прямої кишки в осіб обох статей), варикозне розширення вен нижніх кінцівок, геморої.

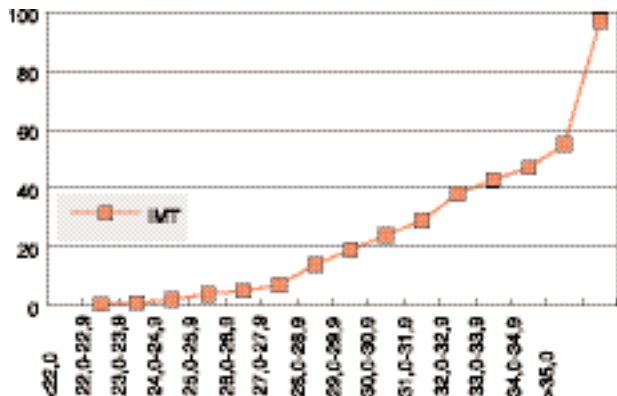


Рис. 1. Залежність між ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу та ІМТ (при ІМТ > 35 кг/м² ризик розвитку ЦД зростає в 93,2 раза)

Супутні захворювання, особливо серцево-судинні, як правило, розвиваються у хворих на ожиріння в молодому віці. Ймовірність їхнього розвитку зростає зі збільшенням маси тіла (рис. 1).

Ризик розвитку супутніх захворювань визначають також особливості відкладення жирової тканини. Найбільш несприятливим для здоров'я вважається абдомінальний тип ожиріння, який поєднується з комплексом гормональних і метаболічних порушень.

Ожиріння – багатофакторне, гетерогенне захворювання

До факторів, які визначають розвиток ожиріння, належать:

- генетичні;
- демографічні (вік, стать, етнічна приналежність);
- соціально-економічні (освіта, професія, сімейний стан);
- психологічні;
- поведінкові (харчування, фізична активність, алкоголь, паління, стреси).

Визначальними серед цих чинників вважають переїдання, надмірне споживання жирної їжі в поєднанні з низькою фізичною активністю в осіб зі спадковою схильністю до розвитку ожиріння.

Ожиріння – результат тривалого порушення енергетичного балансу, коли надходження енергії в організм перевищує його енергетичні витрати. Важливою складовою механізмів патогенезу ожиріння є власне жирова тканина, яка володіє ендо-, ауто- і паракринною функціями.

Речовини, що виділяються жировою тканиною, володіють різноманітною біологічною дією і можуть впливати на активність метаболічних процесів у тканинах і різних системах організму як безпосередньо, так і опосередковано через нейроендокринну систему, взаємодіючи з гормонами гіпофіза, катехоламінами, інсуліном.

Жирова тканина виділяє:

- лептин;

- фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α);
- інтерлейкін-6;
- вільні жирні кислоти (ВЖК);
- протеїн, який стимулює ацетилювання;
- інгібітор активатора плазміногену-1 (ІАП-1);
- трансформуючий фактор росту В;
- ангіотензиноген.

Жирова тканина також містить важливі регулятори ліпопротеїнового метаболізму: ліпопротеїнову та гормоночутливу ліпазу; протеїн, який переносить ефіри холестерину.

На функцію жирової тканини, в свою чергу, впливають катехоламіни, кортикостероїди, інсулін. Велике значення в регуляції енергетичного обміну має система ЦНС: гіпоталамус – жирова тканина, ключовою ланкою якої є лептин. Вважається, що функція лептину скерована здебільшого на збереження запасів енергії, тобто на адекватність нагромадження жиру. Лептин також розглядається як інтегратор нейроендокринних функцій (схема 1).

Ожиріння характеризується гіперлептинемією, яка вважається наслідком резистентності до дії лептину. Ймовірно, що жирова тканина, як ендокринний орган, здійснює адіпостатичну функцію, а за умов тривалого позитивного енергетичного балансу і збільшення маси тіла розвивається стан дисфункції жирової тканини, підсилюється її секреторна функція, що призводить до розвитку порушень метаболізму, супроводжуваних ожирінням.

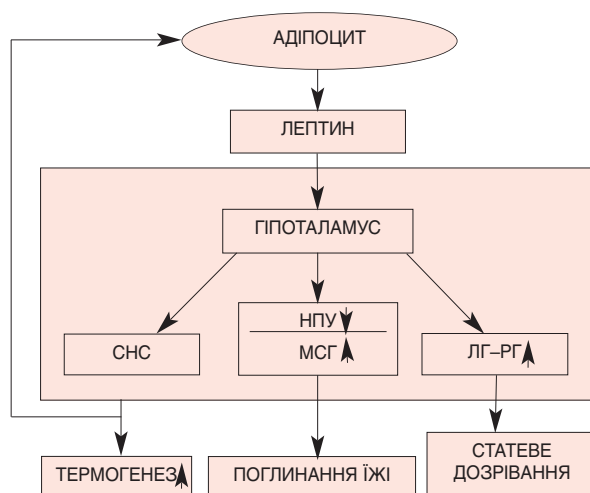


Схема 1. Основні ефекти лептину (за J. Stock)

Верифікація ожиріння

Для верифікації ожиріння застосовують показник індексу маси тіла (ІМТ), який розраховується як співвідношення маси тіла (кг) до зросту (м²).

Характер розподілу жирової тканини визначається за допомогою коефіцієнта окружність талії/окружність стегон (ОТ/ОС).

Величина ОТ/ОС для чоловіків > 1,0 і жінок > 0,85 свідчить про абдомінальний тип ожиріння.

Показником клінічного ризику розвитку метаболічних ускладнень ожиріння є також величина окружності талії (табл. 2).

Таблиця 2. Окружність талії і ризик розвитку метаболічних ускладнень (ВООЗ, 1997)

| Стать | Збільшений показник | Високий показник |
|----------|---------------------|------------------|
| Чоловіки | ≥ 94 см | ≥ 102 см |
| Жінки | ≥ 80 см | ≥ 88 см |

Таблиця 3. Класифікація ожиріння за ІМТ і ризик супутніх захворювань

| Типи ожиріння | ІМТ (кг/м ²) | Ризик супутніх захворювань |
|----------------------|--------------------------|----------------------------|
| Дефіцит маси тіла | < 18,5 | Є ризик інших захворювань |
| Нормальна маса тіла | 18,5-24,5 | Звичайний |
| Надмірна маса тіла | > 25,0 | Підвищений |
| Ожиріння I ступеня | 30,0-34,9 | Високий |
| Ожиріння II ступеня | 35,0-39,9 | Дуже високий |
| Ожиріння III ступеня | > 40,0 | Надзвичайно високий |

Класифікації ожиріння

На сьогодні використовують наступні класифікації ожиріння:

- За етіологічним принципом:
 - аліментарно-конституційне;
 - гіпоталамічне;
 - ендокринне;
 - ятрогенне.
- За типом відкладення жирової тканини:
 - абдомінальне (андроїдне, центральне);
 - гіноїдне (сіднично-стегнове);
 - змішане.
- За індексом маси тіла (ВООЗ, 1997) (табл. 3).

Класифікація за ІМТ використовується для діагностики ожиріння, визначення ризику розвитку супутніх захворювань і тактики лікування хворих на ожиріння. Ожиріння як хронічне захворювання потребує ефективного й адекватного лікування.

Надання медичної допомоги хворим на ожиріння полягає у профілактиці збільшення маси тіла, лікуванні супутніх захворювань, виключенні взаємодіючих факторів ризику, зменшенні маси тіла, підтримуванні досягнутої ваги.

Принципи лікування та профілактики

Мета профілактики ожиріння – попередити розвиток ожиріння в осіб з нормальною та надмірною масою тіла, знизити ризик або запобігти розвитку тяжких супутніх захворювань.

Показання до проведення профілактики – сімейна спадкова схильність до розвитку ожиріння та захворювань, що його супроводжують (ЦД 2 типу, АГ, ІХС та ін.), наявність ранніх факторів ризику метаболічного синдрому (гіперліпідемії, порушення толерантності до вуглеводів та ін.), ІМТ > 25 кг/м² у жінок, які не народжували.

Лікування ожиріння доцільно скерувати не тільки на зменшення ваги, але й на запобігання розвитку хвороби, істотне покращання стану здоров'я хворого або усунення вже наявних супутніх захворювань.

Мета лікування:

- помірне зменшення маси тіла з обов'язковим зменшенням факторів ризику чи покращанням перебігу супутніх захворювань;
- стабілізація ваги;
- адекватний контроль асоційованих порушень;
- поліпшення якості і збільшення тривалості життя хворих.

Для успішного виконання програми зі зниження і підтримування досягнутої маси тіла необхідна наявність:

- кваліфікованих фахівців різного профілю;
- програми зі зниження маси тіла, що містить чіткі рекомендації з харчування, фізичної активності і тривалої зміни способу життя хворих;
- методики розрахунку добової калорійності їжі та складання індивідуального харчового раціону;
- регулярного моніторингу з обов'язковою реєстрацією показників, що відображають ефективність лікування.

На сьогодні прийнята методика помірного поетапного зменшення маси тіла із урахуванням показника ІМТ і супутніх факторів ризику (схема 2).

Доведено, що зменшення ваги на 5-15% від початкової величини супроводжується значним покращанням перебігу супутніх захворювань. Досягнення такої втрати маси



Схема 2. Стратегія лікування ожиріння

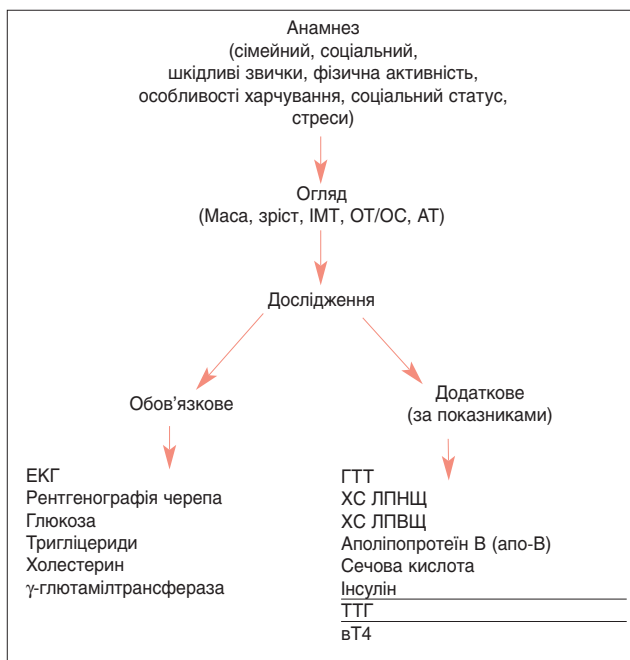


Схема 3. Первинне обстеження хворого

тіла є фактично і фізично реальним, проте інтенсивне зменшення маси тіла є небезпечним, оскільки існує ризик виникнення рецидивів і розвитку ускладнень.

Перед призначенням лікування здійснюють ретельний скринінг і обстеження пацієнтів (схема 3).

Для лікування ожиріння застосовують немедикаментозні методи (навчання хворих, раціональне гіпокалорійне харчування, підвищення фізичної активності, зміна способу життя), медикаментозні засоби, а також хірургічне втручання.

Основу лікування становить раціональне гіпокалорійне харчування, враховуючи індивідуальні харчові звички хворого, його спосіб життя, вік, стать, економічні можливості, в поєднанні з підвищенням фізичної активності.

Фармакотерапія є важливою складовою лікування хворих на ожиріння, і показаннями до її проведення є:

- ІМТ > 30 кг/м², якщо зменшення маси тіла за 3 місяці немедикаментозного лікування становить менше 10%;
- ІМТ > 27 кг/м² при абдомінальному ожирінні або верифікованих супутніх захворюваннях. Якщо зменшення маси тіла за 3 місяці немедикаментозного лікування становить менше 7%;
- коли є загроза рецидивів після зменшення маси тіла, за необхідності швидкого зменшення ваги, при припиненні паління, сезонних депресивних розладах, тривалих стресах.

За відсутності протипоказань для лікування ожиріння застосовують препарати центральної дії (фентермін, дексфенфлюрамін, сибутрамін, флуоксетин), периферичної дії (метформін, орлістан), периферичної і центральної (термогенні симпатоміметики, гормон росту, андрогени, препарати замісної гормональної терапії або естроген-гістогенні препарати).

Загалом програма зі зменшення маси тіла може вважатися ефективною, якщо вдається:

- на етапі зменшення маси тіла знизити показники на 5-10 кг зі зменшенням факторів ризику;

- на етапі підтримування маси тіла зберегти досягнуті показники або не допустити їх збільшення більше ніж на 3 кг протягом наступних двох років спостереження;

- домогтися стійкого зменшення обсягу талії на 4 см.

Основна мета програми з контролю маси тіла – попередження розвитку чи істотне покращання перебігу супутніх ожирінню захворювань, поліпшення якості і тривалості життя.

Ожиріння і дисліпідемія

Ожиріння характеризується наявністю тяжких супутніх ускладнень, одним із яких є атеросклероз. Ожиріння, особливо його абдомінальна форма – це самостійний фактор ризику розвитку атеросклерозу (табл. 4).

Спектр ліпідограми при абдомінальному ожирінні зміщений у бік атерогенезу:

- гіпертригліцеридемія;
- підвищення рівня ВЖК;
- зниження ХС ЛПВЩ;
- підвищення ХС ЛПНЩ;
- підвищення рівня апо-В;
- збільшення співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ;
- виражене постпрандіальне підвищення ліпопротеїнів, багатих на тригліцериди;
- порушення співвідношення ліпопротеїнової ліпази і печінкової тригліцеридліпази.

Порушення з боку згортаючої системи крові: підвищення рівня ІАП-1 і фактора VII підсилює схильність до тромбоутворення.

Абдомінальне ожиріння самостійно й опосередковано (через інсулінорезистентність) сприяє розвитку атеросклерозу. Інсулінорезистентність є центральною ланкою метаболічного синдрому і самостійним фактором ризику серцево-судинних захворювань (схема 4).

При абдомінальному ожирінні спостерігається гіперкортизолемія, що, з одного боку, сприяє зниженню чутливості тканин до інсуліну і порушенню толерантності до глюкози, а з іншого – підсиленню глюконеогенезу, зниженню печінкового кліренсу інсуліну і підсиленню інсулінорезистентності в м'язах.

Лікування хворих на ожиріння з дисліпідемією повинно бути скерованим на ранню профілактику можливих ускладнень і ґрунтуватися на результатах обстеження (табл. 5).

Біохімічний аналіз крові хворих на ожиріння обов'язково має містити визначення рівня загального холестерину і тригліцеридів, глюкози, а за наявності порушень і при абдомінальному ожирінні – ХС ЛПВЩ, ХС



Схема 4. Інсулінорезистентність – центральна ланка метаболічного синдрому

Таблиця 4. Фактори ризику атеросклерозу

| Фактори, що піддаються корекції | | Фактори, що не піддаються корекції |
|---|--|--|
| спосіб життя | біохімічні та фізіологічні характеристики | характеристики особи |
| Висококалорійне харчування з підвищеним вмістом насиченого жиру і холестерину | Гіперхолестеринемія (підвищення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ)) АГ ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) | Вік: чоловіки > 45 років; жінки > 55 років або рання менопауза без замісної гормональної терапії |
| | Низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ($< 1,0$ ммоль/л) | Стать – чоловіча |
| Паління | Гіпертригліцеридемія ($> 2,3$ ммоль/л) | |
| Низька фізична активність | Гіперглікемія/діабет | Обтяжений сімейний анамнез (інфаркт міокарда, раптова смерть, атеросклероз іншої локалізації) |
| Надмірне вживання алкоголю | Інсулінорезистентність/гіперінсулінемія Ожиріння Фактори, що сприяють тромбоемболоутворенню | у близьких родичів: чоловіків до 55 років і жінок до 65 років) |

ЛПНЩ, апо-В, при можливості – визначення рівня інсуліну натще, оскільки базальна гіперінсулінемія вважається непрямую ознакою інсулінорезистентності.

Лікування дисліпідемії при ожирінні полягає в комплексному підході, головним у якому є зменшення маси тіла і раціональне харчування (табл. 6).

Тривалість немедикаментозних заходів – 12-16 тижнів, за відсутності ефекту доцільне призначення фармакотерапії.

Під час призначення гіполіпідемічних препаратів необхідно враховувати особливості цієї групи ліків і тривалість їхнього застосування. З біохімічних показників найбільш вірогідним критерієм призначення специфічної терапії є ХС ЛПНЩ.

З метою первинної профілактики ІХС застосовують 2 підходи: популяційний і когортний. Однак досягнення ідеальних значень ліпідів крові в населення є абсолютно не реальним завданням навіть у найбільш економічно розвинутих країнах. Тому використовується когортний підхід, тобто обстеження і лікування тільки пацієнтів із груп високого ризику. У цьому контексті ЦД 2 типу займає особливе, унікальне місце. Для ЦД 2 типу характерний ранній розвиток і швидке прогресування атеросклерозу, що є патогенетичним субстратом ІХС.

Порушення ліпідного обміну при ЦД 2 типу мають певні особливості, які визначають підходи до їхньої корекції.

- Підвищення атерогенних класів ліпопротеїнів:
 - високий рівень ХС ЛПНЩ і тригліцеридів;
 - підвищений або високий рівень ХС ЛПНЩ.
- Зниження антиатерогенного класу ліпопротеїнів:
 - низький рівень ХС ЛПВЩ.

При виявленні у хворого на цукровий діабет 2 типу порушень подібного характеру однією із найважливіших умов їхньої корекції є досягнення стійкої компенсації вуглеводного обміну.

Вибір гіполіпідемічного препарату визначається ступенем його доведеної ефективності за даними плацебо-контрольованих досліджень, безпечністю при тривалому

застосуванні, переносимістю, вартістю. Найбільш оптимальних значень ліпідів крові у хворих ЦД 2 типу можна домогтися шляхом застосування двох груп препаратів: статинів і фібратів. Незважаючи на унікальні властивості нікотинової кислоти, вона не може бути рекомендована хворим на цукровий діабет через негативний вплив на вуглеводний обмін.

Виходячи з характеру впливу препаратів на ліпідний профіль, показання до призначення гіполіпідемічних засобів представлені в таблиці 7.

Раціональне харчування і фізична активність – основа програми з контролю маси тіла

Ожиріння – результат тривалого існування позитивного енергетичного балансу, що виникає у разі переваги надходження енергії над її витратою. В результаті це призводить до нагромадження жирової тканини і збільшення маси тіла. Для зменшення ваги необхідно створити негативний енергетичний баланс, що досягається внаслідок зменшення надходження енергії та збільшення її витрати завдяки підвищенню фізичної активності.

Сумарна витрата енергії складається з трьох частин:

- Основний обмін – енергія, що витрачається на підтримання обміну речовин у стані спокою (60%).
- Термогенез (специфічна динамічна дія їжі) – збільшення продукції тепла після прийому їжі (10%).
- Фізична активність – витрата енергії залежить від рівня фізичних навантажень (20-40%).

Надходження енергії відбувається за рахунок жиру, часто прихованого, білків, вуглеводів і алкоголю (1 г забезпечує 7 ккал). Для зменшення надходження енергії в першу чергу рекомендується обмежене споживання жиру й алкоголю.

Рекомендації з раціонального харчування

- Збалансоване споживання білків, жирів і вуглеводів у добовому раціоні.
- Вживання продуктів із високим вмістом клітковини та низьким глікемічним індексом.

Таблиця 5. Основні біохімічні критерії ризику ІХС

| Показники | Нормальні значення | Граничні значення | Високий ризик ІХС |
|----------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| Загальний ХС | $< 5,2$ ммоль/л | 5,2-6,2 ммоль/л | $> 6,2$ ммоль/л |
| ХС ЛПНЩ | $< 3,4$ ммоль/л | 3,4-4,1 ммоль/л | 4,1 ммоль/л |
| ХС ЛПВЩ | 1,6 ммоль/л | - | $< 0,9$ ммоль/л |
| Тригліцериди | $< 2,3$ ммоль/л | 2,3-4,5 ммоль/л | $> 4,5$ ммоль/л |
| Загальний ХС/ХС ЛПВЩ | $< 5,0$ | 5,0-6,0 | $> 6,0$ |

Таблиця 6. Рекомендований баланс гіполіпідемічної дієти

| Фактори харчування | Профілактика | ІХС |
|--------------------|---|-----------------|
| Жири | $< 30\%$ від загальної калорійності раціону | |
| Жирні кислоти: | | |
| насичені | 8-10% | $< 7\%$ |
| поліненасичені | $< 10\%$ | |
| мононенасичені | $< 15\%$ | |
| Вуглеводи | $\geq 55-60\%$ | |
| Білки | Близько 15% | |
| Холестерин | < 300 мг/добу | < 200 мг/добу |
| Баластові речовини | Не менше 30 г на добу | |

Таблиця 7. Показання до призначення гіполіпемічних препаратів

| Типи гіперліпемії | Показання до призначення | Препарати |
|------------------------|--|-----------------------------|
| II a | Підвищення рівня ЛПНЩ при ТГ < 2,3 ммоль/л | Секвестранти жовчних кислот |
| II a, II b | Підвищення рівня ЛПНЩ при ТГ < 4,5 ммоль/л | Статини |
| II a, II b, III, IV, V | Усі форми гіперліпемій | Нікотинова кислота |
| II b, III, IV, V | Гіпертригліцеридемія будь-якої виразності | Фібрати |

- Вживання продуктів із низьким вмістом жиру (насичені жири < 10%, холестерин < 300 мг/добу).
- Вживання рослинних білків.
- Розумний підхід в обмеженні і різноманітності їжі.

Розрахунок калорійності добового раціону здійснюється за формулами, поданими в таблиці 8.

Для зменшення маси тіла рекомендується знизити добу калорійність на 20%, але не менше 1 200 ккал на добу.

У разі початкового споживання хворим понад 3000-4000 ккал на добу показане поступове зниження калорійності добового раціону. Темп зменшення маси тіла повинен становити 0,5-1,0 кг за тиждень, 10-15% протягом 3 місяців із подальшим підтриманням ваги впродовж 6-9 місяців.

Розподіл калорійності протягом доби

Рекомендується 3 основних прийоми їжі і 2 проміжних. У результаті проведених досліджень було встановлено, що при регулярному пропущенні одного з основних прийомів їжі в день достовірно збільшується частота розвитку ожиріння. Також існує позитивна кореляція між ожирінням і пропущенням сніданку.

Рекомендований розподіл добової калорійності: сніданок – 25%, другий сніданок – 10%, обід – 35%, полуденок – 10%, вечеря – 20%. Останній прийом їжі бажаний до 20-ї години.

Важливою складовою програми зі зменшення маси тіла є підвищення фізичної активності. Фізичні тренування сприяють зменшенню ваги за рахунок безпосередніх енергетичних витрат, але в той же час розглядаються й інші механізми, згідно з якими підвищена фізична активність дозволяє досягти зменшення, а головне – підтримання маси тіла.

Найбільш ефективними є аеробні вправи: ходьба, біг, плавання, їзда на велосипеді, лижний спорт, стрибки на скакалці.

Основними умовами виконання індивідуальної програми з фізичних вправ для зменшення маси тіла є регулярне виконання аеробних фізичних вправ (не менше 3-4 разів на тиждень), поступове збільшення інтенсивності і тривалості занять, підбір індивідуальних варіантів із врахуванням супутніх ускладнень.

Поеднання раціонального харчування з підвищенням фізичної активності забезпечить зменшення маси тіла, а зміна стилю життя – збереження досягнутого результату.

Організація навчання хворих на ожиріння

Головною особливістю лікування ожиріння як хронічного захворювання є тривала терапія, яку необхідно здійснювати в атмосфері взаєморозуміння і довіри лікаря й пацієнта.

Для досягнення позитивного ефекту лікування ожиріння пацієнт насамперед повинен усвідомити особливості свого захворювання і навчитися самостійно контролювати масу тіла. Як і коли хворий звернеться до лікаря за допомогою, залежить від багатьох як зовнішніх, так і внутрішніх факторів. Згідно з теорією самопізнання Prochaska і Di Clemente зміна поведінки являє собою процес із 5 етапів:

1. Стадія байдужості: хворого не хвилює проблема власного здоров'я, і він реально не оцінює ситуацію.
2. Стадія розмірковування: на цій стадії відбувається оцінка можливих наслідків зміни поведінки.
3. Стадія підготовки: пацієнт приймає рішення для певних дій.

При переході від стадії підготовки до стадії дії на перший план виходить роль лікаря. Успіх лікування багато в чому залежить саме від того, як поведе себе в цій ситуації лікар, чи знайде він контакт із хворим.

4. Стадія дії: пацієнт втягнутий до процесу зміни свого способу життя, модифікації поведінки.
5. Фінальна стадія – підтримання – є успішною лише в тому разі, якщо хворий впевнений у своїх діях і реально оцінює досягнуті результати.

Процес лікування фактично розпочинається на стадії підготовки, коли пацієнт складає план дій.

Формування і закріплення мотивації на тривале лікування насамперед необхідні для максимального попередження рецидивів.

Велике значення при цьому має вплив зовнішніх мотивацій. На кожному етапі лікування вони мають різний характер і повинні бути підібрані і контролюватися лікарем відповідно до індивідуальних характеристик пацієнта.

Важливо, щоб лікування ожиріння відбувалося в атмосфері інтерактивності, тому медичний персонал, що бере участь у лікуванні пацієнта, повинен бути мотивований і у ставленні до нього як до особистості, і у відношенні лікування до самого захворювання.

Комплекс терапії ожиріння повинен обов'язково містити програму з навчання пацієнтів, для успішного виконання якої необхідна наявність:

- кваліфікованого персоналу;
- структурованої програми;
- матеріально-технічного забезпечення;
- критеріїв оцінки ефективності навчання.

Мета структурованої програми:

- досягнення оптимальної маси тіла;
- профілактика розвитку супутніх захворювань;
- поліпшення якості і збільшення тривалості життя пацієнтів.

Таблиця 8. Формули для розрахунку калорійності добового раціону

| Стать | Вік | Формула | Активність |
|----------|-------------|---|----------------------------------|
| Жінки | 18-30 років | $(0,0621 \times \text{маса в кг} + 2,0357) \times 240$ (ккал) | 1,0 – низька фізична активність |
| | 31-60 років | $(0,0342 \times \text{маса в кг} + 3,5377) \times 240$ (ккал) | |
| | > 60 років | $(0,0377 \times \text{маса в кг} + 2,7545) \times 240$ (ккал) | |
| Чоловіки | 18-30 років | $(0,0630 \times \text{маса в кг} + 2,8957) \times 240$ (ккал) | 1,0 – низька фізична активність |
| | 31-60 років | $(0,0484 \times \text{маса в кг} + 3,6534) \times 240$ (ккал) | 1,3 – помірна фізична активність |
| | > 60 років | $(0,0491 \times \text{маса в кг} + 2,4587) \times 240$ (ккал) | 1,5 – висока фізична активність |

Задачі навчання:

- створення і підтримання мотивації хворих на тривале лікування;
- надання пацієнтам інформації про захворювання, про їхні індивідуальні проблеми та шляхи їх вирішення;
- вироблення адекватного відношення хворих до захворювання й оцінки свого стану, визначення індивідуальної мети лікування;
- роз'яснення пацієнтам необхідності досягнення маси тіла, яка відповідає стану оптимального здоров'я;
- навчання самоконтролю і планування харчування;
- розробка індивідуальної програми зі зменшення маси тіла.

Побудова плану занять полягає в принципі зміцнення мотивації на тривале лікування, поступове зменшення маси тіла і наступного підтримування досягнутих результатів.

Перші заняття присвячені характеристичі сутності і причин ожиріння, обговоренню наслідків захворювання і можливих способів зменшення маси тіла.

Спеціальне заняття відведене ключовому моменту в лікуванні ожиріння – принципам раціонального харчування. Проводять бесіду у формі діалогу про якісний склад їжі, розраховується індивідуальна добова норма калорій і кількість споживаного жиру, розподіляється калорійність добового раціону, враховуючи спосіб життя і стан здоров'я пацієнта.

Окремі години відведені для обговорення порушень харчової поведінки і можливих варіантів їхньої корекції.

Виробляється підбір індивідуальних варіантів фізичних вправ після визначення толерантності до фізичних навантажень.

Фахівець-гінеколог проводить заняття з проблеми порушень репродуктивної функції жінок при ожирінні.

На практичних заняттях проводять: оцінку антропометричних показників; навчання вимірювання АТ; вирішення ситуаційних задач із харчування; складання індивідуального раціону харчування.

Розроблено щоденник самоконтролю, який кожного дня заповнюється пацієнтом і систематично перевіряється лікарем. Функціональне значення такого щоденника полягає у забезпеченні взаємозв'язку пацієнта і лікаря, формуванні активної позиції в лікуванні, моніторингу антропометричних даних і показників метаболізму.

Важливий момент у лікуванні і навчанні пацієнтів – анкетування, оскільки є одним із засобів зворотного зв'язку, що дозволяє не тільки контролювати процес навчання хворого, але й глибше зрозуміти його особистість, психологічні та соціально-побутові труднощі.

Важливо, щоб у результаті проведеного циклу навчання пацієнт надалі зумів застосувати на практиці свої знання і навички з метою самостійного контролю за масою тіла.

Після курсу занять, розрахованого на 9 днів, проводиться постійний моніторинг, який містить:

- контроль антропометричних показників, стану вуглеводного та ліпідного обмінів, АТ;
- контроль щоденника харчування;
- перерахунок калорійності добового раціону, враховуючи зменшення маси тіла;
- спостереження за хворими впродовж двох років з метою оцінки ефективності програми.

Висновки

Клінічно значущим, що приносить реальну користь здоров'ю хворих, вважається зменшення маси тіла на 5-10% за 4-6 місяців. Як свідчать результати досліджень, при такому схудненні ризик серцево-судинних захворювань зменшується на 9%, ЦД 2 типу – на 44%, загальної смертності – на 20%, смертності від онкологічних захворювань, асоційованих з ожирінням, – на 40%.

У цій ситуації очевидна необхідність вироблення ефективної стратегії профілактики та лікування ожиріння.

Література

1. Бондар П.М. Метаболічний синдром // Лікування та діагностика. – 2001. – № 4. – С. 24-29.
2. Кононенко І.В., Суркова Е.В., Анциферов М.Б. Метаболічний синдром с позиции эндокринолога: что мы знаем и что уже можем сделать // Проблемы эндокринологии. – 1999. – № 4. – С. 36-41.
3. Петрова Т.В., Стрюк Р.И., Бобровницкий И.П. и др. О взаимосвязи избыточной массы тела, артериальной гипертензии, гиперинсулинемии и нарушении толерантности к глюкозе // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 30-33.
4. Тронько М.Д., Лучицький Є.В., Паньків В.І. Ендокринні аспекти метаболічного синдрому. – Київ-Чернівці, 2005. – 184 с.
5. Abbasi F., McLaughlin T., Lamendola C., Reaven G.M. The relationship between glucose disposal in response to physiological hyperinsulinemia and basal glucose and free fatty acid concentrations in healthy volunteers // J Clin Endocrinol Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 1251-1254.
6. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2002 // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25. – P. 33-50.
7. Dixon J.B. Assessment of obesity and its associated comorbidities // Obesity reviews. – 2006. – Vol. 7, Suppl. 2. – P. 2.
8. Ferrannini E. Insulin resistance vs. insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects // Endocr Rev. – 1998. – Vol. 19. – P. 477-490.
9. Moodie R., Swinburn B., Richardson J., Somaini B. Childhood obesity - a sign of commercial success, but a market failure // Int J Pediatric Obesity. – 2006. – Vol. 1. – P. 133-138.
10. Pratley R.E., Weyer C., Bogardus C. Metabolic abnormalities in the development of type 2 diabetes mellitus. In: Diabetes Mellitus: A Fundamentals and Clinical Text. Edited by LeRoith D., Taylor S. Philadelphia: Lippincott, 2000. – P. 548-577.
11. Weyer C., Pratley R.E., Tataranni P.A. Role of insulin resistance and insulin secretory dysfunction in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: lessons from cross-sectional, prospective, and longitudinal studies in Pima Indians // Current Opinion in Endocrinology and Diabetes. – 2002. – Vol. 9. – P. 130-138.
12. Wadden T.A., Berkowitz R.I., Womble L.G. et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity // The New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 353. – P. 2111-2120.



МЕТФОРМИН – ВЫБОР №1

**Снижает уровень глюкозы
у больных сахарным диабетом**
Не вызывает гипогликемию
Снижает массу тела



Рег. свид. №: UA/3446/01/02

**ПРИ САХАРНОМ
ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА**



Заместительная гормональная терапия и сердечно-сосудистая система: уроки и вопросы, требующие ответов

Кардиоваскулярные заболевания – ведущая причина смерти американок (более 500 тыс. смертельных случаев ежегодно). Смертность вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) превышает смертность от рака груди у женщин всех возрастов. Большинство кардиоваскулярных событий развивается у них в период постменопаузы, в среднем на 10 лет позже, чем у мужчин, и это происходит благодаря защитному эффекту женских половых гормонов, особенно эстрогена, до менопаузы [1, 2, 3].

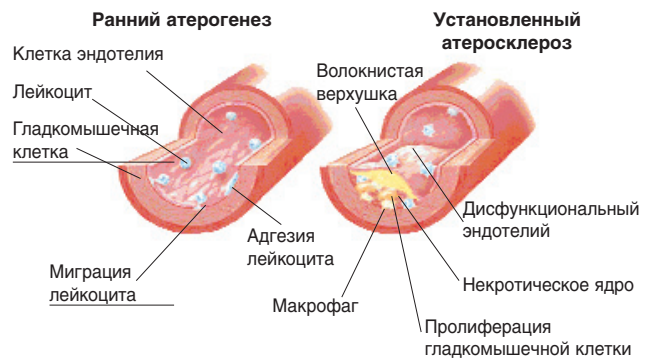
Данные испытаний, проводимых на животных, и обзорных исследований, таких как Nurses Health Study, подтверждают наличие кардиопротекторного эффекта гормональной терапии (ГТ) после наступления менопаузы. Хотя данный эффект не был доказан в рандомизированных контролируемых плацебо исследованиях как при первичной, так и при вторичной профилактике, которые, наоборот, продемонстрировали негативные тенденции [4, 5, 6]. Многие вопросы о целесообразности применения ГТ остались без ответа.

В обзоре сделаны выводы о действии эстрогена, полученные на основании фундаментальных научных данных, результатов испытаний, проводимых на животных, обзорных и рандомизированных исследований, а также дискуссии об оставшихся без ответов вопросах о применении ГТ и сердечно-сосудистом риске.

Обоснование применения эстрогенов на молекулярном и клеточном уровнях

Эстроген может оказывать как положительные, так и отрицательные эффекты на сердечно-сосудистую систему [7]. С одной стороны, он потенциально имеет положительное влияние на липиды: снижает уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), увеличивает уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), обладает вазодилатацией посредством оксида азота и предотвращает атеросклеротическое повреждение сосудов. С другой стороны, эстрогены повышают уровень триглицеридов и С-реактивного белка (СРБ) [8-12].

Кроме этого, эстроген обладает многими протромботическими эффектами: увеличивает уровень протромбина и уменьшает уровень антитромбина III, тем самым способствуя повышению риска венозных тромбозов [13,14].



Положительные эффекты ГТ

| | |
|-------------------------------|--------------------------------------|
| ↑ Вазодилатация | ↓ Воспаление |
| ↑ Окись азота | ↑ Окись азота |
| ↓ Эндотелий | ↓ CAM |
| ↑ Cox-2 | ↓ MCP-1 TNF-α |
| ↓ Прогрессирующее повреждение | |
| ↑ Окись азота | ↓ Активация тромбоцитов |
| ↓ Воспаление | ↓ Пролиферация гладкомышечных клеток |
| ↓ LDL-окисление/закрепление | |

Измененная биология ГТ

| |
|------------------------------|
| ↓ Экспрессия ЭР, функция |
| ↓ Вазодилатация |
| ↑ Активация воспаления |
| ↑ Неустойчивость тромбоцитов |
| ↑ MMP |
| ↑ Реваскуляризация |

CAM – клеточная адгезия молекул, Cox-2 – циклооксигеназа-2, ER – рецептор эстрогена, HRT – заместительная гормональная терапия, LDL – липопротеины низкой плотности, MCP – моноцитарный хемоаттрактантный протеин, MMP – матрикс-металлопротеиназа, TNF – тумор-некротический фактор

Рисунок. Эстроген: преимущества и тромбогенные эффекты

Многие из перечисленных воздействий эстрогена являются результатом эффекта первого прохождения через печень при энтеральном, но не трансдермальном применении ГТ. Например, увеличение уровня СРБ происходит только при применении эстрогенов внутрь, однако насколько это связано с увеличением сердечно-сосудистого риска болезни – до сих пор неизвестно [15, 16].

Эти наблюдения подтверждают потенциальную важность способа применения ГТ в отношении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Механизмы действия эстрогена

Понимание механизмов воздействия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему в последнее время расширилось и стало понятно, что сложность биологических

¹Division of Cardiology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

²Molecular Cardiology Research Center and the Division of Cardiology, Tufts-New England Medical Center, Boston, Massachusetts

эффектов эстрогенов является отражением их механизмов действия.

Как отмечалось выше, эстрогены регулируют разнообразные системные или циркуляторные факторы, включая липиды, воспалительные факторы, свертывающую и антисвертывающую системы крови. Эстрогены могут воздействовать непосредственно на сердце и сосуды, эффекты их обусловлены эстрогеновыми рецепторами (ЭР), два из которых известны, как ЭР- α и ЭР- β , которые обуславливают действие на клетки и ткани сердечно-сосудистой системы [7, 8].

Рецепторы эстрогена в классическом варианте представлены как лигандактивированный фактор транскрипции, который находится в ядре клетки и регулирует экспрессию гена в ответ на связывание с гормонами. Данный механизм, часто называемый геномным путем, вероятно, лежит в основе долговременных эффектов эстрогена, таких как влияние на уровень липидов и коагуляционные факторы.

Позже стало понятно, что рецепторы эстрогена преобразовывают кратковременные, происходящие в течение нескольких минут эффекты, и относятся к негеномному пути, поскольку не зависят от изменений экспрессии гена [17].

Эти эффекты эстрогена опосредованы субпопуляцией эстрогеновых рецепторов, находящихся на мембране клетки. Наиболее изученный пример такого негеномного пути действия эстрогена на сердечно-сосудистую систему – активация эндотелиальной клетки синтетазой оксида азота, что приводит к артериальной вазодилатации в ответ на применение эстрогена.

Патологические состояния и сердечно-сосудистые эффекты эстрогена

Количество доказательств, демонстрирующих эффективность действия эстрогенов на сосуды в зависимости от степени развития атеросклеротического процесса, увеличивается.

Например, экспрессия рецепторов эстрогена заметно уменьшена в атеросклеротических артериях. Таким образом, рецепторзависимые эффекты на сосуды добавляются к потенциальным атеросклеротическим, что приводит к снижению или отсутствию эффектов в пораженных атеросклерозом артериях [18,19]. Кроме того, эффекты эстрогена в данном случае могут иметь различные последствия, которые зависят от исходного состояния сосуда. Например, эстроген регулирует специфические частицы матрикс-металлопротеазы (ММР), такие как ММР-9, и ухудшает внеклеточную матрицу артериальной стенки [20].

Таким образом, в неповрежденных артериях вызванное эстрогеном увеличение в ММР-9 может не иметь последствий, тогда как в атеросклеротической артерии, где есть экспрессия ММР-9 на поверхности атеросклеротической бляшки плечевой артерии, увеличение активности ММР-9, очевидно, связано с повышением риска возникновения трещины бляшки и, следовательно, с развитием острого коронарного синдрома.

В лаборатории Fitzgerald доказано, что эстроген регулируется циклооксигеназой-2, что играет важную роль в задержке развития атеросклеротического процесса при

гиперхолестериновой модели у мышей [21]. Данный факт подтверждает то, что атеросклеротические артерии, поврежденные циклооксигеназой-2, могут терять это преимущество при ГТ.

В поддержку гипотезы о влиянии эстрогена на сердечно-сосудистый риск свидетельствует его прямая зависимость от выбора времени проведения терапии атеросклероза.

Используя известную модель атеросклероза у обезьян, Clarkson и его коллеги установили, что антиатеросклеротические эффекты пероральных конъюгированных лошадиных эстрогенов (КЛЭ) проявляются у обезьян только при минимально выраженном атеросклеротическом процессе.

Подобные данные получены также в ходе исследований, проводимых на кроликах и грызунах [20, 22, 23].

Сердечно-сосудистые заболевания и менопауза

Особенно важна роль эстрогена в увеличении числа сердечно-сосудистых событий после наступления менопаузы.

В 1976 году в ходе Фремингемского исследования было установлено, что число сердечно-сосудистых событий у женщин в период постменопаузы по сравнению с пременопаузой увеличилось в 2,6 раза [24]. Повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанного с хирургической менопаузой, увеличивалось в 2,7 раза по сравнению с периодом до менопаузы у женщин того же возраста ($p < 0,01$) и в 2,2 раза выше, чем у женщин с естественной менопаузой. Этот дополнительный риск может быть предотвращен при помощи заместительной терапии эстрогенами [25, 26].

Существовало мнение, что липопротеины плазмы крови играют важную роль в увеличении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, так как после наступления менопаузы повышались уровни общего холестерина ЛПНП и триглицеридов [27], поэтому казалось, что ГТ может снизить неблагоприятное действие липидов, хотя уровень обладающих кардиопротекторным действием ЛПВП также уменьшался [28].

Однако возрастное увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости у женщин в период пре- и постменопаузы наблюдается, независимо от действия ГТ.

Полученные данные указывают на тот факт, что уменьшение эстрогенов во время менопаузы связано с увеличением риска развития сердечно-сосудистой заболеваемости и более выражено, чем при пременопаузе.

Данное наблюдение дает предпосылки для дальнейшего изучения преимуществ применения гормональной заместительной терапии эстрогенами в период постменопаузы с целью снижения сердечно-сосудистого риска.

Изучение гормональной заместительной терапии у животных

В исследованиях, проводимых на животных, установлено, что эстрогены проявляли вазодилатирующее, противовоспалительное и антиатеросклеротическое действие, благоприятно влияли на липидный профиль [29, 30, 31]. В рандомизированных исследованиях по изучению кроликов с гиперхолестеринемией после овариэктомии эстрадиол значительно снижал

прогрессирование атеросклероза по сравнению с теми, у кого наблюдалось отсутствие или низкое содержание гормонов [32]. В ряде исследований установлено, что эстрадиол значительно уменьшал сосудистое повреждение у мышей и дальнейшее воздействие на ЭР- α , повышал вазопротекторный эффект [33-36].

У обезьян после овариоэктомии 17- β -эстрадиол или КЛЭ уменьшали атеросклероз коронарных артерий по сравнению с контрольными животными от 50 ($p \leq 0,05$) до 72% ($p < 0,04$) [37, 38].

Хотя результаты исследований по применению заместительной терапии эстрогенами были довольно многообещающими, в отношении прогестерона имеется много противоречивых данных [39].

Обзорные исследования по изучению заместительной гормональной терапии

В целом исследования, проводимые на животных, доказали значимость заместительной терапии после наступления менопаузы. Кроме того, преимущество ГТ подтверждают ряд обзорных и выборочно контролируемых исследований (табл. 1). В большинстве из них установлена незначительная тенденция к снижению сердечно-сосудистых заболеваний с относительным риском 0,69-0,9 [40-45]. Тем не менее, в больших выборочно контролируемых исследованиях не выявлено существенной связи ГТ с уменьшением случаев первичного инфаркта миокарда (ИМ) [46].

При продолжительном применении ГТ подтверждалось превалирование сердечно-сосудистых заболеваний [47]. По перекрестным данным, уменьшение числа сердечно-сосудистых событий сочеталось со снижением частоты субклинического атеросклероза у женщин, получающих ГТ [48]. В обзорном исследовании Cardiovascular Health Study, в котором приняли участие женщины старше 65 лет, получавшие эстроген, наблюдали низкую частоту субклинической заболеваемости, что подтверждалось различием по вторичным конечным точкам [49].

Еще в более многообещающем крупном обзорном исследовании Nurses's Health Study с участием 70 тыс. асимптоматичных пациенток установлено уменьшение сердечно-сосудистых событий и общей смертности у женщин, которым назначали ГТ, по сравнению с теми, кто ее не получал [4, 50, 51].

Важно обратить внимание на то, что у большинства женщин в исследовании Nurses's Health Study начинали ГТ в пременопаузальном периоде, о наличии сердечно-сосудистого заболевания в начале исследования не было известно.

Рандомизированные исследования по изучению заместительной гормональной терапии

После обзорных исследований и исследований на животных последовал ряд рандомизированных контролируемых плацебо исследований по изучению эффективности ГТ как при первичной, так и при вторичной профилактике, с суррогатными и сердечно-сосудистыми исходами, которые не смогли подтвердить сердечно-сосудистое преимущество ГТ (табл. 2).

В двух небольших рандомизированных исследованиях в качестве суррогатной конечной точки использовали

показатель толщины интима-медиа (ТИМ) сонных артерий и реактивность плечевой артерии было подтверждено преимущество применения эстрогенов. В трех других рандомизированных исследованиях, в которых изучали прогрессирование атеросклероза с помощью коронарной ангиографии, вышеуказанных преимуществ выявлено не было [52-56].

У женщин, которые до исследования имели сердечно-сосудистые заболевания или субклинические проявления атеросклероза в виде увеличения ТИМ сонных артерий, применение ГТ не влияло на прогрессирование заболевания [57, 58, 59]. По данным амбулаторного ЭКГ-мониторинга, в исследованиях у женщин в период постменопаузы с нестабильной стенокардией ГТ также не приводила к уменьшению последующих ишемических событий [60]. Аналогично этому ГТ, назначаемая пациенткам с недавно перенесенным острым инфарктом, не снижала риск развития последующего инсульта или смертности [61].

Heart and Estrogen/Progestin replacement study (HERS) – первое опубликованное исследование по вторичной профилактике, в котором 2 763 женщины с подтвержденной ИБС были обследованы с целью оценки первичных исходов сердечно-сосудистых событий, таких как нефатальный инфаркт миокарда или сердечно-сосудистая смерть. В среднем за 4,1 года значительных различий в группе пациенток, которым назначали ГТ, по сравнению с группой, получавшей плацебо, не зарегистрировано (ОР 0,99; ДИ 95% 0,80-1,22) [5].

Казалось, что существует тенденция к преимуществу применения длительной заместительной терапии, но это не было подтверждено в семилетнем исследовании (ОР 0,99; 95% ДИ 0,81-1,22) [62].

В большом рандомизированном клиническом исследовании Woman's Health Initiative (WHI) приняли участие 16 608 женщин с интактной маткой, которых рандомизировали для приема КЛЭ и медоксипрогестерона ацетата (МПА) или плацебо на протяжении 5,6 лет [6]. Исследование было преждевременно остановлено из-за увеличения риска рака молочной железы на фоне ГТ и отсутствия ее сердечно-сосудистых преимуществ.

Исследование, в котором 10 739 женщин с гистерэктимией рандомизировали для приема КЛЭ или плацебо, также не показало преимуществ в отношении сердечно-сосудистой защиты [63].

Результаты комбинированной терапии КЛЭ и МПА подтвердили, что в течение 10 тыс. пациенто-лет может произойти более 7 сердечно-сосудистых событий, более 8 инфарктов, более 8 тромбозов легочных артерий и более 8 случаев рака молочной железы. Среди пациенток, получающих только КЛЭ, может развиться около 12 инфарктов на 10 тыс. женщин, несмотря на снижения риска переломов бедра в 6 раз.

Исследование WISDOM, которое проводилось в Великобритании по аналогии WHI, было прекращено в 2002 году после обнародования результатов последнего [64].

Рандомизированные контролируемые плацебо исследования изменили многие убеждения, базирующиеся на обзорных исследованиях. При первичном предварительном исследовании WHI только небольшое

Таблиця 1. Обзорные и выборочно-контролируемые исследования по гормональной терапии

| Исследователь/год | Вид исследования | Популяция | Гормональный препарат | Первичная конечная точка | Результаты | Выводы |
|----------------------------|-----------------------------------|---|--|--|---|--|
| Rosenberg et al. (40)/1993 | Выборочно контролируемое | 858 женщин в возрасте 45-60 лет с первичным ИМ по сравнению с 858 пациентками подобной возрастной контрольной группы | Э-монотерапия: 21% в обеих группах, в контрольной группе применяли Э; наибольшее использование КЛЭ | Первичный ИМ (фатальный и нефатальный) | СО – 0,9 (0,7-1,2) при применении Э для > 5 лет применения: СО – 0,6 (p = 0,08). | Незначительная тенденция к снижению риска первичного ИМ при применении Э. Длительная терапия была эффективней, чем недавнее использование (p < 0,05) и сравнивалась с поздним назначением (p = 0,08). |
| Mann et al. (41)/1994 | Выборочно контролируемое | Данные British National Health Service Женщины в возрасте 45-64 лет (n = 567 096) с 1,521 случаями ИМ по сравнению с 6 084 женщинами контрольной группы | Любой Э или Э + прогестин (П): 117 пациенток исследуемой и 562 пациентки контрольной группы получали ГТ, приблизительно 2/3 получили Э + П и 1/3 Э | Первичный ИМ (фатальный и нефатальный) | ОР 0,83 (0,66-1,03), p = 0,089 при применении ГТ, некурящие при ГТ, СО 0,70 (0,49-1); курящие при ГТ, СО 1,05 (0,71-1,53) | Незначительная тенденция к снижению риска первичного ИМ при применении ГТ в любой форме. Возможно, проспективное воздействие окажется ограниченным для некурящих |
| Psaty et al. (42)/1994 | Выборочно контролируемое | Исследование Group Health Cooperative of Puget Sound, WA Женщины в постменопаузальном периоде, 502 пациентки с ИМ 1,193 – контрольная группа | Любой Э или Э + П. Из общего количества, при ГТ применяли Э (n = 45) и Э + П (n = 16); в контрольной группе – Э (n = 157) и Э + П (n = 74) Большинство получили циклично 0,625 КЛЭ и 10 мг МПА | Первичный ИМ (фатальный и нефатальный) | СО 0,69 (0,47-1,02) при монотерапии Э СО 0,68 (0,38-1,22) при комбинации Э + П | Незначительная тенденция к снижению риска ИМ |
| Jonas et al. (48)/1996 | Перекрестное, нерандомизированное | 2 962 женщин в исследовании Cardiovascular Health Study | Применение Э не специфично Применение Э в прошлом (n = 787), текущая монотерапия Э (n = 280), текущая терапия Э + П (n = 73) | ТИМ сонных артерий, стенозы сонных артерий | ТИМ 0,22 мм при применении Э (p = 0,003) и 0,09 мм при Э + П (p = 0,05) по сравнению с не получавшими. Согласованный СО для стеноза сонных артерий: 0,61 (0,36-1,01) при применении Э и СО 0,91 (0,67-1,25) для получавших Э + П | Оба режима назначения Э + П и монотерапия Э ассоциировались со снижением атеросклероза сонных артерий |
| Grodstein et al. (4)/1996 | Проспективное, обзорное | 59 337 женщин из Nurses' Health Study в возрасте 30-55 лет, 770 пациенток с ИМ и СС событиями и 572 пациентки с инсультом (более 16 лет наблюдения) | Применение в прошлом (n = 12,503), текущее применение монотерапии Э (n = 7,776), Э + П (n = 6,224) | Смерть от ИМ или СС событий | Для ИМ и СС событий, ОР 0,39 (0,19-0,78) при Э + П, ОР 0,60 (0,43-0,83) при монотерапии Э Для инсульта ОР 1,09 (0,66-1,8) при Э + П и 1,27 (0,95-1,69) для монотерапии Э | Эти данные подтвердили снижение риска тяжелых СС событий у женщин при применении ГТ, что не было отмечено при назначении прогестина. Возможно, имелась незначительная тенденция к увеличению инсультов |
| Grodstein et al. (50)/1997 | Проспективное, обзорное | Женщины в постменопаузальном периоде Nurses' Health Study 3 637 пациенток и 34 625 – контрольная группа (более 18 лет наблюдения) | Любая гормональная терапия | Смертность | ОР 0,63 (0,56-0,70) при текущем применении ГТ, снижение после 10 лет применения (ОР 0,80, 0,67-0,96) Преимущество у принимавших ГТ с факторами риска СС событий (ОР 0,51; 0,45-0,57) Отсутствие преимущества без факторов риска СС событий (ОР 0,89; 0,62-1,28) | Смертность ниже среди получавших ГТ; возможно, выживаемость уменьшалась со временем и была ниже у женщин с низким риском развития СС событий |
| Heckbert et al. (47)/1997 | Выборочно контролируемое | Исследование Group Health Cooperative of Puget Sound, WA Женщины в постменопаузальном периоде: 850 – с ИМ и 1 974 – контрольная группа | Монотерапия Э или Э + П у 229 обследованных и у 700 контрольной группы применяли ГТ, обычно КЛЭ с или без МПА | Фатальный и нефатальный ИМ | Для групп с продолжительным применением Э, ОР 1,0 – для не применяющих; 0,91 для < 1,8 лет; 0,70 для 1,8-4,2 лет; 0,64 для 4,2-8,2 лет; 0,55 для > 8,2 лет; p = 0,05 | Наиболее продолжительное текущее применение ГТ среди пациенток ассоциировалось со снижением риска первичного ИМ |

РЕКОМЕНДАЦІЇ

| Исследователь/год | Вид исследования | Популяция | Гормональный препарат | Первичная конечная точка | Результаты | Выводы |
|--------------------------------|--------------------------|---|---|--|--|--|
| Sidney et al. (43)/1997 | Выборочно контролируемое | База данных Kaiser. Женщины в постменопаузальном периоде в возрасте 45-74 лет; 438 обследованных с ИМ и 438 – соответствующего возраста, контрольная группа | Э или Э + П Среди женщин с гистерэктомией 51% применяли Э, 1,2% – Э + П. У женщин с сохраненной маткой: 18,4% применяли Э + П, 3% – Э | ИМ | CO 0,96 (0,66-1,49) при применении ГТ сравнивали с не принимающими CO 1,07 (0,72-1,58) | Не было статистически значимого снижения случайных отношений для ИМ как при приеме в настоящее время, так и для приема ранее |
| Petitti et al. (44)/2000 | Выборочно контролируемое | Избранная популяция базы данных Kaiser, см. выше | См. выше | ИМ | CO 0,9 (0,5-1,6) при применении в настоящее время ГТ у пациентов без СС-факторов риска; 0,8 (0,5-1,8) с одним фактором риска и 1,1 (0,5-2,2) с двумя факторами риска | Не было увеличения риска ИМ у пациентов, получающих ГТ в настоящее время, которые имели 0, 1, 2 или 3 больших СС-факторов риска. |
| Grodstein et al. (45)/1999 | Выборочно контролируемое | Шведское. 213 женщин в постменопаузальном периоде с ИМ и 289 женщин с инсультами в контрольной группе | Среднепотенциальное по сравнению с низкопотенциальным или кратковременным применением Э + П | ИМ или инсульт | Для ИМ CO 0,75 (0,56-0,99) среднепотенциального по сравнению с низкопотенциальным Э и CO 0,69 (0,45-0,90) для комбинации Э + П. Для инсульта CO 0,91 (0,71-1,17) среднепотенциального Э и 0,81 (0,61-1,10) для Э + П | Отмечалось снижение риска для ИМ при среднепотенциальном Э или Э + П. Отсутствие результата по отношению к риску при инсульте |
| Grodstein et al. (51)/2000 | Проспективное, обзорное | Nurses' Health Study. 70 533 женщины в постменопаузальном периоде с 1 258 фатальными и нефатальными ИМ и 767 инсультами на протяжении 20 лет | Любая ГТ, включая КЛЭ 0,3 мг, 0,625 мг и > 1,25 мг монотерапия или в комбинации с прогестинном | Фатальный и нефатальный ИМ или инсульт | СС события: ОР при применении Э в настоящий момент: 0,61 (0,52-0,71); 0,54 (0,44-0,67) с КЛЭ 0,625 мг и 0,58 (0,37-0,92) с КЛЭ 0,3 мг. Инсульт: ОР 1,35 (1,08-1,68) КЛЭ 0,625 мг, 1,63 (1,18-2,26) для > 1,25 мг, и 1,45 (1,10-1,92) для Э + П | КЛЭ снижает риск возникновения СС событий для 0,3 мг и 0,625 мг. КЛЭ ≥ 0,625 мг или в комбинации с прогестином может снизить риск инсульта |
| Varas-Lorenzo et al. (46)/2000 | Выборочно контролируемое | General Practice Research Database. (n = 164 769). 1 242 обследованных пациенток с первичным ИМ и 5 тыс. – соответствующей группы контроля | Любой ГТ, включая прием внутрь (79%) и трансдермально (21%) | ИМ | Текущее применение ГТ имеет CO 0,72 (0,59-0,89), CO 0,52 (0,35-0,78) для Э, и CO 0,79 (0,59-1,08) для Э + П | Данные показали связь между ГТ и уменьшением случаев ИМ. Это дало одинаковый результат для применения внутрь и трансдермально |
| Ferrara et al. (72)/2003 | Обзорное | Kaiser база данных. Женщины с диабетом в возрасте > 50 лет (средний возраст – 65 лет, n = 25,000). | Низкая, средняя или высокая дозы монотерапии Э или комбинация Э + П. 2 526 (10%) женщин применяли монотерапию Э и 2 088 (9%) – Э + П | Трехлетний риск ИМ | Без последующего ИМ, относительный риск для ИМ при комбинированной ГТ был 0,77 (0,61-0,97); в противоположность 0,88 (0,73-1,05). В данном случае при последующем ИМ относительный риск был 1,78 (1,06-2,98) | У женщин с диабетом без последующего ИМ применение ГТ ассоциировалось с уменьшением риска ИМ у тех, которые получали не более чем < 0,625 мг КЛЭ. Применение ГТ ассоциировалось с уменьшением риска ИМ у женщин с анамнезом последующего ИМ, особенно для продолжительности лечения < 1 года |

Примечания: КЛЭ – конъюгированный лошадиный эстроген; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; Э – эстроген; Э + П – эстроген плюс прогестин; ОР-в – отношение рисков; ГТ – гормональная терапия; ТИМ – толщина интим-медиа; ВВ – внутривенный; ИМ – инфаркт миокарда; МПА – медоксипрогестерон; СО – случайное отношение (95% – доверительный интервал); ЛЭ – легочная эмболия; РО – per os (внутри); ФР – факторы риска; ОР – относительный риск; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

число пациенток не имели установленного заболевания, включая в анамнезе ИМ (1,6%), стенокардию (2,8%), аортокоронарное шунтирование и чрескожное коронарное вмешательство (1,1%), инсульт (0,7%) и/или кардиоваскулярные факторы риска у больных диабетом (4,4%), лечение гипертензии (35,7%) и гиперлипидемии (12,5%). Средний возраст большинства обследованных женщин составил 63 года, лечение ГТ было начато через 10 лет после менопаузы. В ходе испытаний между двумя группами были обнаружены значительные расхождения. В исследовании применяли только один режим терапии КЛЭ 0,625/МПА 2,5 мг внутрь ежедневно, таким образом, эти данные одновременно могут и не могут быть применены к низким дозировкам этих препаратов, другим их сочетаниям и другим путям введения.

Вопросы, требующие ответов

Учитывая результаты исследований HERS и WHI, едва ли можно сказать, что дискуссия по поводу ГТ окончена.

Противоречивые результаты исследований с животными и обзорные исследования, сопоставимые с рандомизированными контролируемыми исследованиями, поднимают массу вопросов, на которые нет ответов. Вопросы таковы: какой возраст женщины является соответствующим (периоды пременопаузы или постменопаузы) для приема ГТ, как влияют наличие проявлений атеросклероза при назначении ГТ (первичная профилактика или вторичная), каковы должны быть доза и форма препарата (трансдермальная, для внутреннего приема или внутривенная, с прогестероном или без), существуют ли генетические аспекты, связанные с ГТ.

Prentice и соавт. повторно проанализировали обзорные исследования, в которых одновременно назначали эстроген и прогестин, и обнаружили, что соответствующий относительный риск в обзорных и экспериментальных исследованиях одинаков как для кардиоваскулярной патологии, так и для тромбоемболий, но ниже в отношении инсульта [65]. Этот анализ подтвердил, что очевидные несоответствия между клиническими испытаниями и обзорными исследованиями можно объяснить различиями в длительности применения ГТ.

Выбор времени для начала терапии

Поскольку прогрессирование атеросклероза увеличивается при дефиците эстрогена, казалось бы логичным, что заместительная терапия эстрогенами будет иметь наибольшее преимущество при раннем назначении у женщин в период пременопаузы. Большинство женщин в обзорных исследованиях, таких как Nurses's Health Study, в котором подтвержден защитный эффект эстрогена, начинали прием ГТ именно в период пременопаузы [66]. В исследовании WHI участвовало недостаточное количество женщин в пременопаузальном периоде, для того чтобы любая кардиальная защита была заметна. Средний возраст женщин составил 10 лет после менопаузы, когда проявления атеросклероза у многих пациенток уже развились [67].

В ходе исследований, проведенных на животных, не подтвердился тот факт, что выбор времени для начала терапии является критическим фактором, также не выявлено и преимуществ применения эстрогена у животных, которые имели повреждение артерий перед назначением ГТ вследствие баллонной ангиопластики, атерогенной диеты. Результаты этих исследований на животных сопоставимы с данными по вторичной профилактике, полученными в исследовании HERSE. У женщин в период постменопаузы в исследовании Cardiovascular Health Study заместительная терапия эстрогенами приводила к вазодилатации плечевой артерии у более молодых пациенток с клиническими или субклиническими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний. Эти данные подтвердили, что благоприятные эффекты эстрогенов могут проявляться только в тех сосудах, в которых атеросклероз не был развит [68, 69].

Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) – многоцентровое рандомизированное контролируемое плацебо исследование, в котором оценивают эффективность КЛЭ в дозе 0,45 мг или трансдермального эстрадиола в дозе 50 мг (в сочетании с 200 мг прогестерона) для предотвращения прогрессирования ТИМ сонных артерий или кальция в коронарных артериях у женщин через 36 месяцев после последнего менструального цикла [70]. Авторы исследования надеются, что оно даст ответ на вопрос: будет ли преимущество в раннем назначении ГТ. Хотя относительно небольшие размеры и использование суррогатных конечных точек являются ограничениями для данного исследования.

Hodis и соавт. недавно начали исследование Early vs. Late Intervention Trial with estrogen (ELITE), в котором будет изучена потенциальная важность влияния времени начала менопаузы на кардиоваскулярные эффекты ГТ. В этом исследовании будет сравниваться эффективность применения внутрь 17-β-эстрадиола на ТИМ сонных артерий у женщин в период перименопаузы и у тех, у которых прошло 6 лет после наступления менопаузы [71].

Дозы

Хотя при назначении 0,625 мг КЛЭ в исследованиях HERS и WHI было доказано отсутствие кардиоваскулярного преимущества, в исследовании Observational Nurses's Health Study обнаружен защитный эффект КЛЭ только при более низких дозах – 0,3 мг и 0,625 мг; 1,25 мг и более высокие дозы не обладали защитными свойствами. В небольшом рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании, проведенное Koh и соавт., у 57 женщин в период постменопаузы, которые получали прогестерон, сравнивали эффективность низкой дозы КЛЭ (0,3 мг) со средней (0,625 мг). У этих женщин подобные благоприятные эффекты наблюдали в отношении уровней ЛПНП, триглицеридов, реактивности плечевой артерии, при этом меньше отмечалось протромботических эффектов и меньшее возрастание уровня СРБ [13].

У женщин с диабетом в постменопаузальном периоде без недавнего ИМ (база данных Kaiser Permanente) низкая или средняя доза эстрогена (< 0,625 мг) уменьшали риск

Таблиця 2. Итоги рандомизированных исследований по гормональной терапии

| Исследова- тель/год | Дизайн исследования | Предмет исследования | Вмешательство | Средняя продол- жительность | Конечная точка | Результаты | Выводы |
|---|---|---|---|-----------------------------------|--|---|--|
| Herrington et al. (54)/2000 (ERA) | Рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование вторичной профилактики | 309 женщин в постменопаузальном периоде с коронарными стенозами > 30%, средний возраст – 65,8 лет | Монотерапия КЛЭ 0,625 мг (n = 100), КЛЭ 0,625 + МПА 2,5 мг ежедневно (n = 104) или плацебо (n = 100) | 3,2 года | Коронарная ангиография: согласованные изменения просвета в диаметре | -0,09 ± 0,02 мм для Э, -0,12 ± 0,02 для комбинации Э + П, и -0,09 ± 0,02 для плацебо, p = 0,38 | Монотерапия Э эффективнее, чем Э + П, в предотвращении развития коронарного атеросклероза |
| Waters et al. (55)/2002 (WAVE) | Рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование вторичной профилактики | 423 женщины в постменопаузальном периоде с одним коронарным стенозом от 15 до 75%, средний возраст – 65 лет | КЛЭ 0,625 мг ± МПА 2,5 мг ежедневно (n = 210) по сравнению с плацебо (n = 213) и витаминами по сравнению с плацебо | 2,8 лет | Коронарная ангиография: ежегодное изменение минимального диаметра просвета артерии | Прогресс коронарного атеросклероза на HT 0,047 (0,15) мм/год и 0,024 (0,015) в контрольной группе, p = 0,17. Смерть, нефатальный ИМ или инсульт ОР-в 1,9 (95% CI 0,97-3,6) при ГТ, по сравнению с контрольной группой | Незначительные изменения в прогрессе атеросклероза ГТ (антиоксидантных добавок) доказали кардиоваскулярные преимущества |
| Hodis et al. (56)/2003 (WELL-HART) | Рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование | 226 женщин в постменопаузальном периоде с ССЗ, средний возраст – 63,5 лет | Внутрь монотерапия 17-β-эстрадиол (1 мг/день) (n = 76), + 5 мг МПА (n = 74) или плацебо (n = 76) | 3,3 года | Коронарная ангиография: изменение процента стеноза в среднем | Наибольшее изменение стеноза было: 1,89 ± 0,78 – в группе плацебо, 2,18 ± 0,76 – в группе Э, 1,24 ± 0,80 – в группе Э + П; p = 0,66 при сравнении | Монотерапия Э или с П не влияла на прогресс атеросклероза |
| de Kleijn et al. (53)/2001 | Рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование первичной профилактики | 105 здоровых женщин в постменопаузальном периоде | Тиболон (n = 35), КЛЭ + МПА (n = 35) или плацебо (n = 35) | 3 месяца | Реактивность плечевой артерии: % диаметра просвета изменился через 3 месяца | Применение КЛЭ + МПА по сравнению с плацебо дало 2,5% изменения (0,3-4,6). Тиболон по сравнению с плацебо – 0,6% (-1,6-2,8) | ГТ КЛЭ + МПА (но не тиболон) увеличили эндотелиально зависимую дилатацию |
| Angerer et al. (59)/2001 (PHOREA) | Рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование вторичной профилактики | 321 здоровых женщин в постменопаузальном периоде с увеличенной ТИМ сонных артерий | 17-β-эстрадиол 1 мг + 0,025 мг гестодон для 12 дней/месяцев, по сравнению с 3-месячным (низкая доза прогестина) по сравнению с группой без ГТ | 48 недель | ТИМ: максимальная ТИМ сонных артерий | Применение ГТ не показало прогресс ТИМ сонных артерий | Применение ГТ в течение года не повлияло на увеличение риска в развитии прогресса субклинического атеросклероза у женщин в постменопаузальном периоде |
| Hodis et al. (52)/2001 (EPAT) | Рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование первичной профилактики | 222 здоровых женщин в постменопаузальном периоде без ССЗ | 17-β-эстрадиол (1 мг) (n = 111) или плацебо (n = 111) | 2 года | ТИМ: каждые 6 изменений в норме ТИМ сонных артерий | -0,0017 мм/год при монотерапии Э против 0,0036 мм/год плацебо эстрадиольная разница в прогрессии была 0,0053 мм/год (0,0001-0,0105 мм/год, p = 0,046) | Прогрессия субклинического атеросклероза у здоровых женщин в постменопаузальном периоде при использовании монотерапии Э протекала медленнее по сравнению с плацебо |
| Byington et al. (58)/2002 (HERS B-Mode substudy) | Рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование вторичной профилактики | 362 здоровых женщин в постменопаузальном периоде с ССЗ (исследование HERS) | КЛЭ 0,625 + МПА 2,5 мг (n = 177) или плацебо (n = 185) | В среднем 3,8 лет | ТИМ: временные изменения в среднем 8 максимальных изменений ТИМ | ТИМ прогрессия – 26 мм/год (18-34) при использовании КЛЭ + МПА и 31 мм/год (21-40) в группе плацебо, p = 0,44 | Прогрессирование ТИМ в обеих группах произошло без существенной разницы |

РЕКОМЕНДАЦІЇ

| Исследова- тель/год | Дизайн исследования | Предмет исследования | Вмешательство | Средняя продол- житель- ность | Конечная точка | Результаты | Выводы |
|--|---|--|---|--|---|--|---|
| Schulman et al. (60)/2001 | Рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование | 293 женщины в постменопаузальном периоде с нестабильной стенокардией с симптомами в течение 24 часов | В/в 1,25 мг болюсом, затем перорально КЛЭ 1,25 мг + МПА 2,5 мг x 21 дней по сравнению с: в/в болюсом, затем перорально КЛЭ 1,25 мг + плацебо, в отличие от: в/в, затем перорально плацебо | 48 часов | ЭКГ-доказательства ишемии при помощи амбулаторного мониторинга (первые 48 часов) с повторением через 21 день после исследования препарата | ЭКГ-признаки ишемии не различались между тремя группами | В/в введение ГТ не уменьшило ишемию у женщин в постменопаузальном периоде с нестабильной стенокардией при добавлении стандартной противоишемической терапии |
| Viscoli et al. (61)/2001 (Women's Estrogen for Stroke Trial) | Рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование вторичной профилактики | 664 женщины в постменопаузальном периоде (средний возраст – 71 год) с предыдущим инсультом или ТИА | 17-β-эстрадиола 1 мг | В среднем 2,8 лет | СС-события: повторный инсульт или смерть | Комбинированные события: ОР 1,1 (0,8-1,4) при применении Э по сравнению с плацебо. Смерть ОР 1,2 (0,8-1,8). Нефатальный инсульт ОР 1,0 (0,7-1,4). Фатальный инсульт ОР 2,0, (0,9-9,0) при применении Э. Нефатальный инсульт постепенно ухудшал неврологические исходы при применении Э | Эстрадиол не уменьшал смертность или повторный инсульт у женщин в постменопаузальном периоде с цереброваскулярными заболеваниями |
| Hulley et al. (5)/1998 (HERS) | Рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование вторичной профилактики | 2,763 женщины в постменопаузальном периоде с ССЗ (средний возраст – 66,7 лет) | КЛЭ 0,625 + МПА 2,5 мг (n = 1,380) по сравнению с плацебо (n = 1,383) | В среднем 4,1 года | СС-события: нефатальный ИМ или смерть от ССЗ | ОР 0,99 (0,80-1,22). Тенденция к увеличению событий в первый год (примерно 4-5 событий в год) | Нет полного преимущества в СС событиях. Возможное расхождение в 4-5 лет. Применение ГТ увеличило частоту тромбозомболических осложнений |
| Grady et al. (62)/2002 (HERS II) | См. выше | См. выше | См. выше | В среднем – 68 лет | Кардиоваскулярные события: см. выше | Несоответствие ОР 0,99 (0,81-1,22), соответствие 0,99 (0,84-1,17) | Снижает частоту СС-событий на 4-5 лет среди женщин, принимающих ГТ в исследовании HERS, ситуация не улучшилась при продолжении терапии |
| Clarke et al. (57)/2002 (PHASE) | Рандомизированное проспективное исследование вторичной профилактики | 255 женщин в постменопаузальном периоде с ≥ 1 коронарным стенозом > 50%, средний возраст – 66,5 лет | Трансдермальная терапия Э + П (n = 134) по сравнению с плацебо (n = 121) | 30,8 месяцев | СС-события: ИМ, сердечная смерть или госпитализация с нестабильной стенокардией | Отношение событий 1,29 (0,84-1,95, p = 0,24) | Группа пациенток, получающих ГТ, не имела статистически значимого повышения частоты событий по сравнению с контрольной группой |
| Roussouw et al. (6)/2002 (WHI, КЛЭ и МПА). | Рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование первичной профилактики | 16 608 женщин в постменопаузальном периоде | КЛЭ 0,625 мг + МПА 2,5 мг (n = 8,506) по сравнению с плацебо (n = 8,102) | 5,2 года (планировалось 8,5 лет) | СС-события: первичный СС исход нефатального ИМ и СС смерть; риск включал молочной железы (РМЖ) | ОР-в: СС исход (1,02-1,63), РМЖ 6 (1,0-1,59), инсульт 1,41 (1,07-1,85), легочная 2,13 (1,39-3,25), рак кишечника 0,63 (0,43-0,92), рак эндометрия 0,83 (0,47-1,47), перелом бедра 0,66 (0,45-0,98), общая смертность 0,98 (0,82-1,18) | Прекращено досрочно из-за проявившегося абсолютного риска. Для 10 тыс. пациенток-лет, относящихся к ГТ, было: 7 лет – ССЗ, 8 – ПЭ, 8 случаев РМЖ случаев рака толстого кишечника и 5 переломов бедра. |
| Anderson et al. (63)/2004 (WHI-монотерапия, КЛЭ) | Рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование первичной профилактики | 10 379 женщин в постменопаузальном периоде с предыдущей гистерэктомией | Монотерапия КЛЭ 0,625 (n = 5,310) по сравнению с плацебо (n = 5,429) | 6,8 лет | СС события: см. выше | ОР-в для СС событий 0,91 (0,75-1,12), РМЖ 7 (0,59-1,01), инсульт 1,39 (1,10-1,77), ПЭ 1,34 (0,87-2,06), колоректальный рак 1,08 (0,75-1,55), перелом бедра 0,61 (0,41-0,91), общая смертность 1,04 (0,88-1,22) | Применение КЛЭ увеличило риск инсульта, уменьшило риск перелома бедра и не оказало эффекта на СС-события |

ИМ, что не отмечалось при его более высоких дозах [72]. Однако может ли низкая доза эстрогена, такая как 0,3 мг КЛЭ, обеспечить кардиопротекцию без увеличения тромбоза, еще неизвестно.

Способ применения

Стандартом использования эстрогена было назначение КЛЭ с или без МПА. Особенно ограничены данные рандомизированных испытаний для других способов применения ГТ. Трансдермальное применение эстрогена обеспечивает постоянное высвобождение эстрогенов и его более постоянную концентрацию в крови, чем при приеме внутрь. При применении эстрогена внутрь происходит эффект первичного прохождения через печень, при трансдермальном – эффект первого прохождения через печень отсутствует, что и обуславливает меньшее влияние на липидный профиль [73].

Преобразование эстрадиола в эстрон происходит медленнее при парентеральном введении, при трансдермальном – обычно поддерживается отношение эстрадиол-эстрон, равное 1, которое подобно физиологическому отношению в перименопаузальном состоянии.

Другие различия, подтверждающие преимущества трансдермального применения, включают нейтральный эффект на СРБ, уменьшение фактора VII и фибриногена, снижение артериального давления [74]. При трансдермальном применении меньше индуцируются протромботические состояния вследствие отсутствия эффекта первого прохождения через печень. В выборочном контролируемом исследовании Estrogen Thromboembolism Risk study Group (ESTHER) установлено, что прием эстрогена внутрь, а не трансдермально, увеличивает риск венозной тромбоза у женщин в постменопаузальном периоде, получающих ГТ, по сравнению с пациентками контрольной группы [75]. При трансдермальном использовании ГТ наблюдалась такая же выраженность кардиопротекции, как и при приеме внутрь. Эти эффекты незначительны, и могут объясняться даже небольшими исследованиями. Однако в исследованиях, проведенных на животных, при использовании трансдермального эстрадиола не установлено торможения развития аортального атеросклероза [76].

В целом, преимущества трансдермального применения эстрогена обнадеживающие, однако необходимо проведение дальнейших рандомизированных исследований по изучению этого вопроса [77]. Есть надежда, что исследование KEEPS [70], в котором эффект пероральной формы заместительной гормональной терапии сравнивают с трансдермальной у здоровых женщин в период перименопаузы, предоставит новую информацию по этому важному вопросу.

Генетика

Возможно, определенные генетические особенности у женщин способны служить предиктором пользы или вреда при применении ГТ. Исследования показали, что кардиоваскулярные эффекты ГТ имеют индивидуальные различия в соответствии с генетическими вариантами некоторых генов типа аполипопротеина E4 (-) и миелопероксидазы [78, 79]. В недавнем исследовании также

установлено, что генетические различия рецепторов эстрогена могут модулировать сердечно-сосудистые эффекты ГТ и изменять основной риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В лаборатории Herrington было доказано, что определенный генетический вариант ЭР-α связан с увеличением ЛПНП при применении ГТ. Весьма удивительно, что тот же генетический вариант ЭР-α также показал связь с увеличенным риском ИМ приблизительно в три раза в Фрамингемском исследовании (Framingham heart study) [80, 81].

Применение статинов

Возможно, сопутствующее использование статинов уменьшает отрицательный кардиоваскулярный эффект ГТ. Анализ исследования HERS показал, что увеличение сердечно-сосудистого риска ГТ у женщин с установленным сердечно-сосудистым заболеванием не происходило на фоне терапии статинами, однако не наблюдалось и снижения кардиоваскулярного риска у женщин, получающих и статины, и ГТ, по сравнению с применением только статинов [82].

Выводы

Противоречивые рекомендации по применению ГТ не дают специалистам покоя. Текущие рандомизированные клинические исследования поддерживают руководства АНА и ACC, в которых не рекомендуется назначать ГТ для профилактики кардиоваскулярных заболеваний [83, 84].

Однако, возможно, некоторые режимы и дозы применения ГТ могут иметь благоприятные сердечно-сосудистые эффекты при раннем применении в период перименопаузы или перименопаузы у женщин без атеросклероза. Ответы на эти важные вопросы ожидают от результатов исследований KEEPS и ELITE.

Литература

1. American Heart Association Heart. Disease and Stroke Statistics – 2003. Dallas.
2. Wingo P.A., Calle E.E., McTiernan A. How does breast cancer mortality compare with that of other cancers and selected cardiovascular diseases at different ages in U.S. women – J Womens Health Gend Based Med. – 2000; 9: 999-1006.
3. Kannel W.B., Wilson P.W. Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage. – Arch Intern Med. – 1995; 155: 57-61.
4. Grodstein F., Stampfer M.J., Manson J.E., et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. – N Engl J Med. – 1996; 335: 453-461.
5. Hulley S., Grady D., Bush T. et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. – JAMA. – 1998; 280: 605-613.

Полный список литературы, включающий 83 пункта, находится в редакции.

J Am Coll Cardiol. 2006; 47 (9): 1741-1753.

Перевод профессора М.Н. Долженко

Выражаем признательность редакции журнала *Journal of The American College of Cardiology* за разрешение на перевод и публикацию данной статьи.

ELITE (Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol)

ELITE представляет собой рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование, цель которого – определить влияние 17-β-эстрадиола (эстрогена) на прогрессирование раннего атеросклероза у женщин в период постменопаузы.

Первичной конечной точкой служит показатель изменения дистального отдела общей сонной артерии, толщины интима-медиа (ТИМ) стенки сосуда; вторичной – нейроконгитивная функция.

Критерии включения:

- женщины с уровнем эстрадиола 25 пг/мл или менее;
- постменопауза менее чем 6,10 лет или более.

Критерии исключения:

- клинические признаки, симптомы или наличие в анамнезе сердечно-сосудистого заболевания;
- гистерэктомия (так как нельзя определить время начала менопаузы);
- наличие сахарного диабета или гликемия натощак ≥ 140 мг/дл;
- неконтролируемая гипертензия (диастолическое АД ≥ 110 мм рт. ст.);
- не леченые заболевания щитовидной железы;

- креатинин сыворотки крови $> 2,0$ мг/дл;
- уровень триглицеридов > 500 мг/дл;
- угрожающее жизни заболевание с прогнозом менее 5 лет;
- цирроз печени или болезнь печени;
- тромбоз глубоких вен или легочной эмболии в анамнезе;
- рак молочной железы в анамнезе.

Гипотеза данного исследования заключается в том, что 17-β-эстрадиол (эстроген) уменьшает прогрессирование раннего атеросклероза, если лечение начато вскоре после наступления менопаузы, когда сосудистый эндотелий находится в относительно нормальном состоянии по сравнению с более поздним периодом, когда теряется чувствительность к эстрогену. Оценку изменения ТИМ сонной артерии проводят с помощью УЗИ.

Пациентки рандомизировано должны ежедневно получать 17-β-эстрадиол по 1 мг внутрь или плацебо, женщины с сохраненной маткой будут также использовать 4% вагинальный гель прогестерона или плацебо-гель последние десять дней каждого месяца. УЗИ будет проводиться в начале исследования и каждые 6 месяцев в течение 2-5 лет (в среднем 3 года) лечения. Ожидаемое завершение исследования – июнь 2009 года.

KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study)

KEEPS представляет собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование с параллельными группами пациентов, цель которого - изучение влияния эстрогена и прогестерона на развитие атеросклероза у женщин в период менопаузы, при условии, что гормональная терапия начата в течение 3 лет от начала менопаузы.

Первичной конечной точкой служит изменение толщины интима-медиа (ТИМ) стенки сонной артерии; вторичными точками – изменения кальциевых отложений в коронарных артериях, липидного профиля; тромбообразующих и воспалительных факторов; уровней гормона; когнитивные и эмоциональные параметры (по данным стандартных психометрических тестов); качество жизни.

Критерии включения:

- менструации, отсутствующие в течение, по крайней мере, 6 месяцев, но не более 36;
- хорошее общее здоровье;
- уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в плазме ≥ 35 мЕд/мл;
- уровень эстрадиола < 40 пг/мл;
- нормальная маммограмма в течение 1 года до рандомизации.

Критерии исключения:

- использование заместительной гормональной терапии или добавок в течение 3 месяцев до рандомизации;
- толщина эндометрия > 5 мм при УЗИ с вагинальным доступом;
- применение диэтилstilбестрола;
- выкуривание более 10 сигарет в день;
- индекс массы тела > 35 ;
- сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе;
- церебрально-васкулярная патология в анамнезе;
- тромбоэмболическая болезнь в анамнезе;
- кальций коронарных артерий $? 50$ единиц;
- уровень ЛПНП 190 мг/дл;
- уровень триглицеридов > 400 мг/дл;
- применение гипохолестеремических препаратов (статинов, фибратов или ниацина > 500 мг/сут);

- аллергия на орехи (или продукты содержащих арахисовое масло);
- неконтролируемая гипертензия – систолическое АД > 150 мм рт. ст. и/или диастолическое АД > 95 мм рт. ст.;
- гистерэктомия;
- наличие в анамнезе хронических болезней, включая онкопатологию (за исключением базально-клеточного рака кожи), почечной недостаточности, цирроза печени, сахарного диабета и эндокринопатии (за исключением заболеваний щитовидной железы);
- известная ВИЧ-инфекция и/или лечение по поводу ВИЧ-инфекции;
- патологические изменения биохимических показателей более чем на 20%.

В данном исследовании изучается следующая гипотеза: раннее начало гормональной терапии снижает прогрессирование развития атеросклеротической бляшки, что может указывать на предупреждение развития сердечно-сосудистого заболевания.

В ходе исследования будет оценена эффективность применения конъюгированного конского эстрогена в дозе 0,45 мг/сут или трансдермального эстрадиола в виде аппликаций в дозе 50 мкг/сут. При этом предусматривается изменение способа еженедельного введения (каждый в комбинации с микронизированным прогестероном внутрь в дозе 200 мг ежедневно в течение 12 дней на протяжении месяца) по сравнению с плацебо для предотвращения прогрессирования изменения ТИМ сонной артерии, определяемой с помощью УЗИ и увеличения содержания кальция в коронарных артериях у женщин в возрасте 42-58 лет, находящихся в периоде до 36 месяцев после последнего менструального цикла, в начале лечения. Предполагается изучить множество вторичных конечных точек, включающих биохимические и генетические факторы риска для сердечно-сосудистых заболеваний и тромбозов. Завершение исследования намечено на декабрь 2010 года.

www.ClinicalTrials.gov

ОДЕССА МЕДИКА 2006

«ЗДОРОВЬЕ НАШИИ - БЛАГОСОСТОЯНИЕ ГОСУДАРСТВА»
ПЯТЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ

22-24
НОЯБРЯ
МОРВОКЗАЛ



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ЭКСПОЗИЦИИ:

- МЕДИЦИНСКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ
- ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИБОРЫ И ОБОРУДОВАНИЕ
- ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
- ФАРМАЦИЯ
- СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА

✓ НАПРАВЛЕНИЯ В РАБОТЕ ВЫСТАВКИ:

- 22 ноября – Научная программа «Здоровье матери и ребенка»
- 23 ноября – Конференция «Кардиология – 2006»
- 24 ноября – День Анестезиолога, научная программа

ПЕРВОНАЧАЛЬНЫЕ СПОНСОРЫ

ПАРТНЕРЫ



НАШЕ ПАРТНЕРСТВО ВЫШЕ ВСЕХ

ПІД ПАТРОНАТОМ КАБІНЕТУ МІНІСТРІВ УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

Ліки та Життя

МІЖНАРОДНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ КОНГРЕС

Спеціалізована виставка АПТЕКА 2007



Науковий спонсор секції
"Сучасний підхід до
метаболическої корекції"

6-9 лютого 2007

Палац мистецтв "Український дім"
Київ, вул. Хрещатик, 2

Метаболическая коррекция: за и против



**Сухоруков
Владимир
Сергеевич**

руководитель лаборатории общей патологии
Московского НИИ педиатрии
и детской хирургии Минздрава России, д.м.н.



**Леонтьева
Ирина
Викторовна**

проф., д. м. н., руководитель Центра
детской кардио-ревматологии на базе
НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ



**Ключников
Сергей
Олегович**

профессор РГМУ, Москва,
кафедра детских болезней
№ 3, д.м.н.

ЦЕЙ КОНГРЕС ВАМ НЕОБХІДНИЙ!



ГЕНЕРАЛЬНИЙ
ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР



Генеральний спонсор
Конгресу



Науковий спонсор
майстер-класу



Науковий спонсор



Науковий спонсор секції



Науковий спонсор секції



Науковий спонсор секції
ЗАТ "Київський вітамінний завод"



Наукова підтримка секції



Quality expert

Генеральний
науково-інформаційний
спонсор



Генеральний
інформаційний
спонсор



Генеральний
партнер
в галузі ліків



Головний науковий
медіа-партнер



Головний
інформаційний
спонсор



Головний
інформаційний
спонсор з фармації



Головний
інформаційний
спонсор по країнах СНД



Організатор: ДП "М.С.І."
Пров. Шевченка, 13/21, оф. 9, Київ, Україна, 01001
Тел.: 461 90 20, тел./факс: 278 08 38
e-mail: vision@expo-msi.com.ua



Влияние тиотриазолина на эффективность и безопасность применения метотрексата у больных ревматоидным артритом

Лечение больных ревматоидным артритом (РА) остается актуальной и далеко не решенной проблемой современной ревматологии. Распространенность этого заболевания в сочетании с ранней инвалидизацией пациентов делает поиск новых подходов в проведении эффективной и безопасной терапии больным РА чрезвычайно актуальным. Особенно значимой выдается данная проблема, учитывая частые осложнения базисной терапии и не всегда достаточную ее эффективность. Прежде всего это касается и применения «золотого стандарта» базисного лечения больных РА – метотрексата. Рекомендованное в последние годы назначение этого препарата на начальных стадиях заболевания обеспечивает достаточный терапевтический эффект лишь в 40-60% случаев, однако у одной трети из них на протяжении первых двух лет регистрируют побочные действия, что часто приводит к его отмене (ACR, 2002). Наиболее распространенным побочным эффектом метотрексата при применении его в дозе 7,5-15 мг/неделю является токсическое влияние на печень с повышением активности трансаминаз и уровня билирубина в крови, на легкие и кроветворную систему [6, 7, 8, 13]. С целью уменьшения побочных эффектов метотрексата рекомендуется применение недельной дозы средства в несколько приемов с одновременным использованием фолиевой, фолиновой или урсодезоксихолиевой кислот, других гепатопротекторов, а также учитывать генотип метилентетрагидрофолатредуктазы [4, 9, 11, 13].

В ранее опубликованных работах было установлено, что применение тиотриазолина у крыс с адьювантным артритом позволило достоверно уменьшить гепатотоксические эффекты метотрексата, кроме того, тиотриазолин выявил умеренную собственную противовоспалительную активность [17], что свидетельствовало о перспективности комплексного применения тиотриазолина и метотрексата у больных РА. Гепатопротекторные, антиоксидантные, мембраностабилизирующие свойства тиотриазолина логически вписываются в патогенез побочного действия метотрексата [15, 18].

Опираясь на предыдущие испытания, было проведено исследование по изучению эффективности применения тиотриазолина в комплексном лечении больных РА с оценкой способности препарата уменьшать побочные эффекты метотрексата.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность метотрексата в сочетанном применении с тиотриазолином у больных ревматоидным артритом.

Материалы и методы исследования

Были обследованы 133 женщины, больные РА, и 30 практически здоровых пациенток (контрольная группа). Диагноз РА устанавливали на основе известных диагностических критериев ACR [1]. Больные РА были распределены на две репрезентативные группы. Пациентки контрольной группы (67 больных) получали стандартную терапию с применением метотрексата в качестве базисного средства в дозе 7,5-15 мг/неделю одновременно с фолиевой кислотой (до 10 мг/неделю), по показаниям назначали нестероидные противовоспалительные препараты. Часть больных получала преднизолон по 2,5-10 мг/день, причем доза данного средства была стабильной на протяжении не менее месяца перед включением в исследование. Пациентам был рекомендован стандартный лечебно-физкультурный комплекс (ЛФК). Больным опытной группы (66 лиц), кроме стандартной терапии, дополнительно назначали тиотриазолин по 300 мг/день в течение 4 недель, далее в дозе 200 мг/день еще 8 недель и по 100 мг/день еще на протяжении 12 недель. Срок открытого контролируемого исследования составил 24 недели.

Активность болезни оценивали по шкале активности (ШАБ) [12], которую рассчитывали по формуле: $ШАБ = 0,54 \sqrt{СИР} + 0,065 КНС + 0,33 \ln СОЭ + 0,072$, где СИР – суставной индекс Ричи, КОС – количество отечных суставов, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ОСЗ – общее состояние здоровья, которое оценивали с помощью визуальной 100-балльной шкалы, где 0 – наилучшее возможное состояние здоровья, 100 – наихудшее состояние. Функциональную способность пациентов определяли по Стенфордскому опроснику оценки здоровья (СОЗ) [3].

Активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) (КФ 2.6.1.2), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) (КФ 2.6.1.1), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП) (КФ 2.3.2.2), уровень билирубина, серомукоидов и С-реактивного белка (СРБ) оценивали с помощью унифицированных методов [16].

Таблиця 1. Клиническая характеристика больных РА контрольной и опытной групп (M ± σ)

| Характеристика | Группы больных | |
|---|-------------------------------|--|
| | традиционное лечение (n = 67) | традиционное лечение + тиотриазолин (n = 66) |
| Возраст (годы) | 50,2 ± 10,5 | 50,5 ± 10,0 |
| Давность заболевания (годы) | 7,4 ± 4,6 | 8,4 ± 6,2 |
| Ревматоидный фактор (+), (n%) | 41/61 | 43/65 |
| СОЭ (мм/год) | 30,4 ± 7,1 | 30,9 ± 7,5 |
| Количество болезненных суставов (максимум 28) | 14,1 ± 2,8 | 14,3 ± 4,0 |
| Количество отечных суставов (максимум 28) | 8,0 ± 1,8 | 8,2 ± 1,8 |
| ШАБ (усл. ед.) | 4,44 ± 0,28 | 4,48 ± 0,26 |
| СОЗ (баллы) | 1,98 ± 0,32 | 1,93 ± 0,37 |
| Получали преднизолон (n%) | 18/27 | 17/26 |

Примечания: СОЭ — скорость оседания эритроцитов;
ШАБ — шкала активности болезни;
СОЗ — Стенфордский опросник состояния здоровья.

Восстановленный глутатион в гемолизате эритроцитов больных определяли за реакцией с 5,5-дитио-2-нитробензойной кислотой [14].

Содержание цитокинов — ИЛ-1β, ИЛ-6 и тумор-некротического фактора альфа (ТНФ-α) определяли твердофазными иммуоферментными методами [2, 10], применяя стандартные наборы фирмы «Протеиновый контур», Санкт-Петербург (Россия).

Это исследование было одобрено Комитетом по биоэтике при Винницком национальном медицинском университете имени М.И. Пирогова.

Данные, приведенные в таблице 1, подтверждают репрезентативность обеих групп обследованных. Больные практически не отличались по возрасту, давностью заболевания, серопозитивностью, по показателям активности воспалительного процесса. В обеих группах больных отмечалась относительно высокая активность заболевания со значительным нарушением функциональной способности пациентов. Не отличались группы и за количеством больных, которые получали преднизолон.

Эффективность лечения контролировали, используя динамику показателей активности воспалительного процесса и функциональной способности больных (табл. 2). Установлено, что традиционная терапия вызывает постепенное снижение активности заболевания. За первые 4 недели лечения было отмечено уменьшение СОЭ и СРБ в целом по группе на 6,5%. При этом включение в комплекс лечения тиотриазолина способствовало ускорению обратного развития признаков активности заболевания (показатели СОЭ и СРБ снизились более чем на 9%). Через 12 недель наблюдения динамика оцениваемых показателей возросла в два раза. Если при традиционной терапии СОЭ и СРБ уменьшились на 15,4 ± 8,8 и 14,8 ± 31,1% соответственно, то при применении тиотриазолина эти показатели составили 18,1 ± 5,4 и 23,6 ± 37,8% соответственно. Разница между группами в этот период была на уровне тенденции (p < 0,1). До конца терапии (24 недели

Таблиця 2. Динамика показателей активности воспалительного процесса и функциональной способности больных РА в процессе лечения с применением тиотриазолина (M ± σ)

| Показатели | Группы больных | |
|----------------|-------------------------------|--|
| | традиционное лечение (n = 67) | традиционное лечение + тиотриазолин (n = 66) |
| СОЭ (%) | | |
| 4 недели | -6,5 ± 5,4 | -9,1 ± 5,7* |
| 12 недель | -15,4 ± 8,8 | -18,1 ± 5,4 |
| 24 недели | -18,8 ± 9,9 | -22,7 ± 9,9* |
| СРБ (%) | | |
| 4 недели | -6,7 ± 23,4 | -9,2 ± 36,6 |
| 12 недель | -14,8 ± 31,1 | -23,6 ± 37,8 |
| 24 недели | -16,9 ± 36,8 | -38,6 ± 32,5* |
| ШАБ (усл. ед.) | | |
| 4 недели | -0,13 ± 0,05 | -0,20 ± 0,06* |
| 12 недель | -0,34 ± 0,11 | -0,45 ± 0,12* |
| 24 недели | -0,47 ± 0,14 | -0,62 ± 0,13* |
| СОЗ (баллы) | | |
| 4 недели | -0,20 ± 0,03 | -0,19 ± 0,04 |
| 12 недель | -0,31 ± 0,12 | -0,34 ± 0,16 |
| 24 недели | -0,36 ± 0,12 | -0,47 ± 0,25* |

Примечания: 1. Данная динамика показателей в процентах относительно состояния пациентов до лечения;
2. * - достоверное отличие относительно группы традиционной терапии.

лечения) наблюдалось достоверное снижение показателей как СОЭ, так и СРБ (22,7 ± 9,9 и 38,6 ± 32,5% против 18,8 ± 9,9 и 16,9 ± 36,8% соответственно). Суммарный интегративный показатель активности РА — ШАБ на протяжении всего исследования имел лучшую позитивную динамику в группе тиотриазолина. Разница между этими показателями в соответствующие сроки наблюдения колебалась от 30 до 50% и была достоверной.

Менее динамичной оказалась функциональная способность пациентов. За первые 12 недель лечения не было отмечено достоверной разницы в динамике этого показателя в обеих группах, только через полгода СОЗ в группе тиотриазолина снизился на 0,47 ± 0,25 балла, тогда как в группе контроля — всего на 0,36 ± 0,12 балла (p < 0,05).

Аналогичной была и динамика показателей содержания интерлейкинов в крови, уровень которых определяли в начале лечения и через 24 недели соответствующей терапии (рис. 1), только снижение содержания в крови ТНФ-α было достоверно выше в группе тиотриазолина (-33%), по сравнению с группой контроля (-26%).

С целью оценки побочных действий метотрексата клинически анализировали симптоматику со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (тошноту, рвоту, диарею), повышение АД, усиленное выпадение волос, сыпь на коже и лабораторные признаки гепатотоксичности препарата — уровень в крови печеночных ферментов.

В результате исследования установлено (табл. 3), что наиболее частыми побочными реакциями фармакотерапии были изменения со стороны ЖКТ и печени, причем отличия в частоте побочных действий отмечались уже на протяжении первого месяца наблюдения.

Такой симптом как тошнота у больных традиционной терапии наблюдали на первом месяце лечения у 7 (10,4%) пациентов, тогда как при сочетанном применении метотрексата и тиотриазолина

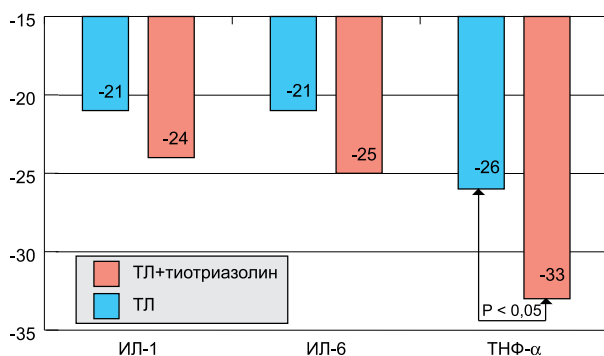


Рис. 1. Динамика (%) показателей содержания в крови провоспалительных цитокинов в процессе лечения. ТЛ – традиционное лечение; ТЛ + тиотриазолин – традиционное лечение с применением тиотриазолина; ИЛ-1 – интерлейкин-1; ИЛ-6 – интерлейкин-6, TNF-α – тумор-некротический фактор альфа

данный симптом был отмечен лишь в одной больной. За 3 месяца лечения в контрольной группе жалобы на тошноту предъявили 10 пациентов, в то время как в группе тиотриазолина таких было втрое меньше. За весь срок наблюдения в группе традиционного лечения симптом тошноты был отмечен у 13 (21,7%) больных, в группе комбинированной терапии – у 4 (6,7%). Разница была достоверной на протяжении всего периода наблюдения ($p < 0,05$).

Значительно реже у всех обследованных больных наблюдалась диарея. В первый месяц лечения среди пациентов группы контроля диарее регистрировали у 3 (4,5%) лиц, в группе тиотриазолина – у одного (1,5%) больного. Через 12 недель диарея была отмечена у 5 пациентов группы традиционного лечения и у 3 лиц группы тиотриазолина (отличия между

Таблица 3. Влияние тиотриазолина на побочные действия метотрексата у больных РА (n/%)

| Побочные действия | Срок лечения | Группы пациентов в зависимости от лечения | |
|--------------------------------------|--------------|---|--|
| | | традиционное лечение (n = 67) | традиционное лечение + тиотриазолин (n = 66) |
| Тошнота | 4 недели | 7/67 (10,4%) | 1/66 (1,5%*) |
| | 12 недель | 10/65 (15,4%) | 3/64 (4,7%*) |
| | 24 недели | 13/60 (21,7%) | 4/60 (6,7%*) |
| Диарея | 4 недели | 3/67 (4,5%) | 1/66 (1,5%) |
| | 12 недель | 5/65 (7,7%) | 3/64 (4,7%) |
| | 24 недели | 10/60 (16,7%) | 3/60 (5%*) |
| Аллопеция | 4 недели | 0/0 | 0/0 |
| | 12 недель | 1/65 (1,5%) | 1/64 (1,6%) |
| | 24 недели | 1/60 (1,7%) | 2/60 (3,3%) |
| Гипертензия | 4 недели | 0/0 | 1/66 (1,5%) |
| | 12 недель | 2/65 (3,1%) | 1/64 (1,6%) |
| | 24 недели | 2/60 (3,3%) | 2/60 (3,3%) |
| Высыпание | 4 недели | 0 | 0 |
| | 12 недель | 1/65 (1,5%) | 0 |
| | 24 недели | 1/60 (1,6%) | 2/60 (3,3%) |
| Высокий уровень печеночных ферментов | 4 недели | 2/67 (3%) | 0 |
| | 12 недель | 9/65 (13,8%) | 2/64 (3,1%*) |
| | 24 недели | 13/60 (21,7%) | 2/60 (3,3%*) |
| Отмена лечения | 4 недели | 0/0 | 0 |
| | 12 недель | 1/65 (1,5%) | 0 |
| | 24 недели | 4/60 (6,7%) | 0* |

Примечание: * – достоверные отличия между группами.

группами были недостоверны). Частота диареи в группе контроля увеличилась в два раза к 24-ой неделе наблюдения и составила 16,7%, в группе тиотриазолина этот показатель составил всего 5%.

Усиленного выпадения волос, которое ассоциировалось бы с фармакотерапией, не наблюдалось в течение первых 4 недель у пациентов обеих групп, однако за весь период лечения был отмечен один такой случай в группе контроля и 2 – в группе тиотриазолина.

Не установлены достоверные отличия между группами за частотой таких побочных действий, как гипертензия и высыпание. Они встречались с одинаковой частотой (1-3%) в обеих исследуемых группах.

Повышение уровня трансаминаз является ожидаемым побочным действием метотрексата. Согласно результатам исследования, повышение уровня печеночных ферментов в группе традиционного лечения наблюдалось в первые 4 недели у 2 (3%) больных, тогда как в группе тиотриазолина не было отмечено вообще. Через 12 недель терапии гиперферментемия была отмечена у 9 (13,8%) больных контрольной группы и у 2 (3,1%) пациентов группы тиотриазолина. До конца наблюдения (24-я неделя) повышение активности трансаминаз отмечалось у 13 (21,7%) пациентов контрольной группы, среди лиц группы тиотриазолина – всего у 2 (3,3%).

При отказе от лечения в связи с патологией печени существенные отличия были отмечены через 24 недели терапии, поскольку в контрольной группе в течение этого периода было отменено лечение у 4 лиц (6,7%), в группе тиотриазолина – ни у кого из больных.

Увеличение уровня трансаминаз в крови отдельных пациентов привело к повышению их активности в целом по группе (табл. 4). Так, в группе традиционной терапии активность АЛАТ повышалась постепенно на протяжении лечения и на 12-ю неделю в среднем по группе была достоверно выше по сравнению с состоянием до лечения и составила 21%, в то время как в группе тиотриазолина этот показатель составил всего 15%.

До 24-ой недели наблюдения повышение активности АЛАТ в группе традиционной терапии составило 38%, в группе тиотриазолина оно было на уровне 12% и достоверно не отличалось от состояния до лечения, а отличие по сравнению с группой контроля было достоверным.

Активность АсАТ оказалась более чувствительной к применению метотрексата. Под воздействием этого препарата наблюдалось достоверное повышение активности фермента уже через 4 недели лечения и составило 11%, а к 12-ой неделе терапии повышение активности АсАТ в контрольной группе составило 20%, а до конца исследования (на 24-ю неделю) этот показатель вырос почти до 30%. Дополнительное назначение тиотриазолина

Таблиця 4. Динаміка активності в крові трансаминаз і ГГТП у больних РА в залежності від призначення тіотриазоліна (М ± σ)

| Показатели | Срок лечения | Группы пациентов в зависимости от лечения | |
|------------------|--------------|---|-------------------------------------|
| | | метотрексат (n = 67) | метотрексат + тіотриазолін (n = 66) |
| АлАТ (нмоль/л/г) | До лечения | 0,403 ± 0,135 | 0,401 ± 0,179 |
| | 4 недели | 0,427 ± 0,123 | 0,425 ± 0,145 |
| | 12 недель | 0,487 ± 0,114* | 0,460 ± 0,122* |
| | 24 недели | 0,557 ± 0,125* | 0,451 ± 0,112# |
| АсАТ (нмоль/л/г) | До лечения | 0,329 ± 0,076 | 0,336 ± 0,112 |
| | 4 недели | 0,366 ± 0,073* | 0,348 ± 0,112 |
| | 12 недель | 0,396 ± 0,096* | 0,349 ± 0,110# |
| | 24 недели | 0,422 ± 0,110* | 0,358 ± 0,111# |
| ГГТП (мккат/л) | До лечения | 5,25 ± 1,71 | 5,19 ± 1,36 |
| | 4 недели | 5,50 ± 1,53 | 5,36 ± 1,22 |
| | 12 недель | 5,87 ± 1,32* | 5,39 ± 0,96# |
| | 24 недели | 6,22 ± 1,25* | 5,24 ± 0,81# |

Примечания: 1. * - достоверное отличие относительно состояния до лечения; 2. # - достоверное отличие относительно группы метотрексата.

сделало возможным практически полностью предотвратить повышение активности АсАТ. Хотя и имело место некоторое повышение активности данной трансаминазы, однако по сравнению с состоянием до лечения оно было недостоверным. В то же время разница по сравнению с группой традиционной терапии была достоверной, начиная с 12-ой недели наблюдения.

Достаточно чувствительной к токсическому влиянию на печень метотрексата была и ГГТП. Ее активность начинала повышаться с 4-ой недели терапии, продолжая возрастать до конца наблюдения, когда активность фермента составила $6,22 \pm 1,25$ мккат/л. В группе тіотриазоліна не наблюдали существенного повышения активности ГГТП. Отличия в группе контроля были достоверны на 12-ю и 24-ю недели лечения.

Таким образом, включение в комплекс лечения больнх РА тіотриазоліна позволяет повысить эффективность и безопасность базисной терапии метотрексатом.

Выводы

1. Комплексное применение тіотриазоліна и метотрексата у больнх РА повышает эффективность противовоспалительной терапии, ускоряет обратное развитие основных клинических проявлений заболевания.

2. Включение в комплекс лечения больнх РА тіотриазоліна позволяет существенно уменьшить частоту и выразительность побочных эффектов метотрексата со стороны ЖКТ и печени.

3. Тіотриазолін предотвращает повышение активности трансаминаз и ГГТП в крови, уменьшает частоту диареи и тошноты.

Литература

1. ACR. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-346.
2. Brailly H., Montero-Julian F.A., Zuber C., Flawetta S., Grassi J., Houssiau F., van Snick J. Total interleukin 6 in plasma measured by immunoassay // *Clin Chem.* – 1994. – № 40. – P. 116-123.
3. Fries J.F., Spitz P., Kraines G., Holman H. Measurement of Patient Outcome in Arthritis // *Arthritis Rheum.* – 1980. – 23. – P. 137-145.
4. Harten P. Reducing toxicity of methotrexate with folic acid. *Z Rheumatol* 2005; 64 (5): 353-358.
5. Kalantzis A., Marshman Z., Falconer D.T., Morgan P.R., Odell E.W. Oral effects of low-dose methotrexate treatment // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2005. – 100. – № 1. – P. 52-62.
6. Kent P.D., Luthra H.S., Michet C. Jr. Risk factors for methotrexate-induced abnormal laboratory monitoring results in patients with rheumatoid arthritis // *J Rheumatol* 2004; 31 (9): 1727-1731.
7. Lateef O., Shakoor N., Balk R.A. Methotrexate pulmonary toxicity // *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4 (4): 723-30.
8. Ortiz-Alvarez O., Morishita K., Avery G., Green J., Petty R.E., Tucker L.B., Malleson P.N., Cabral D.A. Guidelines for blood test monitoring of methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis // *J Rheumatol.* – 2004. – 31 (12): 2501-2506.
9. Palazzi C., D'Amico E., Pennese E., Petricca A. Normalization of methotrexate-induced high levels of serum transaminases after ursodeoxycholic acid administration in a rheumatoid arthritis patient // *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42 (10): 1266-1267.
10. Smith R., Baglioni S. The active form of Tumor Necrosis Factor is a trimer // *J Biol Chem.* – 1987. – Vol. 262. – P. 6951-6954.
11. Strober B.E., Menon K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis // *J Am Acad Dermatol* 2005; 53 (4): 652-659.
12. Van der Heijde D.M., Jacobs J.W. The original 'DAS' and the 'DAS28' are not interchangeable: comment on the articles by Prevoo et al. // *Arthritis Rheum.* – 1998. – Vol. 41. – P. 942-943.
13. Weisman M.H., Furst D.E., Park G.S., Kremer J.M., Smith K.M., Wallace D.J., Caldwell J.R., Dervieux T. Risk genotypes in folate-dependent enzymes and their association with methotrexate-related side effects in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum* 2006; 54 (2): 607-612.
14. Гадзиева И.Н. Методические рекомендации по дифференциальной диагностике различных форм ишемической болезни сердца с использованием определения компонентов глутатионовой противоперекисной каталитической системы в эритроцитах крови. – Одеса: Методические рекомендации, 1982. – 22 с.
15. Геруш В.І., Косуба Р.Б. Вплив тіотриазоліну на екскреторну функцію нирок у щурів // *Ліки.* – 1998. – № 5. – С. 93-95.
16. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
17. Урсол Н.Б., Станіславчук М.А. Ревматоїдна міопатія: зв'язок з активністю захворювання та функціональною здатністю пацієнтів // *Укр. ревматологічний журнал.* – 2005. № 3. – С. 56-63.
18. Шимуда Б.А. Порушення кислотно-лужного статусу та складу електролітів при апендицитозалежному перитоніті у дітей // *Клінічна хірургія.* – 1999. – № 10. – С. 27-29.

Дослідження впливу напівсинтетичного діосміну та очищеної, мікронізованої фракції, поєднаної з гесперидином, на симптоми хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок – чотиритижнева обсервація

Болючість з боку нижніх кінцівок (відчуття тяжкості, болю або набряку) з'являється приблизно у 30% жінок. Болісність посилюється внаслідок довготривалого перебування у стані стояння або сидіння, також негативно впливає висока температура довкілля. Найчастіше вона пов'язана з хронічною венозною недостатністю нижніх кінцівок (ХВН) [1]. У симптоматичному лікуванні венозної недостатності нижніх кінцівок вже понад 30 років застосовують флавоноїди. У 80-х роках ХХ ст. було описано клінічну ефективність одного з натуральних флавоноїдів – діосміну, а пізніше – напівсинтетичного діосміну [3, 4], сполуки, що застосовується з 1987 р. У 2002 р. вона вперше була описана в Європейській Фармакопеї [4]. Дані лікарські засоби містять або фракцію діосміну в поєднанні з гесперидином, або чистий напівсинтетичний діосмін. У деяких препаратах, що були застосовані у цьому дослідженні, діосмін виступає у сполученні з гесперидином у вигляді очищеної та мікронізованої флавоноїдної фракції. Мікронізація, як доведено, достовірно покращує поглинання флавоноїдів із галенової форми препарату [5, 6].

Мета дослідження

Мета дослідження – порівняння в клінічних умовах впливу напівсинтетичного діосміну з лікарськими засобами, що містять мікронізовану, очищену флавоноїдну фракцію діосміну, поєднану з гесперидином, у жінок із симптомами ХВН нижніх кінцівок.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження було рандомізованим, подвійним сліпим із застосуванням техніки *double-dummy* і проведене зі згоди відповідних біоетичних комісій та зареєстроване у Центральному Реєстрі клінічних досліджень під номером 312/02. Дослідження було проведене в трьох центрах Варшави (жовтень 2002 р. – лютий 2003 р.): Клініці загальної хірургії, Онкологічній та судинній клініці Військового медичного інституту, Клініці загальної хірургії шпиталю МВС та Клініці судинної хірургії та ангіології шпиталю Белянського.

У дослідженні взяли участь жінки віком від 20 до 60 років із симптомами ХВН нижніх кінцівок на розвинутій стадії від 0 до 3 за класифікацією CEAP: 0 – відсутність наявних змін, 1 – телеангіектазія та

венозна сіточка, 2 – варикозне розширення вен (не опероване протягом останніх 6 місяців перед дослідженням і не потребує операції протягом 3 місяців від дня включення до дослідження), 3 – набряк без шкірних змін.

Протягом 30 днів до проведення дослідження та під час нього хворі не приймали флеботропних засобів, похідних нікотинової кислоти, пентоксифіліну та інших ліків, які можуть впливати на функціонування вен нижніх кінцівок, та знеболювальних препаратів, за винятком невідкладного застосування парацетамолу. У день попереднього візиту (W1) болючість з боку нижніх кінцівок було визначено за 30-бальною візуальною шкалою.

Критерієм включення до дослідження було перевищення 6-бального рівня за вищезазначеною шкалою. Перед початком дослідження кожна пацієнтка повинна була надати у письмовій формі свідому згоду на участь у ньому. Не включали хворих із виявленими протягом останніх 6 місяців перед початком дослідження реакцією непереносимості діосміну, невротатією, недостатністю артеріального кровообігу нижніх кінцівок, з трофічними розладами в ділянці шкіри нижніх кінцівок, симптомами хвороби виродження кістково-суглобової системи нижніх кінцівок, симптомами серцево-судинної недостатності, травмами нижніх кінцівок. Під час дослідження хворі не використовували стискуючих виробів. Не були включені вагітні, жінки у період лактації, а також ті, які потребують лікування вазоактивними засобами, діуретиками, знеболювальними, протизапальними чи іншими препаратами, що можуть вплинути на судини. Пацієнти, які відповідали вищезазначеним критеріям, за жеребом були розподілені на групу А, якій назначено напівсинтетичний діосмін (1 капсула у дозі 600 мг вранці і 1 капсула плацебо ввечері), та групу В, що приймала очищену, мікронізовану флавоноїдну фракцію діосміну з гесперидином по 1 капсулі у дозі 450/50 мг вранці та ввечері. Схему дослідження представлено на рисунку 1.

Хворі, які увійшли до дослідження, брали участь у двох візитах до лікаря: попередньому (W1) і контрольному (W2), розділених 28 днями лікування, а також щотижня самостійно заповнювали анкету оцінки ефективності ліків. Під час візитів лікар проводив опитування та

¹ Клініка загальної, онкологічної і судинної хірургії, Військовий інститут медицини, Варшава, Польща

² Клініка судинної хірургії і ангіології, Медичний центр післядипломної освіти, Варшава, Польща

³ Центральний клінічний шпиталь Столичного управління охорони здоров'я Міністерства внутрішніх справ і адміністрації, Варшава, Польща

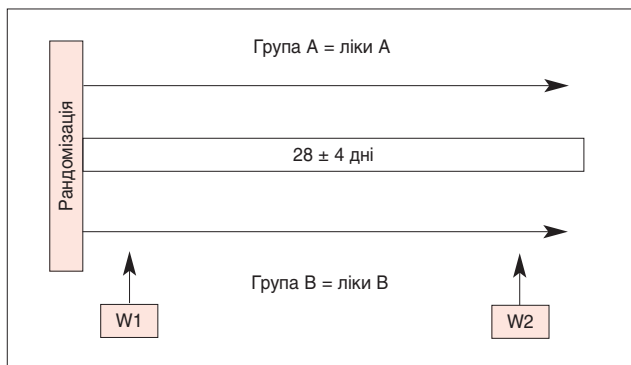


Рис. 1. Схема дослідження. Ліки А = Вазокет®600 (Schwarz Pharma/Stragen Pharma), ліки В = Detralex® (Servier)

предметні дослідження (в тому числі вимірювання АТ, пульсу на променевої артерії та артеріях ділянки стопи), звертаючи особливу увагу на симптоми венозної недостатності нижніх кінцівок, а також вимірював окружність гомілки на рівні 10 та 30 см вище кісточки.

Крім того, під час контрольного візиту лікар оцінював вплив препаратів за шкалою 0-5 балів.

Першочерговою змінною в дослідженні була самооцінка впливу лікування, яка проводилася хворою за допомогою анкети, що містила візуальну шкалу інтенсивності болю з боку нижніх кінцівок. Анкета самооцінки складалася з 6 питань, що стосувалися: набряку, відчуття тяжкості, втомленості, пекучості, нічних судом та болю в нижніх кінцівках. Інтенсивність болю оцінювали за шкалою від 0 до 5 балів і показники занотовували від дня початку лікування, щотижня і аж до закінчення участі у дослідженні [день 0-й (D0 = B1), день 7-й (D7), день 14-й (D14), день 21-й (D21), день 28-й (D28)].

За критерій включення до дослідження під час попередньої оцінки (D0 = W1) було прийняте отримання в сумі щонайменше 6 балів з відповідей на всі питання. Головною змінною була сума балів, отриманих з відповідей на всі питання. Проведено індивідуальні аналізи кожного з 6 питань анкети самооцінки.

Для виконання статистичного аналізу використовували пакет Statistica v. 6.0. Статистичну значимість відмінностей груп та зв'язків між досліджуваними ознаками було оцінено на рівні $\alpha = 0,05$ за потужності тестів $\beta = 0,8$.

Порівняння середньої вартості та середніх змін у часі

Таблиця 1. Демографічна характеристика і дані опитування в групах А і В

| | Група А | Група В | p |
|---|----------|----------|--------|
| Кількість хворих | 60 (50%) | 59 (50%) | |
| Вік (років) | 45 ± 10 | 45 ± 10 | 8,8352 |
| Зріст (см) | 164 ± 6 | 164 ± 7 | 0,9095 |
| Вага (kg) | 68 ± 10 | 68 ± 11 | 0,7939 |
| Кількість хворих у продуктивному віці | 57 (95%) | 57 (97%) | 0,662 |
| Кількість хворих, які застосовують протизаплідні засоби | 4 (7%) | 7 (12%) | 0,208 |
| Кількість хворих, що палять | 16 (27%) | 18 (31%) | 0,643 |
| Кількість хворих із середньою або вищою освітою | 54 (90%) | 50 (85%) | 0,388 |
| Кількість хворих із додатковими захворюваннями на початку лікування | 29 (48%) | 33 (56%) | 0,407 |
| Кількість хворих зі спадковими проявами за анамнезом | 39 (65%) | 43 (73%) | 0,353 |
| Аномалії в межах венозних судин | 49 (82%) | 50 (85%) | 0,653 |
| Аномалії в межах інших систем | 20 (33%) | 18 (31%) | 0,741 |

для кожної з 6 шкал анкети самооцінки та суми її балів між групами, які проходили курс лікування препаратами А та В, було виконано за допомогою тестів Manna Whitney'a U в кожній часовій точці. Достовірність змін у часі, визначених як приріст на шкалі самооцінки, в кожній групі оцінювали спарованим неметричним тестом. Порівняння середніх окружностей гомілки та їх змін у часі у групі А в порівнянні з групою В виконано за допомогою тесту Dunnett, тоді як достовірність змін окружностей гомілки всередині кожної групи оцінено за допомогою тесту t-Student для пов'язаних пар. З метою перевірки гіпотези щодо однакової частоти появи аномалій в межах судин нижніх кінцівок та інших систем на початку (W1) та наприкінці дослідження (W2) у кожній групі окремо було застосовано тест McNemar [2].

До аналізу безпечності включено всіх осіб, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваних ліків (n = 126).

Результати

Критеріям рандомізації відповідали 126 хворих, проте аналізу результативності (часткової або повної) були піддані 119 осіб, оскільки 7 з них порушили прийняті у протоколі дослідження засади.

Групи А і В були подібними щодо демографічних даних, результатів опитування та предметного дослідження (табл. 1). Не було відмічено відхилень від норми у спокійному стані значень АТ і пульсу на променевої артерії та на артеріях ділянки стопи.

У день попереднього візиту (W1) в обох групах спостерігалось підсилення болючості з боку нижніх кінцівок, що в сумарній шкалі балів складало в середньому 12,7 для групи А та 12,1 для групи В (табл. 2).

Аналіз самооцінки ефективності лікування дав мож-

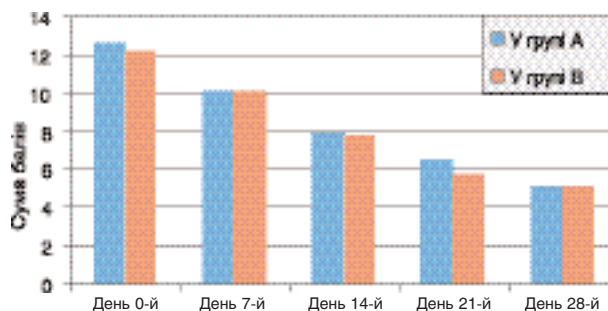


Рис. 2. Середні бали вартості болючості у самооцінці груп А і В

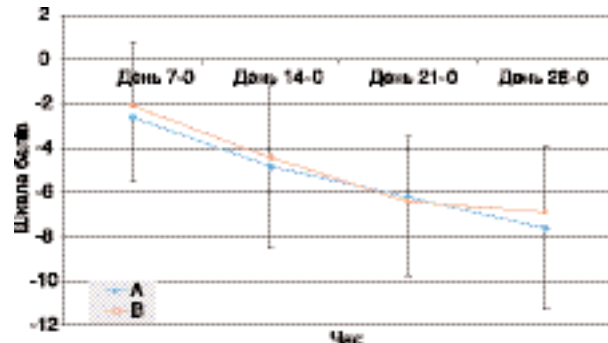


Рис. 3. Зміна болючості в самооцінці пацієнтів

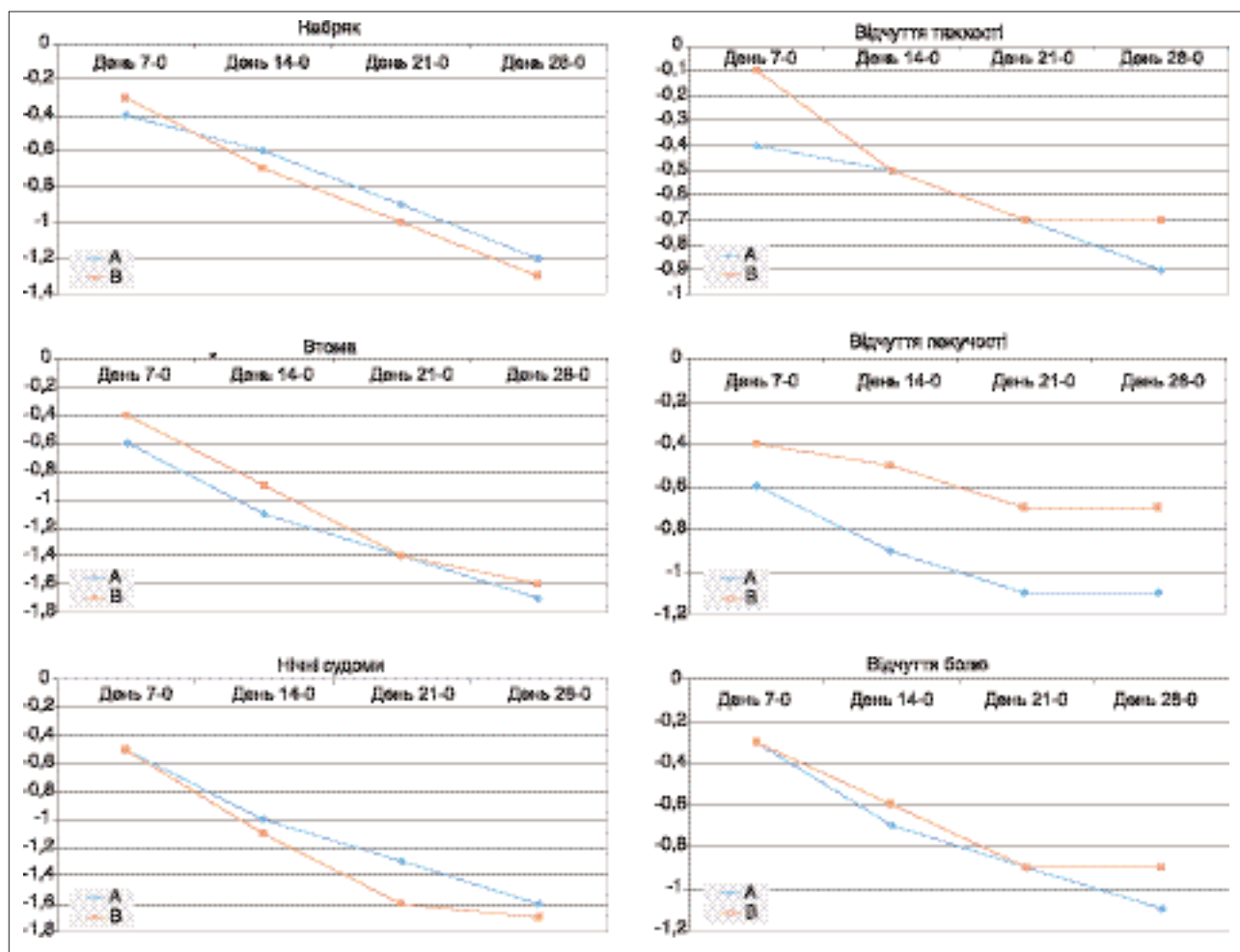


Рис. 4. Порівняння в групах А і В самооцінки болючості з урахуванням кожного з шести оцінюваних симптомів

лівість встановити, що в обох досліджуваних групах відмічалось зменшення інтенсивності болю, оцінюваної хворими (рис. 2). Значне покращання стану пацієнтів обох груп спостерігалось вже після першого тижня лікування, а систематичне зменшення інтенсивності болю відмічалось після кожного наступного тижня застосування препаратів (табл. 3, рис. 3). Різниця у вихідних значеннях у день попереднього візиту D0 (W1) в обох групах була достовірно значною в усіх зроблених аналізах (D7-D0, D14-D0, D21-D0, D28-D0), а між групами не спостерігалось статистично достовірних відмінностей в сумарній оцінці балів (табл. 3).

Таблиця 2. Самооцінка хворих під час візиту W1 при застосуванні анкети самооцінки болісності (D0)

| | Кількість балів у групі А | Кількість балів у групі В | p |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|--------|
| Набряк | 2,4 ± 1,3 | 2,5 ± 1,0 | 0,6751 |
| Відчуття тяжкості | 3,2 ± 1,1 | 2,8 ± 1,1 | 0,1038 |
| Втома | 3,0 ± 1,1 | 3,1 ± 1,0 | 0,8639 |
| Відчуття пекучості | 1,2 ± 1,3 | 1,2 ± 1,3 | 0,9366 |
| Нічні судоми | 1,4 ± 1,3 | 1,0 ± 0,9 | 0,0821 |
| Відчуття болю | 1,6 ± 1,2 | 1,6 ± 1,3 | 0,9168 |
| Сума балів | 12,7 ± 4,4 | 12,1 ± 3,9 | 0,4495 |

Таблиця 3. Порівняння власної оцінки болісності в обох групах

| Сума балів | Різниця балів у групі А | Різниця балів у групі В | p |
|------------|-------------------------|-------------------------|--------|
| D28-D0 | -7,6+3,7 | -6,9+3,0 | 0,3157 |
| D21-D0 | -6,2+3,6 | -6,4+2,9 | 0,8116 |
| D14-D0 | -4,8+3,7 | -4,4+3,2 | 0,5253 |
| D7-D0 | -2,6+2,9 | -2,1+2,9 | 0,2881 |

Після проведення детального аналізу шести показників інтенсивності болю було виявлено подібний вплив кожного з оцінюваних лікарських засобів, хоча при цьому відмічено тенденції до більш інтенсивного зменшення нічних спазмів у групі А ($p = 0,022$ на 14-й день, $p = 0,096$ на 21-й день, $p = 0,074$ на 28-й день) (рис. 4).

Під час порівняння середнього значення балів інтенсивності набряку і змін кольору шкіри нижніх кінцівок, оцінених під час візитів W1 і W2, як у групі А, так і в групі В виявлено значне статистичне зменшення набряку і покращання кольору шкіри нижніх кінцівок (рис. 5). Після 4 тижнів лікування у хворих групи А інтенсивність набряку зменшилася від 1,7 до 0,9 бала, а в групі В – від 1,8 до 1,0 бала відповідно до застосованої шкали. Між групами не спостерігалось значної статистичної різниці. Поганий колір шкіри нижніх кінцівок змінився на кращий в групі А від 0,8 до 0,5 бала, а в групі В від 0,9 до 0,5 бала відповідно до застосованої шкали. Між групами не відмічено значних відмінностей.

Результати вимірювання окружностей гомілки, виконаних під час візитів W1 і W2, показали достовірне їх зменшення на обох рівнях вимірювання в групі А, а в групі В різниця розмірів на рівні 30 см вище кісточки на лівій нижній кінцівці виявилася статистично незначною (рис. 6). Між досліджуваними групами значних відмінностей не спостерігалось.

Бальна оцінка лікування була приблизно однаковою в обох досліджуваних групах (у середньому 2,8 бала

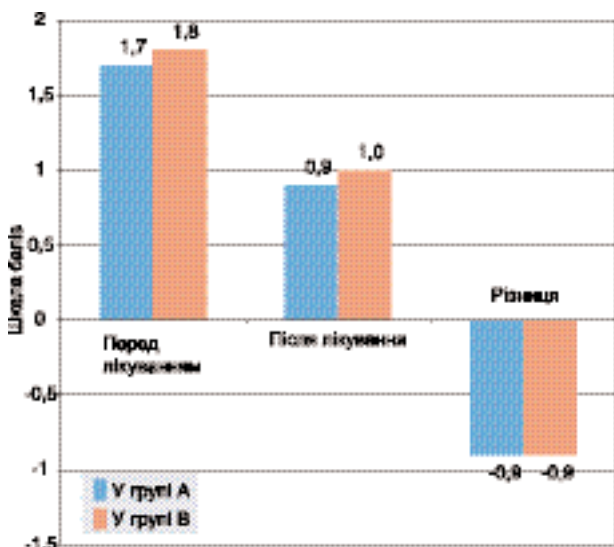


Рис. 5. Зміна інтенсивності набряку в групах А і В в оцінці лікаря, порівняння під час візитів W1 і W2

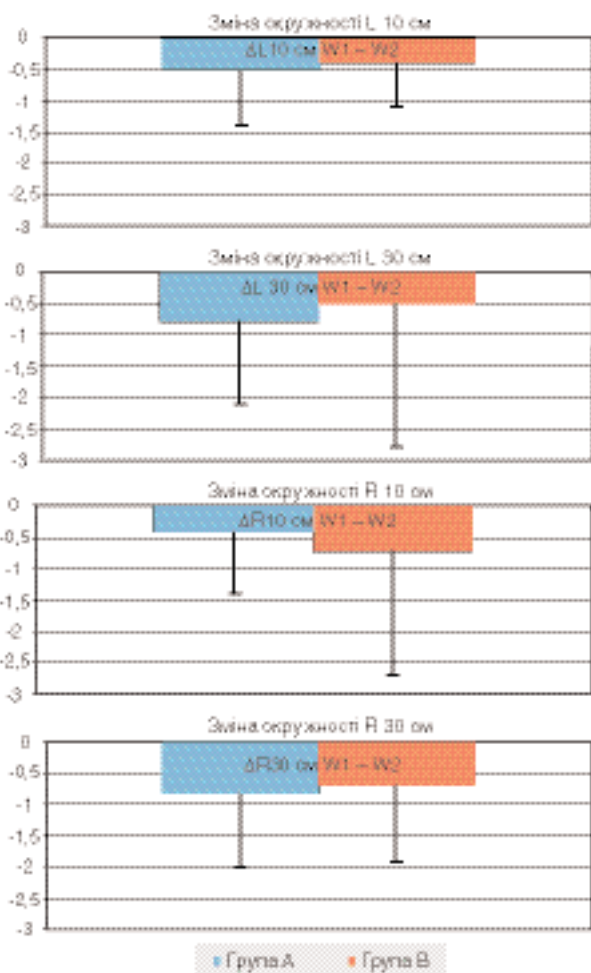


Рис. 6. Порівняння змін окружностей гомілки в обох групах

в групі А і 2,5 бала в групі В за 5-бальною шкалою). Під час дослідження проводили постійне спостереження за переносимістю препаратів. Так у 4 хворих було виявлено 6 негативних випадків, пов'язаних з дією ліків, проте жоден з них не кваліфікувався як тяжкий, і в подальшому відмічалася повне зникнення небажаних проявів. Побічними діями були визнані дві негативні реакції організму на введення препаратів у групі А (набряки

гомілки, рук та стоп, а також висип на шкірі) і три в групі В (набряк гомілки, висип на шкірі і сухість на губах).

Шість жінок вибули з дослідження раніше передбаченого в протоколі терміну; три пацієнтки перервали дослідження за власним бажанням після виявлення незагрозливих небажаних випадків (5% всіх хворих, які були включені до дослідження).

Дискусія

Результати аналізу демографічних даних і характеристики груп А і В свідчать, що групи були однорідними з погляду всіх досліджуваних ознак. Це було важливим для чинників, що сприяють розвитку венозної недостатності нижніх кінцівок: вік (у середньому 45 років), обтяжливий родинний анамнез (у групі А – 65% осіб, у групі В – 73%) [8, 9, 12].

В обох групах відмічено подібний відсоток відхилень від норми щодо стану судин нижніх кінцівок перед початком лікування (в групі А – 82% осіб, в групі В – 85%). Також у хворих обох груп зроблено порівняльний аналіз стосовно обтяженості супутніми хворобами (у групі А – 48% осіб, у групі В – 56%) та кількості пацієнтів-курців (у групі А – 27% осіб, у групі В – 31%). В обох групах був подібний рівень освіти: у групі А вищу або середню освіту мали 90% осіб, у групі В – 85% (табл. 1). Високий порівняльний відсоток освічених осіб в обох групах значно впливав на якість співпраці під час самооцінки за допомогою анкети.

Через брак специфічних та чутливих методів дослідження безперечною проблемою залишається об'єктивна оцінка дії флеботропних препаратів [1, 7].

З попередніх досліджень випливає, що прийнятою, хоча і без сумніву суб'єктивною, оцінкою проведення лікування є застосування візуальної шкали покращання/погіршення [3, 10, 11].

Параметри самооцінки, представлені в таблицях 2 і 3, а також на графіках 2 і 3, показують, що в обох досліджуваних групах значно зменшилася інтенсивність болю, пов'язаного з венозною недостатністю нижніх кінцівок. Це стосувалося як загальної бальної оцінки, так і індивідуально кожного з шести досліджуваних симптомів (рис. 4). Відмічено зменшення інтенсивності всіх симптомів уже після семи днів лікування і систематичне видужання після кожного наступного тижня застосування лікарських засобів. Ці різниці в обох групах були достовірними у всіх проведених аналізах (D7-D0, D14-D0, D21-D0, D28-D0) і для кожного з шести симптомів. Обидва препарати діяли подібно.

Після проведення оцінки набряку і кольору шкіри нижніх кінцівок під час візитів W1 і W2 виявлено значне покращання цих параметрів (рис. 5). Після 4 тижнів лікування інтенсивність набряку зменшилася в обох групах у середньому на 0,9 бала. Між групами не відмічено статистично достовірних відмінностей.

При застосуванні вимірів окружностей нижніх кінцівок, як показника застою кровообігу, було відзначено труднощі стандартизації техніки виміру та малу специфічність і чутливість методу, тому цей параметр трактується як другорядна змінна. Результати виміру окружності гомілки перед лікуванням (W1) і в останній день лікування (W2), продемонстровані на графіку 6, показали значне зменшення окружностей на обох

кінцівках і на обох рівнях виміру в групі А, а в групі В різниця виміру на рівні 30 см на лівій нозі була статистично незначною.

У загальній бальній оцінці (за шкалою від 0 до 5 балів), виконаній лікарем, була встановлена подібна ефективність в обох групах (у групі А – 2,8 бала, в групі В – 2,5 бала).

Проведене дослідження – це спроба безпосереднього порівняння напівсинтетичного діосміну в дозі 600 мг/добу з широко застосовуваною і добре дослідженою клінічною формою ліків, що містять очищену, мікронізовану флавоноїдну фракцію діосміну з гесперидином [1]. Отримані результати підтверджують придатність досліджуваних засобів у симптоматичному лікуванні хворих із венозною недостатністю нижніх кінцівок. Дослідження проведено із застосуванням визнаних у цій галузі методик. Чотиритижневий період обсервації щодо комплексу хронічних хвороб потребує проведення подальших довгострокових досліджень на значно більшому клінічному матеріалі.

Безперечно, дуже важливим є період збереження ефекту застосування препаратів після закінчення лікування. Іншою проблемою залишається недостатньо вивчена дія діосміну на чоловіків із ХВН нижніх кінцівок, оскільки в дослідженні брали участь лише жінки.

Разом з тим діосмін виявився ефективним і безпечним препаратом в усуненні симптомів ХВН нижніх кінцівок. Було виявлено добру переносимість і безпеку вживання застосованих засобів. Відмічені небажані результати були незначними за своїм перебігом. Майже 95% рандомізованих хворих закінчили дослідження в термін і не пред'являли скарг щодо застосованого лікування.

Висновки

В результаті чотиритижневого дослідження встановлено, що напівсинтетичний діосмін зменшував болючість, пов'язану з венозною недостатністю нижніх кінцівок у жінок. Також доведено ефективний вплив мікронізованої, очищеної флавоноїдної фракції, що містить діосмін у поєднанні з гесперидином, на симптоми хвороби.

Вплив обох препаратів на клінічні симптоми ХВН нижніх кінцівок був помітним уже через тиждень їх застосування.

Обидва досліджувані засоби були безпечними і добре переносимими.

Література

1. Boada J., Nazco J. (1996) Clinical effectiveness of venolonic drugs: a meta-analysis. *Methods Kind Exp Clin Pharmacol* 18 (suppl. B): 15-18.
2. Vocolon H. (1984) Venous problems and the vascular laboratory. *Int Angiol* 3: 61-66.
3. Carpentier P., Mathieu M. (1998) Evaluation de l'efficacite clinique d'un medicament veinotrope: les enseignement d'un essai therapeutique avec la diosmine d'hemisynthese dans le syndrome des jambes lourdes. *Journal des Maladies Vasculaires* 23: 106-112.
4. European Pharmacopoeia (2002) 4th edition, P. 1060.
5. Fisher H. (1984) Socio-epidemic logical study on distribution of venous disorders among a residential population. *Int. Angiol* 3: 89-90.

6. Garner R.C., Garner J.V., Gregory S., Whaltam M., Calam A., Leong D. Comparison of the absorption of micronized (Dation 500R mg) and nonmicronized 14C-diosmin tablets after oral administration to healthy volunteers by accelerator mass spectrometry and liquid scintillation counting. *J Pharm Sci* 32-40.

7. Henriel J. (1995) Insuffisance veineuse fonctionnelle: essai clinique comparatif d'une seule prise par jour de DaflonR 600 mg (600 mg de diosmine d'hemisynthese) versus 2 prises par jour d'un melange de 500 mg de flavonoides (900 mg de diosmine). *Phlebologie* 48: 285-290.

8. Lyseng-Williamson K.A., Perry C.M. (2003) Micronised purified flavonoid fraction, a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids. *Drugs* 1; 63: 71-100.

9. Marshall M. (1984) The socio-medical significance of peripheral venous disease. *Int Angiol* 3: 87-88.

10. Pocock S.J. (1983) *Clinical trials: a practical approach*. Cichester. Wiley, P. 125.

11. Rucklcy C.V., Evans C.J., Allan pl., Lee A.J., Fowkes F.G. (2002) Chronic venous insufficiency: clinical and duplex correlations. The Edinburgh Vein Study of venous disorders in the general population. *J Vase Surg* 3: 36: 520-525.

12. Rybak Z. (2003) Rekomendacje diagnostyczne i lecznicze w chorobach zyl i naczyn chlonnych. *Przegląd Flebologiczny* 11 (suppl. I) S1-S38.

Флебологічний огляд, 2004: 12 (3): 89-95.

Результаты исследования WAVE

5 сентября доктор Сони Ананд сделала сообщение о результатах исследования WAVE (Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation), в котором оценивали комбинированную терапию антикоагулянтными и антитромбоцитарными препаратами в сравнении с монотерапией ими у пациентов с заболеваниями периферических сосудов.

Данные трех крупных исследований подтвердили, что пероральная антикоагулянтная терапия (целевой уровень МНО 2-3) в сочетании с аспирином эффективна в снижении частоты кардиоваскулярной смерти, реинфаркта и инсульта после инфаркта миокарда (ИМ), по сравнению с монотерапией аспирином. Эффективность данной комбинации при атеротромбозе других локализаций не изучалась.

В ходе испытания WAVE более 2 100 пациентов с заболеваниями периферических сосудов в течение трех лет получали варфарин (целевой уровень МНО 2-3, достигнуто МНО 2,2) в сочетании с аспирином либо монотерапию аспирином. В результате какого-либо преимущества комбинированного лечения в отношении кардиоваскулярной смерти, ИМ или инсульта не было установлено, но в 3,5 раза увеличилось количество тяжелых кровотечений, включая церебральные. Кровотечения, представляющие угрозу для жизни, наблюдали у 4% пациентов, принимавших комбинированную терапию, против 1,2% пациентов, получавших только аспирин ($p < 0,001$). Объяснить полученные результаты можно либо случайностью, либо низким исходным риском у больных по сравнению с теми, кто участвовал в крупных испытаниях после перенесенного ИМ.

Таким образом, исследование показало, что дополнительное назначение комбинированной терапии аспирином и варфарином не уменьшает частоту больших ишемических событий у пациентов с заболеваниями периферических сосудов, но увеличивает вероятность развития тяжелых кровотечений. Альтернативой монотерапии аспирином может служить клопидогрель, как это показано в крупном испытании CAPRIE, в котором участвовали пациенты с поражениями коронарных, церебральных и периферических сосудов. Длительное применение клопидогреля в сочетании с аспирином также неэффективно. Наконец, прямое сравнение монотерапии аспирином или варфарином при оперативных вмешательствах на периферических сосудах не продемонстрировало преимуществ последнего варианта лечения, но увеличивало риск кровотечений.

Возможно, новые антитромбоцитарные и/или антикоагулянтные препараты смогут лучше защитить пациентов с заболеваниями периферических сосудов, принимающих аспирин.

Применение периндоприла у пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью

Результаты исследования PEP-CHF (The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) представил 3 сентября 2006 года профессор Джон Клеланд (Кингстон-апон-Холл, Великобритания). В испытании приняли участие 852 пациента с сохраненной фракцией выброса, средний возраст которых составил 75 лет. Данная категория испытуемых была несколько старше, чем в большинстве исследований по сердечной недостаточности (СН), 79% больных ранее имели гипертензию, и фракция выброса у них в среднем составляла 65%. Пациенты рандомизированно получали периндоприл в дозе 4 мг либо плацебо. Период наблюдения составил 26 месяцев, первичной конечной точкой были смерть от всех причин и госпитализация по поводу СН.

Результаты исследования показали уменьшение относительного риска (ОР) на 8% первичной конечной точки (207 событий) на фоне приема периндоприла (ОР 0,92; ДИ 95% 0,70-1,21; $p = 0,545$). Эти данные не оправдали ожиданий авторов исследования, но для того, чтобы дать им адекватную оценку, необходимо учесть главные методологические ограничения. Важным предостережением является и тот факт, что после года наблюдения уменьшался ОР первичной конечной точки ($p = 0,055$) на 31% и на 37% – госпитализации при СН ($p = 0,033$) в пользу периндоприла.

Следует также подчеркнуть, что изначально дизайн исследования предполагал одногодичный набор и наблюдение, но исследование было продлено по причине медленного

набора и в значительной степени более низкого показателя событий, чем предполагалось. Это привело к высокой частоте прерывания лечения после 18 месяцев исследования среди пациентов, принимавших как плацебо, так и ингибитор АПФ периндоприл и в значительной мере снизило мощность испытания. Вероятно, этот факт и объясняет состояние первичной конечной точки в последующий период наблюдения и потерю эффекта, наблюдаемого после года исследования. Возможно, существуют и другие альтернативные объяснения снижения эффекта периндоприла с течением времени.

В ходе исследования были получены важные клинические данные, свидетельствующие в пользу периндоприла. Положительную роль ингибиции ренин-ангиотензиновой системы у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией подтверждают результаты так называемого сохраненного исследования CHARM (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) с участием сходной категории пациентов (но младшего возраста), продолжительностью лечения более 37 месяцев, в котором наблюдалась тенденция в пользу кандесартана.

Однако ни одно из этих испытаний не предоставило достаточно убедительных доказательств для того, чтобы рекомендовать эти препараты для применения у данной категории пациентов. Ситуацию должно прояснить крупномасштабное рандомизированное контролируемое плацебо клиническое исследование I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function), результаты которого будут обнародованы в следующем году.

Контроль липидов в предотвращении повторного инсульта

Результаты исследования SPAECL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Study), представленные профессором Пьером Амаренцо, показали, что аторвастатин уменьшает риск развития повторных цереброваскулярных событий у недавно перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку пациентов.

Под наблюдением находился 4 731 пациент после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) без ишемической болезни сердца в течение от 1 до 6 месяцев. Пациенты получали аторвастатин в дозе 80 мг/день или плацебо ХЛПНП. Первичной конечной точкой служил инсульт (фатальный или нефатальный), процентное изменение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) от исходного классифицировалось следующим образом: без изменений, снижение $< 50\%$, снижение $\geq 50\%$. У 88% пациентов, принимавших аторвастатин, имело место, по меньшей мере, одно изменение, соответствующее уменьшению уровня холестерина ЛПНП $\geq 50\%$.

В ходе исследования первичной конечной точки достигли 256 (11,2%) пациентов в группе аторвастатина и 311 (13,1%) – в группе плацебо (ОР 0,84; ДИ 95% 0,71-0,99, $P = 0,03$). На фоне приема аторвастатина зарегистрировано 218 ишемических и 55 геморрагических инсультов, при приеме плацебо – 274 ишемических и 33 геморрагических инсультов. Абсолютное пятилетнее уменьшение риска основных сердечно-сосудистых событий составило 3,5% (ОР 0,80; ДИ 95% 0,69-0,92, $p = 0,002$). При отсутствии изменений или увеличения уровня холестерина ЛПНП риск инсульта снизился на 31% у пациентов с уменьшением холестерина ЛПНП $\geq 50\%$ (ОР 0,69; ДИ 95% 0,55-0,87, $p = 0,0016$), включая 33% уменьшение риска ишемического инсульта (ОР 0,67; ДИ 95% 0,52-0,86, $p = 0,0018$), но при этом не отмечено никакого эффекта в отношении риска геморрагического инсульта (ОР 1,04; ДИ 95% 0,61-1,78, $p = 0,8864$). У пациентов, недавно перенесших инсульт или ТИА, без коронарной болезни сердца прием аторвастатина в дозе 80 мг снижал риск инсульта или кардиоваскулярных событий. Пациенты, наиболее приверженные к аторвастатину (80 мг), менее подвергались риску ишемического инсульта без повышения риска геморрагического инсульта.

По материалам Всемирного конгресса кардиологов 2006, Барселона
<http://www.escardio.org>

Е.А. Овчинникова, М.А. Рашид, А.Ю. Куликов, Л.К. Овчинникова, Д.Г. Бровкина,
Научный центр экспертизы средств медицинского назначения, г. Москва

Эффективность, безопасность и фармакоэкономические аспекты применения толперизона

Толперизон – 2-метил-1-(4-метилфенил)-3-(1-пирролипидил)-1-пропанон (рисунок) был синтезирован в 1955 г. исследователями венгерской фармацевтической компании «Рихтер Гедеон Рт.» под руководством К. Nador [1]. В 1956 году он был запатентован [2] совместно с другими соединениями на основе пропиофенона. Исходным пунктом синтеза послужила химическая структура N-холиномиметика лобелина. В новых синтезированных бетааминокетонах фенилэтановую группу заменили на атом азота пиперидинового цикла молекулы лобелина [1, 3]. Кроме агонистов N-холинорецепторов, среди вновь синтезированных соединений были как их антагонисты, так и адренолитики, иными словами, препараты со сходной химической формулой обладали весьма разнородными эффектами. При выходе толперизона гидрохлорида на фармацевтический рынок, он был заявлен только как препарат, увеличивающий периферический кровоток, но сегодня толперизон может играть только вспомогательную роль в терапии облитерирующих сосудистых заболеваний. Иные свойства препарата ранее не были детально изучены. Этот факт объясняется, прежде всего, тем, что препарат был внедрен в то время, когда не были еще введены строгие правила проведения клинических исследований лекарственных средств.

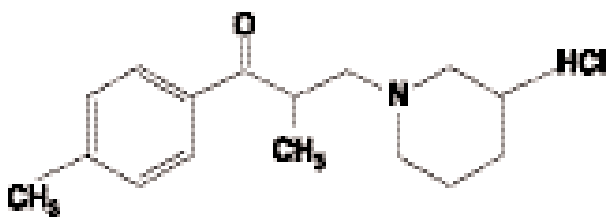


Рисунок. Химическое строение толперизона

Первыми исследователями, детально описавшими фармакологические свойства толперизона, были J. Pdraszasz и соавт. [4, 5]. Идея о том, что новое соединение может стать потенциальным новым фармпрепаратом, была основана на способности блокировать N-холинорецепторы и, как следствие этого, проявлять выраженный миорелаксирующий эффект. Препарат в первую очередь рекомендовался для лечения болезни Паркинсона. Данный факт был подтвержден в исследованиях L. Keller с соавт. в 1965 году, которые показали, что миорелаксирующее действие толперизона имеет центральный генез.

С тех пор препарат получил статус классического миорелаксанта и, имея длительный опыт применения более чем в 30 странах мира, в настоящее время занимает значимое место в лечении спастических состояний.

Во многих странах, включая те, где имеются очень жесткие требования к регистрации и применению лекарственных средств (например, в Германии и Японии), из центральных миорелаксантов наиболее часто назначается именно толперизон. Так как толперизон уже в течение многих лет применяется в виде генериков, он производится целым рядом фармацевтических фирм под различными торговыми наименованиями. В базе данных World Drug Index и Merck Index насчитывается более 50 альтернативных названий препарата, среди которых Abbsa (Sanko), Atmosgen (Maruko), Arantoick (Ohta), Besnoline (Kotobuki), Isocalm (Kaken), Kineorl (Showa Shinyaku), Menopatul (Chemiphar), Metosomin (Maruishi), Minacalm (Tobishi), Muscalm (Nippon Kazaku), Mydeton (Richter), Mydocalm (Strathmann, Labatec), Naismeritin (Hishiyama), Tolisartine (Kowa).

Несмотря на то что миорелаксанты центрального механизма действия весьма популярны в Японии, Германии и странах Восточной Европы, другие европейские страны и США только сейчас признали возможность терапевтического применения этого препарата. Известно, что коммерческий оборот центральных миорелаксантов отстает от других популярных фармпрепаратов центрального действия. Однако сейчас отмечается определенное расширение их рынка.

В настоящее время японские фирмы лидируют в разработке и исследованиях в области синтеза новых потенциальных фармпрепаратов на основе толперизона. Например, новый препарат эперизон был создан фирмой Eisai и поступил в продажу под названием Мионал. Он отличается от толперизона только тем, что исходно метильная группа фенильного цикла молекулы замещена этильной группой. В результате новых исследований Hokuiriku Seiyaku было синтезировано новое соединение инаперизон (1-(4-этилфенил)-2-метил-3-(1-пирролипидил)-1-пропанон), запатентованное мультинациональными фирмами (Abbott, Knoll) (опубликовано 8 марта 2001 г. в Pharmaprojects).

Таким образом, толперизон и его аналоги являются узким сегментом в группе миорелаксантов. В настоящее время целый ряд фармакологических фирм проводит исследования по разработке новых центральных миорелаксантов. База данных изучаемых молекул Ensemble приводит около ста соединений, находящихся в фазе

разработки (большинство из них только в фазе биологического тестирования). Среди них структура 10-20 молекул более или менее близка строению толперизона. Изучение механизма действия и зависимости между структурой и эффектом толперизонподобных молекул упростилось после синтеза препарата, меченого тритием [6].

Можно было ожидать, что за длительный срок использования толперизона в клинической практике он был изучен досконально, однако и сейчас вводятся новые показания для его клинического использования, что определяется, прежде всего, постоянно расширяющимися перспективами терапевтического использования центральных миорелаксантов.

В клинике эту группу препаратов применяют для решения болезненных нейродегенеративных или ревматических спазмов мышц (например, при спастическом спинальном параличе, рассеянном склерозе, боковом амиотрофическом склерозе, инсульте, послеродовых повреждениях мозга, при мышечных спазмах после черепно-мозговой или спинальной травмы, а также при цервикальном синдроме и люмбаго) [7, 8]. Иными словами, основными показаниями к назначению центральных миорелаксантов являются патологические состояния, сопровождающиеся спастичностью.

Спастичность

По определению Y. Lance (1980), под спастичностью принято понимать повышение мышечного тонуса, выявляемое в процессе исследования неврологического статуса конкретного пациента, при этом тонус возрастает при пассивном растяжении мышцы, а увеличение мышечного напряжения напрямую зависит от скорости пассивного движения [9]. Не являясь синдромом, специфичным для какого-либо заболевания, спастичность представляется наиболее распространенным неврологическим синдромом. Наиболее часто она отмечается при различных органических поражениях головного и спинного мозга – расстройствах мозгового кровообращения, травматических, воспалительных и демиелинизирующих поражениях центральной нервной системы, нейродегенерациях, опухолях и др.

Наиболее часто термин «спастичность» употребляется в качестве синонима понятия «центральный паралич, или парез», подразумевающего полное или частичное выпадение произвольных движений в тех или иных мышечных группах, вызванное поражением верхнего (центрального) мотонейрона корково-мышечного пути, которое свидетельствует о наличии патологического очага в головном или спинном мозге. Основными характерными проявлениями спастического паралича являются [9]:

- спастическое повышение мышечного тонуса (гипертония);
- снижение мышечной силы в сочетании с утратой способности к тонким движениям;
- повышение глубоких (проприоцептивных) рефлексов;
- снижение или выпадение экстерорецептивных рефлексов (брюшных, кремастерного, подошвенного);
- появление патологических рефлексов (Бабинского, Оппенгейма, Гордона и др.);
- отсутствие дегенеративной мышечной атрофии.

Частым симптомом, выявляющимся при спастическом повышении тонуса, является феномен «складного

ножа». Исследователь, производящий пассивные движения в суставе, отмечает, что выраженное сопротивление сгибанию в начале движения сменяется сокращением паретических мышц в направлении движения. Выраженность спастичности может нарастать при воздействии ряда как внешних, так и внутренних факторов – окружающей температуры и температуры тела, наличия инфекционного процесса (урологические инфекции, пневмония), эмоционального стресса и др. [10]. Характерно изменение тонуса в зависимости от положения конечности, физической нагрузки, ее характера и интенсивности. Нередко наблюдается изменчивость мышечного тонуса в течение суток.

Важным следствием спастичности, помимо нарушений моторики, является возникновение затруднений с самообслуживанием, физиологическими отправлениями. Повседневная активность больного с выраженным повышением мышечного тонуса ограничивается пределами постели, что повышает риск развития гипостатической или аспирационной пневмонии, урологической инфекции, пролежней, венозного тромбоза нижних конечностей. Спастическое повышение мышечного тонуса может рассматриваться, как своего рода компенсаторный (вспомогательный) механизм. Проигрывая в точности и скоординированности движений, больной, несомненно, выигрывает в устойчивости. Значительное повышение тонуса ограничивает скорость и объем движений в конечности, резко снижая функциональные возможности.

Для более детального рассмотрения причин и проявлений спастических расстройств следует напомнить, что для осуществления произвольных движений необходима сохранность корково-мышечного пути – двухнейронного пути, соединяющего кору больших полушарий мозга со скелетной (поперечно-полосатой) мускулатурой. Тело первого (или центрального) нейрона находится в коре прецентральной извилины, его аксон направляется для образования синапса со вторым (нижним, или периферическим) двигательным нейроном, находящимся в спинном мозге. Аксоны периферического мотонейрона идут уже непосредственно к мышце. Паралич (парез) возникает при поражении как центрального, так и периферического нейронов корково-мышечного пути. Повышение мышечного тонуса по спастическому типу может возникнуть как вследствие повышенной возбудимости γ -мотонейронов, так и из-за увеличения числа возбуждающих афферентных импульсов, возникающих в ответ на растяжение мышцы [11]. Поражение центрального мотонейрона приводит к снижению тормозных влияний на мотонейроны, что повышает их возбудимость, и на интернейроны спинного мозга, что приводит к увеличению числа импульсов, достигающих γ -мотонейронов в ответ на растяжение мышцы. В качестве других причин спастичности предполагаются структурные изменения на уровне сегментарного аппарата спинного мозга, возникающие вследствие поражения центрального мотонейрона: укорочение дендритов мотонейронов и коллатеральный спрутинг (разрастание) афферентных волокон, входящих в состав задних корешков.

Если ранее считалось, что спастичность в основном обусловлена изолированным поражением пирамидного пути, то в настоящее время благодаря данным многочисленных экспериментальных исследований эта концепция

претерпела существенные изменения и дополнения [12]. Так, в случаях отдельных поражений головного или спинного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, рассеянный склероз и др.) обычно возникают поражения не только пирамидного пути, но и других двигательных путей, таких как кортикоретикулоспинальный тракт, что сопровождается спастичностью. Таким образом, спастичность в настоящее время рассматривается как комбинированное поражение пирамидных и экстрапирамидных структур внутри головного мозга.

Экстрапирамидная система может быть повреждена внутри головного мозга – поражение самих базальных ганглиев или приходящих (либо исходящих) путей, а также внутри спинного мозга – поражение нисходящих волокон. Спастичность при поражении головного мозга (церебральная спастичность) связывается с ослаблением тормозных влияний на γ -мотонейроны в большей степени в антигравитационных мышцах, что вызывает появление постуральных антигравитационных феноменов: приведение плеча, сгибание в локтевом и лучезапястном суставе, приведение бедра, разгибание колена и подошвенное сгибание в голеностопном суставе. Предполагается, что гемиплегическая поза возникает вследствие повышения активности α -мотонейронов в антигравитационных мышцах.

Спастичность при поражении спинного мозга (спинальная спастичность) в значительной степени определяется ослаблением тормозных влияний на интернейроны, что приводит к распространению поступающего в спинной мозг возбуждения по афферентным волокнам на другие уровни (вверх и вниз), вызывая двигательный ответ во многих отделах конечности.

На уровне мышечных волокон спастичность бывает обусловлена преимущественными изменениями мышечного тонуса (первичная спастичность) и/или структурными особенностями мышечной ткани (вторичная спастичность). Мышечный тонус определяется двумя факторами:

- механоэластическими характеристиками мышечной и соединительной ткани;
- рефлекторной сократимостью мышц (тоническим рефлексом на растяжение).

Первый фактор, нередко именуемый «внутренней жесткостью» мышечной ткани, имеет несомненное значение в развитии или поддержании спастической гипертензии, поскольку в какой-то степени мышца подобна обыкновенной пружине, возвратная сила действия которой пропорциональна изменению ее длины и в то же время зависит от модуля упругости материала, из которого сделана пружина [9]. Однако основная роль в поддержании и изменении мышечного тонуса отводится функциональному состоянию сегментарной дуги рефлекса растяжения (миотатического, или проприоцептивного рефлекса).

Существующий на протяжении достаточно длительного времени синдром центрального паралича приводит к морфофункциональным изменениям мышц, сухожилий и суставов, которые усиливают двигательные расстройства. В целом ряде публикаций последнего времени отмечается роль мышечного поражения в формировании спастичности [10]. Поэтому сопротивление, возникающее в мышце при ее растяжении, зависит не только от рефлекторного тонического напряжения

мышцы, но и от вторичных изменений мышц (фиброз, атрофия, контрактура) и других тканей. В практических целях важно учитывать, какие конкретные механизмы приводят к повышению мышечного тонуса, так как это играет важную роль при выборе терапевтической тактики. Так, эффективность применения миорелаксантов в случаях органической перестройки мускулатуры зачастую оказывается невысокой.

Однако нередко спастические расстройства могут сопровождать дегенеративные и воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата и тем самым являться компонентом их клинической картины наряду с болью, ограничением подвижности и иммунологическими расстройствами. Лечение такого вида спастических расстройств требует особого клинического навыка и осторожности. Это во многом обусловлено пожилым возрастом данных пациентов, наличием множества сопутствующих заболеваний и приемом лекарственных препаратов базисной терапии (нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, цитостатиков и др.).

При дегенеративных поражениях позвоночника наряду с развитием компрессионных синдромов возможно появление рефлекторных (мышечнотонических) синдромов, которые обусловлены раздражением рецепторов в ответ на изменения в дисках, связках и суставах позвоночника. Импульсы от рецепторов достигают двигательных нейронов спинного мозга, что сопровождается повышением тонуса соответствующих мышц и с течением времени (если не наступает снижения мышечного тонуса) трофическими изменениями в мышцах. Рефлекторные синдромы остеохондроза позвоночника возникают в течение жизни почти у каждого человека, компрессионные – развиваются значительно реже. Рефлекторное напряжение мышц вначале имеет защитный характер, поскольку приводит к иммобилизации пораженного сегмента, однако в дальнейшем становится фактором, поддерживающим боль [13].

Другой частой причиной спастических состояний и мышечных болей являются миофасциальные боли, вызванные формированием так называемых триггерных точек в мышцах и/или связанных с ними фасциях. Триггерные точки возникают под влиянием мышечного напряжения и часто на фоне дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника. Эти точки могут находиться в активном или пассивном состоянии. Активная триггерная точка представляет зону повышенной возбудимости мышцы или ее фасции, она вызывает боль в покое и при движении, сопровождающуюся напряжением мышцы. Пассивная триггерная точка выявляется только при пальпации мышцы, что и позволяет ее определить. В качестве причины боли в спине выделяют фибромиалгию, которая характеризуется диффузной и обычно симметричной болью в туловище и конечностях. Сочетание болей с психическими нарушениями (расстройства сна, астения, депрессия) делают наиболее вероятным предположение о соматоформном происхождении этого расстройства.

Перечисленные выше причины, которые в литературе обычно расцениваются как механические, составляют примерно 90-95% всех случаев болей в спине. Мышечный спазм, возникающий как проявление неврологических осложнений остеохондроза или миофасциальных

болей, представляет базовый патогенетический механизм болевого синдрома, вызывающий его поддержание и усиление по принципу «замкнутого порочного круга» [14-16]. Мышечный спазм менее выражен при других заболеваниях, проявляющихся болью в спине, что имеет определенное диагностическое значение. В то же время при длительном течении болевого синдрома, наличии сопутствующих симптомов (повышение температуры, потеря веса, признаки соматического, неврологического и/или психического расстройств) необходимо тщательное обследование пациента для выявления более редких заболеваний, проявляющихся болью в спине и мышечным спазмом [17-19].

Кроме осложнений остеохондроза позвоночника и миофасциальных болей, причиной спастических состояний с дорсалгией могут быть [20]:

- заболевания позвоночника, костей таза и крупных суставов (воспалительные заболевания, остеопороз, переломы позвоночника и костей, опухоли и метастатические поражения позвоночника, спондилолистез и др.);
- неврологические заболевания (опухоль спинного мозга, сирингомиелия и др.);
- заболевания внутренних органов (ишемическая болезнь сердца, мочекаменная болезнь, заболевания органов малого таза и др.) по механизму отраженных болей;
- психические заболевания (соматоформный синдром).

Нейрохимически развитие спастичности характеризуется преобладанием активации аминацидгергической нейротрансмиссии, в первую очередь обусловленной глутаматом и аспаратом, функционирование которых в реализации как полисинаптических, так и моносинаптических рефлексов установлено давно. Определенное значение играет дефицит тормозных влияний, обусловленных ГАМК и глицином, а на спинальном уровне — таурином. Вполне вероятно, что особенности нейротрансмиттерного обмена, обусловленные характером патологического процесса, могут оказывать определяющее влияние на клинические проявления [10].

Клинические эффекты толперизона и механизмы их развития

Основными препаратами, используемыми для снижения мышечного тонуса, являются миорелаксанты. По механизму действия различают препараты с центральным механизмом действия (влияющие на синаптическую передачу возбуждения в ЦНС) и периферического действия (угнетающие нервномышечную проводимость) [9]. Периферические миорелаксанты — это препараты, которые вводятся парентерально (преимущественно внутривенно) и используются в основном при хирургических вмешательствах. Эта группа лекарственных веществ обеспечивает непродолжительный, но яркий миорелаксирующий эффект, который может осложняться снижением тонуса дыхательной мускулатуры и, как следствие этого, параличом дыхания. Центральные миорелаксанты, напротив, чаще используются перорально и дают продолжительный миорелаксирующий эффект. Препараты этого ряда могут применяться длительно, без опасности развития паралича дыхательной мускулатуры. К препаратам центрального действия, разрешенным к применению на территории России, относятся: баклофен, тизанидин, диазепам

и толперизон. До недавнего времени использовался и препарат с периферическим механизмом действия — дантролен.

С точки зрения молекулярного механизма действия, центральные миорелаксанты представляют собой гетерогенную группу. Так, среди наиболее часто используемых миорелаксантов тизанидин является агонистом α_2 -адренорецепторов [21], баклофен — антагонист GABA_B-рецепторов [22], диазепам — агонист GABA_A-рецепторов [23], а мемантин представляет собой ингибитор NMDA-зависимых каналов [24]. Экспериментальные данные показывают, что среди AMPA-антагонистов встречаются соединения с выраженными миорелаксантами свойствами [25]. В то же время, следует отметить, что миорелаксантами свойствами в значительной мере зависят от блокады Na^+ -каналов. Многочисленные препараты, в частности проявляющие слабые миорелаксантами свойства, не являются ингибиторами Na^+ -каналов (спазмолитики, циркуляторные и нейропротективные препараты) [26-28]. Все эти соединения весьма гетерогенны с точки зрения доминирующих свойств и наличия седативного действия.

Японские исследователи в 80-х годах высказали предположение, что фармакологическое действие толперизона и его аналогов (например, эперизона) основано на стабилизации мембран, что приводит к понижению возбудимости спинномозговых афферентных нервов и мотонейронов [29]. Данные лабораторных исследований указывают на то, что стабилизация мембран, вероятно, связана с ингибированием потенциал-зависимых Na^+ -каналов.

Воздействуя на натриевые каналы нейронов, особенно на каналы болевых рецепторов сенсорных нейронов, толперизон дозозависимо подавляет вход натрия в клетку и таким образом снижает частоту формирования потенциалов действия.

Известно, что повторяющиеся болевые стимулы приводят к сенситизации периферических болевых рецепторов, в результате чего даже слабые стимулы вызывают относительно сильные болевые ощущения. Считается, что этот процесс лежит в основе формирования болевой памяти, то есть хронизации боли. Толперизон контролирует и специальные механизмы передачи болевых импульсов, то есть блокирует повышение активности задних корешков спинного мозга, вызываемое стимуляцией C-волокон (ноцицептивных афферентных нервов) [30]. Кроме того, предполагается, что препарат влияет не только на непосредственную моторную реакцию на болевой стимул, но также специфически контролирует болевую чувствительность — нормализует повышенную частоту формирования вызванных потенциалов действия в периферических болевых рецепторах и благодаря этому ослабляет болезненный спазм мышц и препятствует хронизации боли.

Другим немаловажным аспектом действия толперизона является его центральное анальгетическое действие. Оно опосредуется механизмами ингибирования проведения возбуждения по ретикулоспинальному пути на уровне ствола мозга. Таким образом, анальгетическая активность препарата не связана ни с блокадой опиоидных рецепторов (прием препарата не сопровождается развитием зависимости и привыкания), ни с блокадой циклооксигеназы, сопровождающейся развитием ряда нежелательных эффектов, таких как НПВП-гастропатии,

угнетение выделительной функции почек и агрегации тромбоцитов [31].

Более того, толперизон подавляет проведение моно- и полисинаптических рефлексов на уровне спинного мозга и нормализует патологическую ложную импульсацию из каудальной части ретикулярной формации. Несмотря на то что, согласно большинству данных, толперизон в одинаковой мере ингибирует как моно-, так и полисинаптические рефлексы, М. Kato с соавт. [32] наблюдали селективное ингибирование полисинаптических рефлексов. Чаще всего изучение угнетения рефлекторной деятельности проводилось на полисинаптических рефлексах, включая сгибательный рефлекс [33-35]. Данные Т. Ochiai [35] показывают, что толперизон блокирует фацилитацию рефлекса, вызываемую стимуляцией ретикулярной формации, что подтверждает участие препарата в блокировании рефлекса на супраспинальном уровне. Н. Fukuda и Н. Ono было показано, что толперизон в определенной мере способен блокировать гомонимные и перекрестные разгибательные рефлексы [36-38].

Толперизон обладает и антихолинергическими свойствами, то есть блокирует центральные Н-холинорецепторы. Мускаринергический антагонизм был продемонстрирован в экспериментах *in vivo* в дозах 5-10 мг/кг в условиях внутривенного введения [39].

Вторичным механизмом действия является способность тормозить выделение медиаторов путем торможения поступления ионов кальция в синапсы. Реализацией этих механизмов действия толперизона является снижение как болевых ощущений, так и гипертонуса и ригидности мышц. Таким образом, препарат, как представитель класса миорелаксантов центрального действия, позволяет воздействовать одновременно на две составляющие болей в спине – непосредственно боль и мышечную спастичность – и прерывает порочный круг «боль – мышечный спазм – боль». Кроме реализации собственного механизма действия препарата, это дает возможность уменьшить дозы сопутствующих анальгетических средств, что положительно сказывается на спектре безопасности проводимой терапии и ее стоимости.

Помимо действия на мышечный тонус, толперизон обладает способностью усиливать периферическое кровообращение. Данный эффект связан с блокадой α_2 -адренорецепторов, локализованных в сосудистой стенке. Усиление кровообращения в зоне поражения является дополнительным фактором, способствующим устранению мышечной спастичности [9].

Сосудорасширяющее действие препарата было продемонстрировано в экспериментах на кошках, кроликах и собаках [4, 5, 36, 40]. При внутривенном болюсном введении средних доз вещества наблюдалось кратковременное снижение артериального давления, но при более высоких количествах сопровождалось стабильным, но незначительным падением кровяного давления [39]. Этот сосудистый эффект сопровождался учащением сердечной деятельности [39], что является следствием компенсаторной реакции сердца на снижение артериального давления, хотя Y. Furutau и A. Yoshikawa [40] показали способность препарата угнетать вагусное влияние на сердце, в результате чего развивается тахикардия. Y. Furuta и A. Yoshikawa [40] были первыми, кто опубликовал данные о выраженном эффекте толперизона на кровообращение. Они доказательно продемонстрирова-

ли в экспериментах, проводимых на животных, способность лекарственного средства повышать кровоток в бедренной артерии, в то же время кровоток в бассейне мезентериальных артерий после кратковременного повышения снижается, что, очевидно, является следствием перераспределения крови [41, 42].

Подобная сосудистая реакция отмечается и у человека, что позволило рекомендовать использование толперизона при нарушении кровоснабжения нижних конечностей. В относительно высоких дозах он обладает отрицательным инотропным действием.

Показания к назначению

Наличие миорелаксантных, анальгетических и сосудорасширяющих свойств обуславливает возможность применения толперизона в комплексной терапии спастического гемипареза при цереброваскулярных заболеваниях, травматических поражениях головного мозга и других заболеваниях нервной системы.

В исследовании М. Feher с соавт. при ретроспективном отборе пациентов со спастическими расстройствами вследствие различных причин назначение толперизона привело к значительному улучшению двигательных функций и ослаблению мышечной спастичности, измеряемой по шкале Эшворта [43]. Исследование продолжалось 10 лет и включало 519 пациентов. Сходные данные были получены при лечении спастических расстройств у педиатрических пациентов, страдающих детским церебральным параличом. В качестве анализа наряду со шкалой Эшворта оценивалась тяжесть двигательных расстройств, то есть способность к инициации и выполнению грубых и тонких движений [44].

Лечение спастических расстройств у пациентов с рассеянным склерозом представляет особые сложности, обусловленные многоочаговостью поражений нервной системы, ремиттирующим течением заболевания и вариабельностью неврологических симптомов. В исследовании Н.Ю. Лащ и Г.Н. Авакян был отобран 21 пациент с преимущественным поражением пирамидной системы в виде спастического парапареза нижних конечностей и, в меньшей степени, другими расстройствами, такими как нарушение координации, поражение черепных нервов и/или изменения в интеллектуальной сфере [45]. Больные основной группы получали толперизон в/м по 100 мг 1-2 раза в день на протяжении 7 дней, после чего их переводили на таблетированную форму препарата до 21 дня и далее. Для оценки влияния препарата на клиническую картину заболевания использовали шкалы FS и EDSS. Исследование состояния функциональных систем – пирамидной, мозжечка, черепных нервов, чувствительности тазовых органов, зрения и интеллекта – выявило тенденцию к снижению среднего балла по шкалам. Улучшение неврологического статуса сопровождалось положительной динамикой характеристик электромио- и электронейромиографии.

В исследованиях Abranyi (1977, 1988) изучалась эффективность толперизона в инъекционной и таблетированной формах у больных с паркинсоническим синдромом и постинсультной контрактурой. Толперизон назначался в комплексе с другими препаратами: при паркинсоническом синдроме с леводопой и при постинсультных состояниях с винпоцетином. Значительное улучшение двигательных функций

отмечено у 9 больных из 32 с синдромом паркинсонизма и у 3 больных из 9 с постинсультной контрактурой, умеренное улучшение — у 16 и 4 больных соответственно [46].

Более широко в настоящее время толперизон используется в комплексной терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата — одной из наиболее частых форм соматоневрологической патологии в геронтопсихиатрической популяции. Дегенеративные поражения суставов наблюдаются у 80-70% лиц старше 50 лет (P. Schwarzmann, 1965). При поражении органов движения в патологический процесс вовлекаются, помимо сустава, окружающие мышцы, нервные и сосудистые пути. Поэтому лечение этих больных всегда является комплексным и направлено на обезболивание, снятие воспалительных явлений и восстановление двигательных функций.

Важной частью такого подхода является миорелаксирующая терапия. В серии исследований G. Galos (1978, 1979, 1992) была показана эффективность толперизона в комплексной терапии различных заболеваний опорно-двигательного аппарата (спондилез, спондилоартроз, артрозы, артриты, синдром ишиаса, ревматоидный артрит и др.). Показатели болезненности и двигательной способности в группе больных, получавших толперизон наряду со стандартной терапией, улучшились на 20-30% по сравнению с группой, не получавшей миорелаксанты. В итоге использование толперизона позволяет снизить дозу противовоспалительных препаратов, не уменьшая при этом их терапевтической эффективности [46].

Сравнительное исследование толперизона с другим центральным миорелаксантом (тетразепамом) при лечении болей в спине, связанных с люмбовертебральным синдромом, выявило целый ряд его преимуществ (M. Struck, 1998). В группе больных, принимавших толперизон, отмечены более высокие проценты «хорошего» или «очень хорошего» результата терапии (81,1 и 64,9% соответственно), более раннее развитие терапевтического эффекта, лучшая переносимость терапии, отсутствие седативного эффекта, а также отрицательного влияния на концентрацию внимания [46].

Специальное исследование эффективности толперизона при заболеваниях опорно-двигательного аппарата у пациентов пожилого и старческого возраста было проведено E. Porkolab (1978). В группе из 74 больных (52-76 лет) с ревматоидным артритом анализировалась эффективность трех методов терапии: монотерапия доналгином (противовоспалительный и обезболивающий препарат) в высокой дозе; монотерапия доналгином в средней дозе; комбинированная терапия доналгином в средней дозе и толперизоном (100 мг/сут). Длительность лечения составила 21 день. В 1-й группе у более половины пациентов наблюдались выраженные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, которые в части случаев повлекли досрочную отмену препарата. Во 2-й группе больных переносимость терапии была хорошей, но значительно (почти в 2 раза) снижалась ее эффективность. При включении в схему лечения толперизона эффективность терапии была столь же высокой, как и в 1-й группе, а переносимость — намного лучше: побочные эффекты наблюдались менее чем у 10% пациентов [46].

Следующая группа показаний к назначению толперизона — лечение синдрома мышечного спазма, сопровож-

дающегося выраженными болевыми ощущениями. D. Bobko обобщил опыт лечения 320 больных, страдающих такими расстройствами. Эффективность препарата оказалась выше, чем применяемых ранее физиотерапевтических процедур. В исследовании V. Fay и соавт. (1998) изучалась эффективность толперизона у женщин в постклиматическом периоде с жалобами на боли в шее и нижнем отделе позвоночника, мышечные спазмы, ригидность мышц. Толперизон назначался наряду с физиотерапией и гормонотерапией. К концу 8-й недели применения полное исчезновение симптомов наблюдалось у 19 (65%) больных из 29, умеренное улучшение — у 8 [46].

Эффективность толперизона доказана для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата. В частности, его использование при острой поясничной боли способствует быстрой мобилизации пациентов и снижению вероятности хронизации процесса [47-49].

Эффективность применения толперизона при болезненном мышечном спазме оценивалась у 110 больных в возрасте от 20 до 75 лет в двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном исследовании [50]. В восьми исследовательских центрах больные получали толперизон в дозе 300 мг в сутки или плацебо в сочетании с физиотерапией и реабилитацией в течение 21 дня. В качестве основного критерия эффективности лечения выбран болевой порог давления, измеряемый с помощью специального прибора (Pressure Tolerance Meter) в 16 симметричных точках туловища и конечностей. Пациенты субъективно оценивали свое состояние по интенсивности боли, ощущению напряжения мышц и подвижности позвоночника по 4 степеням выраженности: нет, небольшая, умеренная и выраженная. Физиотерапевт также оценивал напряжение мышц, подвижность позвоночника по 4 степеням выраженности: нет, небольшая, умеренная и выраженная. В конце лечения исследователь и пациент давали общую оценку эффективности и переносимости препарата. Перед началом лечения и после его окончания проводилось развернутое клиническое и лабораторное обследование, включая ЭКГ, измерение артериального давления, биохимический анализ крови по 16 показателям. Плацебо-контроль показал достоверную эффективность толперизона в лечении болезненного мышечного спазма, измеряемого объективно с помощью специального прибора. Различия между группами лечения и плацебо отмечено уже на 4-й день, оно постепенно увеличивалось и становилось статистически достоверным на 10 и 21-й дни лечения, которые выбраны в качестве конечных точек для доказательного сравнения.

Эффективность толперизона в лечении острой поясничной боли оценивалась в двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании у 255 больных в возрасте от 18 до 60 лет [18]. Больные с длительностью люмбалгии до 5 суток получали толперизон в дозе 450 мг в сутки или плацебо в течение 14 дней. В обеих группах пациенты могли принимать парацетамол до 1000 мг три раза в сутки. Измерение качества жизни проводилось с помощью шкалы Роланда-Морриса. Наиболее выраженные различия между группами обнаружены в способности к различным видам двигательной активности. У больных, принимавших толперизон, выявлена тенденция к снижению

длительности временной нетрудоспособности в сравнении с группой плацебо.

Г. Галош показал эффективность использования толперизона в составе комплексной терапии пациентов с различными заболеваниями опорно-двигательного аппарата [51]. Степень улучшения состояния больных, принимавших толперизон, достоверно выше по динамике как боли, так и функциональных расстройств.

Показания к назначению данного лекарственного препарата постоянно расширяются. Так, в результате проведенных пострегистрационных клинических испытаний толперизон был рекомендован для лечения болевого синдрома, не связанного непосредственно с повышением мышечного тонуса или дефектом центральной нервной системы.

Анальгетический эффект толперизона доказан во многих клинических исследованиях. А.В. Андреев и соавт. использовали толперизон для лечения головных болей напряжения у 30 пациентов молодого возраста [52]. Несмотря на разнородный характер основной группы, толперизон оказался особенно эффективным, когда головная боль сочеталась с наличием мышечно-дистонических синдромов на уровне шеи и воротниковой зоны. Именно в этой группе испытуемых уже на 15-й день лечения наступала значительная регрессия головной боли, нормализация цереброваскулярной реактивности и снижение плотности и болезненности трапецевидных мышц. Полную резистентность к действию препарата проявила группа больных с преобладающими гипердilatаторными реакциями.

Е.Г. Филатова и А.М. Вейн предположили, что толперизон может быть использован для медикаментозного профилактического лечения мигрени в межприступный период [53]. Основанием для их гипотезы послужило частое наличие мышечно-тонического или миофасциального синдрома в перикраниальных мышцах и мышцах верхнего плечевого пояса на излюбленной стороне головной боли, которые способны служить триггерами развития типичного мигренозного приступа [54-56].

V. Fay и соавт. использовали толперизон для комплексного лечения болевых синдромов у 20 женщин менопаузального возраста, получавших заместительную гормональную терапию в течение, по крайней мере, шести месяцев [57]. Уже через восемь недель терапии симптомы исчезли полностью у 65% больных, снизилась интенсивность – у 27% пациенток и не изменились – только у 8%. Тем самым, применение толперизона оказалось полезным для лечения болевого синдрома со сложным психическим симптомокомплексом (психическое напряжение, возбудимость, нарушение сна, снижение самооценки, ослабление полового влечения, колебания настроения и депрессивные расстройства).

К. Kongrad выявил существенный терапевтический эффект по результатам функциональных тестов и субъективной оценки болевых ощущений, стандартной противоревматической терапии с дополнительным применением толперизона [58].

Е.Л. Никонов и соавт. при лечении 86 пациентов с остеоартрозом показали преимущество добавления толперизона в стандартную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами [59]. Было выявлено существенное повышение качества жизни пациентов согласно результатам опросника SF-36, включавшем

в себя оценку по следующим шкалам: уровень физической нагрузки, ролевое функционирование, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и уровень психического здоровья.

А.В. Андреев и соавт. использовали толперизон в двойном слепом исследовании для проведения местных блокад при спондилогенных болях в сравнении с новокаином [60]. Применение толперизона оказалось более эффективным методом для лечения люмбоишалгии по сравнению с новокаиновыми блокадами, в особенности, если нейромышечный синдром сопровождался микроциркуляторными нарушениями.

Б.С. Брискиным и соавт. была выдвинута гипотеза о возможности устранения патологически повышенного тонуса скелетной мускулатуры при периферических расстройствах артериального кровообращения в комплексе лечебных мероприятий у больных с диабетической ангиопатией нижних конечностей [61]. Существует небольшой выбор препаратов миорелаксантного действия, принимая во внимание обязательные требования к такому препарату – высокую клиническую эффективность и минимальную выраженность побочных эффектов, особенно при длительном лечении [62, 63]. Одним из препаратов, который может использоваться для лечения данного состояния, может быть толперизон [64-68].

От применения толперизона ожидалось следующее действие: улучшение на фоне его приема углеводного обмена – препарат улучшает периферическое кровообращение за счет ганглиоблокирующего и спазмолитического эффектов, и в связи с этим улучшается кровоснабжение внутренних органов, в том числе поджелудочной железы; выработка эндогенного инсулина увеличивается, усвоение глюкозы тканями улучшается и, кроме того, стимулируется синтез белков и жирных кислот, что наряду с улучшением углеводного обмена корригирует общий обмен веществ в организме [69, 70]. В последние годы на базах крупных клиник были проведены исследования по влиянию толперизона на периферическую гемодинамику у больных сахарным диабетом с диабетической ангиопатией нижних конечностей различной степени тяжести [61, 69-71]. В данных исследованиях был показан высокий эффект препарата для лечения данной патологии, в частности было зарегистрировано уменьшение болей в стопах и мышцах голени, судорог, парестезии, увеличилась скорость кровотока на тыльной артерии стопы [71].

Дополнительные свойства толперизона

Широко известным является свойство миорелаксантов центрального механизма действия оказывать седативный эффект, что, несомненно, ограничивает их применение краткосрочным периодом, часто недостаточным для развернутого терапевтического эффекта. Благодаря специфическому механизму действия – блокаде натриевых каналов – препарат не взаимодействует с другими нейромедиаторами или их рецепторами и лишен седативного эффекта, что делает его средством выбора у больных, занятых потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций [72, 73]. Толперизон в экспериментах проявлял активность в отношении некоторых разновидностей рецепторов, что не связано с основными эффектами препарата.

Толперизон блокирует α_1 - и α_2 -рецепторы, что объясняет некоторые вышеупомянутые сосудистые реакции. Препарат не проявляет сродства к D_1 -рецепторам, однако обладает слабым сродством к β_2 -рецепторам. Толперизон не связывался с серотониновыми рецепторами НТ1А, но в то же время взаимодействовал с рецепторами типа НТ2А. Однако данные эффекты не играют значимой роли в клинической практике. Толперизон как препарат, обладающий мембраностабилизирующей активностью, проявляет также слабое антиаритмическое и местноанестезирующее действие. Толперизон имеет структуру третичного ариламина, сходную со структурой лидокаина, который, в свою очередь, является мощным антиаритмическим и местноанестезирующим средством. Но практического применения этот эффект не нашел.

Еще при первых исследованиях толперизона была обнаружена его способность устранять или ослаблять тремор, вызванный различными соединениями. Толперизон и другие клинически эффективные миорелаксанты блокировали этот эффект дозозависимым образом. Тесты на тремор хорошо моделируют моторные изменения, связанные с нарушениями экстрапирамидальных функций [4, 5]. Сегодня считается, что данное действие препарата связано с его центральной Н-холинолитической активностью [74-76].

Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики толперизона позволяют использовать его перорально. Он подвергается абсорбции в тонком кишечнике, при этом всасывается 100% препарата. Поскольку препарат имеет эффект «первого прохождения» через печень, значимая его часть инактивируется, и в системный кровоток попадает лишь около 17% его количества. Толперизон накапливается в наибольших концентрациях в стволе мозга, спинном мозге и периферической нервной системе. Максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 1,5 часа после его приема. Толперизон имеет небольшой период полувыведения, составляющий около 2,5 часов. Препарат и его метаболиты, которых к настоящему времени обнаружено 11, выводятся почками [77].

Противопоказания

Препарат имеет небольшой спектр противопоказаний.

К ним относятся гиперчувствительность – как и для любых лекарственных средств [77]. Однако особенностью данного ограничения к применению является то, что толперизон противопоказан и при существующей аллергии на лидокаин. Из-за структурного сходства с лидокаином он часто вызывает реакции перекрестной чувствительности с данным местноанестезирующим средством.

Другим логичным противопоказанием является миастения, что связано с непосредственным эффектом препарата и его способностью усугублять течение данного заболевания [77].

Как и большое количество лекарственных препаратов, используемых в клинической практике, толперизон противопоказан при беременности, так как риск его применения не определен. Поскольку данный препарат может проникать в грудное молоко кормящих матерей, в период лактации его применение не оправдано [77].

Положительным свойством данного представителя центральных миорелаксантов является возможность его применения в детском возрасте, за исключением детей до 1 года [77].

Режим дозирования

Препарат применяется внутрь. Он выпускается под торговым названием Мидокалм фирмой Gedeon Richter Ltd в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, по 50 и 150 мг. Также существует лекарственная форма – раствор для инъекций под торговым названием Мидокалм-Рихтер, выпускаемый той же фармацевтической фирмой. В состав данного лекарственного препарата наряду с толперизоном входит лидокаин. Наличие лидокаина усиливает миорелаксанта́ный эффект толперизона из-за синергизма веществ на уровне механизма действия – благодаря блокаде Ca^{2+} -каналов.

Как правило, рекомендуемой суточной дозой толперизона является 450 мг. Несомненным положительным качеством препарата является то, что он обладает большой широтой терапевтического действия. Так, летальная токсичность препарата в экспериментах на мышах наблюдалась лишь при очень высоких дозах ($LD_{50} = 620$ мг/кг перорально) [39]. В доклинических исследованиях наиболее частой причиной гибели животных была остановка дыхания. Подобно лидокаину, толперизон в высоких дозах вызывал парадоксальный эффект в виде судорог.

Таким образом, наиболее типичными симптомами передозировки теоретически должны являться угнетение дыхания и сердечной деятельности, а также снижение артериального давления.

Безопасность применения

Важным преимуществом толперизона перед другими миорелаксантами является отсутствие седативного эффекта и выраженной мышечной слабости при его приеме. Это преимущество было доказано в двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном исследовании с участием 72 здоровых добровольцев (36 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 19 до 27 лет (средний возраст – 21,7 лет) [78]. Оно продолжалось в течение 8 дней, на протяжении которых добровольцы получали 150 или 450 мг толперизона в сутки в три приема либо плацебо. Нейропсихологические исследования включали изучение скорости простой реакции, психомоторной координации (движения глаз, кисти и стопы), исследование цветных шкал Велзела. Хорошая переносимость толперизона и возможность назначения его в тех случаях, когда пациент продолжает водить автомобиль или его деятельность требует сохранения быстрых реакций и внимания, доказана результатами исследования, не показавшими каких-либо различий в группах, принимавших толперизон в дозе 150 или 450 мг, и группе плацебо по указанным параметрам [20]. Однако данное исследование не доказало безопасности толперизона при длительном назначении, тем более, что этот препарат требует длительного применения.

Безопасность применения толперизона при длительном использовании была доказана рядом исследователей [79-87]. Во всех исследованиях был сделан вывод

о том, что побочные эффекты толперизона гидрохлорида незначительны и проявляются редко. Среди зарегистрированных побочных реакций были: головная боль, снижение артериального давления, тошнота, рвота, боль в эпигастральной области, миастения, а также ряд аллергических реакций. Для последних характерна низкая частота развития, чаще они проявлялись в виде различных кожных высыпаний, кожного зуда; из всех приведенных исследований был зарегистрирован один случай анафилактического шока. Мышечная слабость несомненно реже развивалась при использовании толперизона, чем любых других миорелаксантов. Возможным объяснением этого явления может быть исключительно слабое сродство толперизона к двигательным нервным волокнам.

Результаты ретроспективного анализа, проведенного М. Feher и соавт., показывают, что толперизон можно безопасно принимать годами [88]. Максимальная длительность применения составляла почти 7 лет, а средняя длительность лечения была больше 1 года. За время терапии не было отмечено клинически значимых побочных эффектов.

Итак, толперизон — это легко контролируемый препарат с широким терапевтическим диапазоном. Он не накапливается в организме и не вызывает зависимости. До сих пор не выявлено лекарственного взаимодействия с алкоголем или седативными препаратами.

Добавление толперизона в схемы комбинированной терапии повышает их эффективность. Низкая частота развития и малая клиническая значимость побочных эффектов делает препарат пригодным для длительного лечения хронической боли, особенно благодаря тому, что он позволяет снизить дозы или даже совсем отменить НПВП и таким образом сократить частоту тяжелых побочных эффектов этих препаратов.

Фармакоэкономические аспекты применения толперизона

Фармакоэкономические исследования применения лекарственных препаратов становятся максимально востребованными в наши дни. В большинстве таких исследований анализируются соотношение цена/качество методом сравнения рыночной стоимости препаратов и их клинической эффективности или соотношение затраты/эффективность методом сравнения стоимости альтернативных курсов лечения.

В основу метода затраты/эффективность положено комплексное клинико-экономическое исследование различных тактик применения лекарственных средств при определенной патологии с обоснованием целесообразности их применения. При проведении таких клинических исследований особое внимание уделяется достижению высокой эффективности лечения при наименьших затратах, что подразумевает также и рассмотрение необходимости коррекции возможных осложнений конкретной терапии.

Е.И. Чукановой [89] было проведено фармакоэкономическое исследование, посвященное сравнительному изучению клинической эффективности толперизона, баклофена и тизанидина, определению стоимости лечения данными препаратами на основе оценки их эффективности с учетом выраженности осложнений и побочных эффектов при их назначении. Исследование

проводилось в течение 6 месяцев на 115 больных в возрасте от 52 до 78 лет с дисциркуляторной энцефалопатией, находящихся на амбулаторном лечении.

В итоге исследования было показано, что баклофен оказался менее эффективен по сравнению с другими препаратами. Не выявлено его статистически достоверного влияния на динамику двигательных нарушений и на показатели шкалы общего клинического проявления, а его влияние на мышечный тонус было выражено менее, чем у других исследуемых средств. Тизанидин оказывал влияние на степень пареза и нарушения тонуса, однако статистически недостоверным было его влияние на показатели шкалы общего клинического впечатления, включающей нейропсихологические параметры. Толперизон оказывал статистически достоверное влияние как на показатели двигательных и тонических нарушений, так и на показатели шкалы GDS. В наибольшей степени отмечено его влияние на динамику нормализации мышечного тонуса и показателей шкалы общего клинического впечатления.

Подсчет стоимости 6-месячного курса лечения исследуемыми лекарственными средствами показал несомненные преимущества толперизона. Общая стоимость терапии включала: консультации специалистов (\$46,0), стандартное диагностическое исследование (\$99,0), базовую терапию (\$137,2 для толперизона и тизанидина и \$108,1 — для баклофена), косвенные затраты (\$23 — для толперизона, \$59 — для тизанидина и \$117 — для баклофена), стоимость курсового лечения (\$58,6 — толперизон, \$181,2 — тизанидином, \$191,7 — баклофеном) и стоимость лечения осложнений. В итоге общая стоимость терапии толперизоном составляла \$363,8, тизанидином — \$524,2, а баклофеном — \$597,7. При этом использование толперизона и тизанидина не потребовало дополнительных затрат на коррекцию осложнений, а малоэффективная терапия баклофеном сопровождалась развитием нежелательных побочных эффектов, для устранения которых необходимо было осуществление их медикаментозной коррекции общей стоимостью \$35,9.

Таким образом, лечение толперизоном больных с нарушениями мышечного тонуса при дисциркуляторной энцефалопатии с позиций фармакоэкономического анализа, то есть с учетом эффективности, наименьшей выраженности побочных эффектов, отсутствия осложнений проводимой терапии, является наиболее предпочтительным в сравнении с иными стандартными средствами терапии.

Заключение

Несмотря на то что на фармацевтическом рынке в России сегодня существует порядка 16 тыс. лекарственных препаратов, выбор эффективных и безопасных миорелаксантов центрального типа действия для лечения заболеваний, сопровождающихся спастичностью, невелик. В этом ряду одним из наиболее перспективных является толперизон. По эффективности он сопоставим с другими препаратами этой группы, а по профилю безопасности превосходит их. Несомненным преимуществом толперизона являются фармакоэкономические показатели его применения.

Список литературы находится в редакции.

А.Н. Беловол, И.И. Князькова, Харьковський державний медичний університет,
А.И. Цыганков, Ю.Г. Горб, Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України, г. Харків

Антигипертензивная эффективность телветена и его влияние на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с артериальной гипертензией

Артериальная гипертензия (АГ) в экономически развитых странах считается наиболее распространенным хроническим неинфекционным заболеванием среди взрослого населения и характеризуется высоким риском поражения органов-мишеней, к числу которых относятся мозговые инсульты, инфаркт миокарда, первичный нефросклероз [5]. Поэтому важным является не только выявление у пациентов АГ, но и исследование структурно-функциональных изменений левого желудочка (ЛЖ), изучение гемодинамических механизмов их формирования, что позволит проводить наиболее эффективную антигипертензивную терапию.

Необходимость длительной, по существу пожизненной терапии АГ, вне зависимости от стадии и степени тяжести, в настоящее время не вызывает сомнений, поскольку даже при небольшом снижении АД можно достигнуть весьма значительного уменьшения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В исследованиях с применением β -адреноблокаторов и диуретиков у пациентов с АГ было установлено, что длительное снижение АД на 9-10/5-6 мм рт. ст. сопровождается уменьшением риска развития инсультов на 34-38%, ишемической болезни сердца – на 16% и сердечно-сосудистой смертности – на 21% [6]. В последующих крупных рандомизированных исследованиях подобные результаты подтверждены при использовании антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [9]. Исключительно важную роль в приверженности пациентов к проводимым профилактическим мероприятиям имеет не только гипотензивная эффективность, но и хорошая переносимость препаратов. Интерес представляет класс антагонистов рецепторов ангиотензина II. По данным ряда крупномасштабных клинических исследований (LIFE, RENAAL, IRMA, VALUE, MOSES и др.), эта группа препаратов показала высокую гипотензивную эффективность, сопровождающуюся снижением сердечно-сосудистого и цереброваскулярного риска и хорошей переносимостью [11].

Антагонист рецепторов ангиотензина II – телветен отличается своими фармакологическими свойствами от других препаратов этой группы. Эпросартан является высокоселективным конкурентным антагонистом AT_1 -рецепторов. Положительное клиническое значение «преодолимого» или конкурентного взаимодействия

с рецепторами состоит в том, что при чрезмерном снижении АД выделяющийся ангиотензин II способен вытеснить средство из связи с рецептором и повысить АД. Большинство других препаратов этого класса характеризуются неконкурентной кинетикой, а их связывание с рецепторами является «непреодолимым». С целью восстановления реакции на ангиотензин II при их применении может потребоваться время, необходимое для синтеза новых рецепторов [4]. Кроме того, экспериментально установлено, что только эпросартан оказывает мощное блокирующее действие на пресинаптические рецепторы ангиотензина II, играющие важную роль в повышении активности симпатической нервной системы [15]. Угнетение и симпатико-адреналовой, и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем приводит к дальнейшему снижению АД (преимущественно систолического). Поэтому применение эпросартана наиболее выгодно при АГ, характеризующейся преимущественным повышением систолического и пульсового АД и/или активацией симпатико-адреналовой системы. Данные клинических исследований подтвердили высокую антигипертензивную эффективность эпросартана при АГ различной степени тяжести и хорошую переносимость препарата [7, 11, 15]. Вместе с тем исследования по оценке клинико-гемодинамических эффектов эпросартана (при длительной терапии пациентов с АГ) немногочисленны. Кроме того, недостаточно изучено применение эпросартана для профилактики прогрессирования сердечно-сосудистого ремоделирования.

Цель данного исследования – изучение влияния длительной терапии эпросартаном на суточный профиль АД и параметры сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с умеренной АГ.

Материалы и методы исследования

В открытое, контролируемое исследование были включены 25 больных (20 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 42 до 60 лет (средний возраст – $49,5 \pm 6,3$ года) с умеренной АГ (по классификации ВОЗ/МОАГ, 1999 г.). Диагноз устанавливали на основании стандартных критериев [9]. Длительность АГ составила $6,5 \pm 2,3$ года. В исследование не включались пациенты с вторичными формами АГ, тяжелой сердечной недостаточностью,

острым нарушением мозгового кровообращения, острым инфарктом миокарда в течение последних 6 месяцев, нарушениями ритма сердца, функции почек, печени, или эндокринной патологией. До начала исследования пациенты систематически антигипертензивной терапии не получали.

В контрольную группу вошли 12 практически здоровых лиц (8 мужчин и 4 женщины), средний возраст которых составил $47,5 \pm 4,6$ года.

В исходных условиях всем больным проводили стандартные клинические, биохимические и диагностические исследования. Измерение АД клинического по методу Н.С. Короткова пациентам проводили ручным сфигмоманометром утром до приема препарата в положении сидя после 5 минутного отдыха трижды с расчетом среднего значения.

За критерий эффективности антигипертензивной терапии по АД клиническому принимали снижение диастолического АД (ДАД) клинического на 10% или на 10 мм рт. ст. и систолического АД (САД) клинического на 15 мм рт. ст. от исходного уровня. Целевым уровнем АД клинического на фоне терапии считали достижение АД < 140/90 мм рт. ст. [9].

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили двукратно (исходно и по окончании терапии) с помощью прибора АВРМ-02 (MEDITECH, Венгрия). АД измеряли каждые 20 минут в дневные часы и каждые 30 минут ночью. Анализировали средние показатели суточного, дневного и ночного САД и ДАД, пульсовое давление, нагрузку давлением по индексу времени (ИВ), степень ночного снижения давления (СИ), данные variability давления, показатели, характеризующие утреннее повышение АД с 4 до 10 часов, – величину и скорость утреннего повышения САД и ДАД [9]. Выделяли следующие типы суточных кривых: «дипперы» – пациенты с нормальным снижением АД в ночные часы, у которых СИ составляет 10-20%; «нондипперы» – пациенты с недостаточным ночным снижением АД, у которых СИ – менее 10%; «найт-пикеры» – пациенты, у которых ночные значения АД превышают дневные и СИ имеет отрицательные значения; «овердипперы» – пациенты с чрезмерным ночным снижением АД, у которых СИ превышает 20%.

Показатели центральной гемодинамики оценивали в исходных условиях и через 24 недели терапии с помощью эхокамеры Aloka SSD-280 LS. Оценка структурных изменений ЛЖ проводили в В- и М-режимах с определением конечного систолического (КСР) и конечного диастолического размера (КДР) полости ЛЖ, толщины задней стенки (ТЗС) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП) ЛЖ в диастолу, массу миокарда ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле R. Devereux и N. Reichel [8]. ИММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ/ППТ, где ППТ – площадь поверхности тела. За гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) принимались ИММЛЖ > 104 г/м² у женщин и > 110 г/м² у мужчин [3]. ИОТ – индекс относительной толщины стенок ЛЖ определяли по формуле: ИОТ = (ТМЖП + ТЗС)/КДР, где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС – толщина задней стенки ЛЖ и КДР – конечный диастолический размер ЛЖ. За норму считали показатель ИОТ < 0,45. При наличии

ГЛЖ и значении ИОТ более или равных 0,45 диагностировалась концентрическая гипертрофия; при ИОТ менее 0,45 – эксцентрическая. Концентрическое ремоделирование определяли при нормальных значениях ИММЛЖ и ИОТ более или равного 0,45 [3].

Для оценки диастолического расслабления ЛЖ определяли максимальную скорость раннего наполнения ЛЖ (Е), максимальную скорость позднего наполнения ЛЖ (А) и их соотношение (Е/А).

В исследование включали пациентов, которые в течение 10-14 дней не принимали антигипертензивные средства. После регистрации исходных данных пациентам назначали эпросартан (препарат «Теветен» компании «Солвей фарма», Германия) в дозе 600 мг/сут однократно, утром. Через 2 недели, при недостижении целевого уровня АД, дополнительно был назначен гидрохлортиазид в дозе 12,5-25,0 мг/сут. Повторное исследование проводилось через 24 недели лечения.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы для статистического анализа в среде Windows STATISTICA 5.0. Данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения для количественных переменных ($M \pm m$). Различия средних величин считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Согласно протокола исследования, все пациенты успешно завершили исследование.

Результаты офисного измерения АД и СМАД до начала лечения и в конце (через 24 недели непрерывной терапии) представлены в таблице 1. В исходных условиях наблюдалось повышение всех показателей, отражающих прессорную нагрузку АД (средние значения САД и ДАД, ИВ) за сутки, в дневные и ночные часы, а также недостаточное ночное снижение АД.

Через 24 недели непрерывного лечения эпросартаном больных АГ произошло существенное снижение клинического АД: САД – на 29,6 мм рт. ст., ДАД – на 14,8 мм рт. ст. и пульсового АД – на 14,8 мм рт. ст. При этом целевого уровня АД достигли у 96% больных, из них 72% получали монотерапию эпросартаном. Феномен «ускользания» антигипертензивного эффекта терапии у обследованных больных не отмечался.

Таблица 1. Изменение показателей АД по данным стандартной сфигмоманометрии и СМАД на фоне длительной терапии эпросартаном у больных АГ ($M \pm m$)

| | | До лечения | Через 24 недели | p |
|-----------------------------|-----------------|-------------|-----------------|--------|
| Сфигмоманометрия: | | | | |
| | САД, мм рт. ст. | 165,2 ± 5,6 | 135,6 ± 6,1 | < 0,01 |
| | ДАД, мм рт. ст. | 98,8 ± 4,9 | 84,0 ± 4,3 | < 0,05 |
| | ПАД, мм рт. ст. | 66,4 ± 4,8 | 51,6 ± 4,9 | < 0,05 |
| Суточное мониторирование АД | | | | |
| 24 часа | САД, мм рт. ст. | 149,7 ± 6,3 | 121,4 ± 5,9 | < 0,05 |
| | ДАД, мм рт. ст. | 94,6 ± 5,2 | 76,3 ± 4,3 | < 0,01 |
| | ИВ САД, % | 69,2 ± 9,7 | 35,4 ± 10,5 | < 0,05 |
| | ИВ ДАД, % | 59,8 ± 8,3 | 30,9 ± 10,9 | < 0,05 |
| День | САД, мм рт. ст. | 152,3 ± 6,5 | 126,8 ± 5,6 | < 0,01 |
| | ДАД, мм рт. ст. | 96,4 ± 4,5 | 83,9 ± 4,1 | < 0,05 |
| | ИВ САД, % | 67,3 ± 9,6 | 34,3 ± 10,3 | < 0,05 |
| | ИВ ДАД, % | 58,5 ± 8,3 | 32,1 ± 9,5 | < 0,05 |
| Ночь | САД, мм рт. ст. | 140,2 ± 6,9 | 110,9 ± 5,8 | < 0,01 |
| | ДАД, мм рт. ст. | 85,1 ± 5,7 | 70,0 ± 4,5 | < 0,05 |
| | ИВ САД, % | 72,2 ± 9,7 | 35,9 ± 10,5 | < 0,05 |
| | ИВ ДАД, % | 52,2 ± 8,2 | 24,0 ± 11,1 | < 0,05 |

Примечание: ИВ – индекс времени.

По данным СМАД, через 24 недели лечения эпросартаном у обследованных больных достоверно снизились: дневное САД (на 25,5 мм рт. ст., $p < 0,01$) и ночное САД (на 29,3 мм рт. ст., $p < 0,01$); а также дневное ДАД (на 12,5 мм рт. ст., $p < 0,05$) и ночное ДАД (на 15,1 мм рт. ст., $p < 0,05$). Статистически значимого изменения ЧСС не выявлено.

Оценивая результаты 24-недельной антигипертензивной терапии эпросартаном, следует отметить, что она была эффективна у всех больных. По данным СМАД, целевой уровень АД был достигнут у 88% пациентов, из них в дневные часы – у 80% и в ночные – у 72% больных. Положительным моментом в лечении эпросартаном является достоверное снижение пульсового АД на 10 мм рт. ст. ($p < 0,01$), поскольку доказано, что уровень систолического и пульсового АД определяет максимальный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ. При этом следует отметить, что динамике ДАД в настоящее время придается несколько меньшее значение, так как нормализация этого показателя достигается легче, чем оптимальное снижение САД, и уровень диастолического давления менее тесно связан с риском сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ [4].

Полученные данные согласуются с ранее проведенным исследованием MOSES, в котором частота нормализации АД была большей, чем в других исследованиях по АГ (в среднем в ходе исследования 76% в группе эпросартана), а средний уровень АД отвечал самым жестким требованиям современных стандартов [16]. При этом высокая эффективность эпросартана зарегистрирована и в сравнительном исследовании с лозартаном (73 и 53% соответственно) [11]. Следует отметить, что в исследовании LIFE частота нормализации АД составила 49% в группе лозартана и 46% в группе атенолола [13]; в исследовании VALUE пропорция пациентов с нормализацией АД составила 58% в группе валсартана и 64% в группе амлодипина, средний уровень АД в конце исследования составил 138/79 мм рт. ст. [10]. Исследование VALUE продемонстрировало, что даже незначительные различия уровня АД приводят к существенным различиям в частоте сосудистых исходов, особенно инсульта. Более того, результаты VALUE показали важность ранней нормализации АД для снижения риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [10].

Через 24 недели лечения эпросартаном произошло существенное ($p < 0,05$) снижение показателей нагрузки давлением в дневные (индекс времени САД уменьшился на 49,0%, ДАД – на 45,1%) и ночные часы (индекс времени САД снизился на 50,3%, ДАД – на 54,0%).

В настоящее время большое значение придается повышению variability АД как независимому фактору риска поражения органов-мишеней и неблагоприятного прогноза у больных АГ [5]. В формировании долговременной variability принимает участие многоконтурная система регуляции АД, включающая центральную и периферическую нервные системы, систему сопряжения сердечного выброса и общего периферического сопротивления. Данные о влиянии различных антигипертензивных препаратов, в том числе антагонистов рецепторов ангиотензина II, противоречивы. Повышение variability АД на фоне терапии может свидетельствовать о нестабильности

гипотензивного эффекта препарата. В нашем исследовании у 64% пациентов была повышена исходная variability дневного АД, у 60% – ночного АД. При этом у пациентов с повышенной variability АД отмечались высокие значения офисного АД – САД и ДАД – в исходных условиях.

Через 24 недели терапии эпросартаном, в целом по группе, достоверного изменения показателей variability АД не выявлено (табл. 2). Причем отмечены особенности гипотензивной эффективности эпросартана у пациентов с различными типами исходной variability АД. У пациентов с исходно повышенной variability АД на фоне терапии эпросартаном отмечалась достоверно более выраженная положительная динамика среднесуточного и средненочного САД и ДАД. Выявлена положительная корреляционная связь между исходной variability САД и динамикой средненочного САД ($r = 0,69$, $p < 0,01$).

Анализ динамики типов суточных кривых АД по данным СМАД показал, что через 24 недели терапии эпросартаном наблюдалась положительная динамика суточных профилей АД (табл. 2). Так, отмечалось существенное ($p < 0,05$) увеличение средних показателей степени ночного снижения САД (СИ САД) и ДАД (СИ ДАД) на 59,3 и 43,2% соответственно. Индивидуальный анализ суточного ритма АД показал, что у 6 пациентов-«дипперов» степень ночного снижения АД не изменилась после курса лечения эпросартаном при равномерном снижении АД в дневные и ночные часы. Через 24 недели терапии эпросартаном все 13 пациентов с недостаточной степенью ночного снижения АД («нон-дипперы») в исходных условиях перешли в группу «дипперов» благодаря более существенному снижению САД и ДАД в ночное время.

Таблица 2. Динамика показателей суточного ритма, variability и утреннего подъема АД при длительной терапии эпросартаном (M ± m)

| Показатели | Исходно | Через 24 недели | p |
|----------------------------|-------------|-----------------|---------|
| СИ САД, % | 8,1 ± 1,5 | 12,9 ± 1,7 | < 0,05 |
| СИ ДАД, % | 11,8 ± 1,5 | 16,9 ± 1,8 | < 0,05 |
| ВАР САД (Д), мм рт. ст. | 16,2 ± 1,9 | 16,7 ± 2,1 | > 0,05 |
| ВАР ДАД (Д), мм рт. ст. | 11,7 ± 1,1 | 13,4 ± 1,5 | > 0,05 |
| ВАР САД (Н), мм рт. ст. | 13,7 ± 1,2 | 12,5 ± 1,4 | > 0,05 |
| ВАР ДАД (Н), мм рт. ст. | 11,4 ± 1,0 | 8,4 ± 1,9 | > 0,05 |
| Утр. макс. САД, мм рт. ст. | 174,2 ± 5,6 | 136,2 ± 4,6 | < 0,001 |
| Утр. макс. ДАД, мм рт. ст. | 112,2 ± 4,6 | 86,4 ± 4,3 | < 0,001 |

Исходно в группе было 6 пациентов «найт-пикеров», 5 из которых после проведенного лечения перешли в группу «дипперов», а один – в группу «нон-дипперов». У последнего отмечена положительная динамика степени ночного снижения АД с тенденцией к нормализации суточного ритма и суточного профиля АД. Таким образом, длительная терапия эпросартаном оказывала модулирующее воздействие на различные варианты суточного ритма АД с его нормализацией у большинства пациентов.

Анализ значений утреннего повышения АД показал, что эпросартан нивелирует утреннюю гипертензию у пациентов с АГ. Показатели утреннего максимума САД и ДАД через 6 месяцев терапии эпросартаном значительно ($p < 0,001$) уменьшались на 21,8 и 23,0% соответственно. Эти данные имеют важное значение, поскольку именно с утренним повышением АД во многом связан более чем трехкратный риск возникновения инфаркта

миокарда, а также нарушения ритма сердца и случаи внезапной смерти больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [14].

Развитие ГЛЖ у пациентов с АГ ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, по сравнению с пациентами без ГЛЖ, сопоставимыми по уровню АД. По данным исследования NHANES II, у лиц с ГЛЖ риск смерти как от ИБС, так и от всех болезней сердца в 2 раза выше [6]. Эти результаты были подтверждены специальным анализом исследования HOPE, который также продемонстрировал, что уменьшение выраженности ГЛЖ сопровождалось более благоприятным прогнозом [12]. Данные исследования LIFE убедительно доказали, что степень ГЛЖ у больных АГ имеет большее прогностическое значение, чем выраженность собственно гипертензивного синдрома по уровню АД [13].

Данные метаанализов, в которых сравнивались гипотензивные средства разных классов, свидетельствуют о том, что эффективность в плане снижения массы миокарда ЛЖ максимальна у ингибиторов АПФ, что объясняется их способностью к уменьшению активности как ренин-ангиотензиновой системы, так и перmissивным антиадренергическим действием [12]. В то же время результаты крупных многоцентровых исследований противоречивы. Так, в исследовании LIFE установлено преимущество диуретика индапамид ретард, по сравнению с ингибитором АПФ эналаприлом, в отношении регресса ГЛЖ. Исследование VACS продемонстрировало достоверно большее снижение массы миокарда ЛЖ только при лечении ингибитором АПФ каптоприлом.

Предполагается, что степень ГЛЖ в большей мере коррелирует с уровнем активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и степенью ремоделирования артерий в некоторых сосудистых бассейнах, чем с уровнем АД, а сам уровень АД имеет менее достоверную связь с этими параметрами [4, 6, 12]. В связи с этим от антагонистов АТ₁-рецепторов ангиотензина II можно ожидать еще более выраженного антипролиферативного эффекта, превосходящего соответствующий эффект ингибиторов АПФ. В исследовании LIFE доказано, что при равной степени снижения АД препарат, блокирующий эффекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, достоверно в большей степени, чем β-адреноблокатор, снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний (на 25% по сравнению с ателололом уменьшалась частота главной комбинированной конечной точки – инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин). Степень ГЛЖ при этом значительно в большей мере уменьшалась на фоне приема антагониста АТ₁-рецепторов ангиотензина II лозартана [13].

В представленном исследовании отмечено, что длительная терапия эпросартаном уменьшает изменения сердечно-сосудистой системы, обусловленные АГ и ведущие к формированию хронической сердечной недостаточности (табл. 3).

Через 24 недели терапии эпросартаном наблюдалась положительная динамика параметров, отражающих ремоделирование ЛЖ: снижение индекса массы и относительной толщины миокарда ЛЖ на 14,1% (p < 0,01) и 8,5% (p < 0,05) соответственно, что указывает на регрессию ГЛЖ. Уменьшение ИММЛЖ происходило

вследствие достоверного (p < 0,05) уменьшения КДР, ТМЖП и ТЗС ЛЖ на 5,5, 14,1 и 11,3% соответственно.

Следует отметить, что степень снижения массы миокарда зависела от исходной выраженности ГЛЖ и типа ремоделирования ЛЖ. Так, наибольшее снижение ИММЛЖ отмечено в группе пациентов с концентрической ГЛЖ. Причем, у 2 из 13 пациентов с исходной концентрической ГЛЖ после 24 недель лечения эпросартаном произошла нормализация ИММЛЖ и геометрии ЛЖ, а у 3 – выявлен переход в концентрическое ремоделирование. У 1 из 12 больных с исходной эксцентрической ГЛЖ произошла нормализация ИММЛЖ и геометрии ЛЖ.

Известно, что именно в диастолу происходят наиболее ранние изменения в сердце. Частота развития диастолической дисфункции у больных АГ достигает 60% и в значительной степени определяет прогноз заболевания [2]. Клинические исследования продемонстрировали, что не все препараты, достоверно снижающие АД, улучшают диастолическую функцию сердца. В исследовании Г.П. Арутюнова отмечено, что через 12 месяцев стабильно нормального АД на фоне терапии у 20% больных АГ сохраняются явления диастолической дисфункции, что, предположительно, связано с необратимым миокардиальным фиброзом [1].

Таблица 3. Влияние длительной терапии эпросартаном на показатели внутрисердечной кинетики у больных АГ (M ± m)

| Показатели | Исходно | Через 24 недели | p |
|-------------------------|--------------|-----------------|---------|
| КДР, см | 5,12 ± 0,07 | 4,84 ± 0,09 | < 0,05 |
| ФВ, % | 55,2 ± 1,3 | 59,8 ± 1,7 | > 0,05 |
| ТМЖП, см | 1,21 ± 0,06 | 1,04 ± 0,05 | < 0,05 |
| ТЗСЛЖ, см | 1,15 ± 0,03 | 1,02 ± 0,04 | < 0,05 |
| ИММЛЖ, г/м ² | 148,3 ± 4,6 | 127,4 ± 5,5 | < 0,01 |
| ОТС | 0,47 ± 0,012 | 0,43 ± 0,015 | < 0,05 |
| E, м/с | 0,53 ± 0,03 | 0,65 ± 0,05 | < 0,05 |
| A, м/с | 0,67 ± 0,06 | 0,58 ± 0,06 | > 0,05 |
| E/A | 0,79 ± 0,05 | 1,12 ± 0,06 | < 0,001 |

Исследование диастолической функции левого желудочка у обследованных больных АГ показало, что через 6 месяцев лечения эпросартаном наблюдалось значительное увеличение показателя диастолического кровенаполнения (E/A) – на 29,5% (p < 0,001). Это произошло благодаря повышению кровотока в фазу быстрого наполнения (E) на 22,6% (p < 0,05) и тенденции к уменьшению в период позднего его наполнения за счет систолы предсердий (A) – на 13,4% (p > 0,05). Достоверных изменений параметров систолической функции не наблюдалось, что связано с отсутствием систолической дисфункции исходно в анализируемой группе больных. При этом отмечено снижение общего периферического сосудистого сопротивления на 14,9% (p < 0,01).

Положительное влияние антагониста АТ₁-рецепторов ангиотензина II эпросартана на диастолическую функцию может быть связано с регрессией ГЛЖ. Об этом свидетельствует выявление статистически достоверной корреляции между снижением ИММЛЖ и динамикой параметров трансмитрального диастолического потока – E и E/A (r = -0,64 и r = -0,75; p < 0,05 соответственно). Соотношение E/A, как интегральный показатель диастолической дисфункции ЛЖ, увеличивался на 36,4% (p < 0,05) у пациентов с концентрической гипертрофией, на 9 (p > 0,05) и 11% (p > 0,05) соответственно при эксцентрической гипертрофии и

концентрическом ремоделировании. Эффективность эпросартана в лечении диастолической дисфункции может быть связана и с другими механизмами действия, направленными на улучшение «податливости» ЛЖ: уменьшением коллагенообразования в интерстиции сердца и ремоделирования сосудов, снижением постнагрузки [2].

Переносимость длительного лечения теветеном в виде монотерапии и комбинации с гидрохлортиазидом у обследованных больных была хорошей. Побочные эффекты и нежелательные явления за 24 недели терапии не отмечены.

Таким образом, у пациентов с умеренной АГ теветен при длительном лечении оказывает выраженный антигипертензивный эффект, приводит к обратному развитию сердечно-сосудистого ремоделирования и улучшению диастолической функции наряду с хорошим профилем безопасности и переносимости. Полученные результаты позволяют рассматривать теветен как средство профилактики хронической сердечной недостаточности у больных АГ.

Выводы

1. У пациентов с умеренной АГ длительная терапия теветеном обеспечивает стабильный и равномерный эффект в течение 24 часов и оказывает корригирующее влияние на суточный профиль АД: достоверно снижает среднесуточный уровень САД, ДАД и пульсового АД, нагрузку давлением и вариабельность АД. Причем гипотензивная эффективность препарата выше у пациентов с повышенной вариабельностью АД.

2. Длительная терапия теветеном оказывает кардиопротективный эффект в виде регресса ГЛЖ на 20,9 г/м² и замедления прогрессирования сердечно-сосудистого ремоделирования: благоприятно воздействует на структурно-геометрические показатели сердца и диастолическое наполнение желудочков.

3. Лечение теветеном характеризовалось хорошей переносимостью.

Литература

1. Арутюнов Г.П., Чернявская Т.К., Розанов А.В. и др. Мониторинг диастолической дисфункции левого желудочка и микроальбуминурии как критериев эффективности коррекции «мягкой» артериальной гипертензии // Сердечная недостаточность. – 2000. – № 2. – С. 56-60.
2. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность // Сердечная недостаточность. – 2000. – №№ 1-2. – С. 40-44.
3. Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4. – № 2. – С. 107-110.
4. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы. – М., 2004. – С. 243.
5. Поздняков Ю.М., Бойцов С.А., Гаренков Р.В. Артериальная гипертензия: Практическое руководство для врачей / Под ред. академика РАМН Оганова Р.Г. – М., 2003. – С. 112.
6. Brown D.W., Giles W.H., Croft J.B. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of Hypertension // Am Heart J. – 2000. – Vol. 140. – № 6. – P. 848-856.

7. De la Sierra A., Munoz A., Arcos E. et al. Investigators of the Etapa-II Study. Effect of eprosartan on pulse pressure and blood pressure components in patients with isolated systolic hypertension // Blood Press. – 2004. – Vol. 2 (Suppl.). – P. 5-10.

8. Devereux R.B., Dahlof B. Requirements for an informative trial on left ventricular hypertrophy regression // J Hum Hypertension. – 1994. – Vol. 8. – P. 735-739.

9. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 1206-1252.

10. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine. The VALUE randomized trial // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 2022-31.

11. Makris T.K., Stavroulakis G., Papadopoulos D.P. et al. Eprosartan effect on fibrinolytic/hemostatic variables in arterial hypertension: a comparative study to losartan // Drugs Exp Clin Res. – 2004. – Vol. 30. – № 3. – P. 125-32.

12. Mathew J., Sleight P., Lonn E. et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin enzyme inhibitor ramipril // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 11615-1621.

13. Olsen M.H., Wachtell K., Hermann K. et al. Cardiovascular remodeling in patients with essential hypertension related to more than high blood pressure? A LIFE study // Am Heart J. – 2002. – Vol. 144. – № 3. – P. 530-537.

14. Parati G. Blood pressure reduction at night: sleep and beyond // J Hypertens. – 2000. – Vol. 18. – P. 1725-1729.

15. Robles N.R., Martin-Agueda B., Lopez-Munoz F., Alamo C. Investigators of the ESTEPP Study. Effectiveness and safety of eprosartan on pulse pressure for the treatment of hypertensive patients // Int J Clin Pract. – 2005. – Vol. 59. – № 4. – P. 478-84.

16. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – № 6. – P. 1218-1226.

Тривалумен в лечении больных с астеническими расстройствами

Стресс, гиподинамия, психоэмоциональное напряжение, являющиеся характерными явлениями жизни современного общества, лежат в основе формирования хронических астенических состояний.

Актуальность проблемы профилактики и лечения астенических расстройств определяется их значительной распространенностью как в популяции населения в целом — до 5%, так и в структуре жалоб больных, обращающихся за медицинской помощью к врачам общей практики, — 14-65% [1, 2]. Астенические расстройства субъективно воспринимаются как тяжелая патология и отрицательно влияют на производительность труда и качество жизни больных.

Астенические расстройства (синдром хронической усталости, неврастения) характеризуются снижением толерантности к физическим и психическим нагрузкам, раздражительностью, лабильностью настроения, головной и мышечной болью, вегетативными нарушениями, изменениями цикла сон — бодрствование [3].

Астенический синдром также может быть следствием различных соматических болезней, интоксикаций, органических заболеваний головного мозга. В начальном периоде гипертонической болезни он характеризуется повышенной утомляемостью и раздражительностью наряду с постоянным стремлением к деятельности, при атеросклерозе резко выражена утомляемость и аффективная лабильность — плохое настроение и слезливость легко сменяется благодушием и эйфорией [4].

В лечении больных с невротическими расстройствами традиционно используют седативные препараты, которые уменьшают или устраняют раздражительность, чувство тревоги, беспокойства, нормализуют сон и общее состояние [5]. Тривалумен — комбинированный препарат, содержащий экстракты растительного происхождения и оказывающий седативное действие на центральную и вегетативную нервную систему. Одна капсула препарата содержит сухой экстракт смеси из корневищ с корнями валерианы, листьев мяты перечной, трилистника водяного, шишек хмеля и вспомогательных веществ (сахара молочного, магния стеариновокислого).

Задачей исследования являлось изучение эффективности и переносимости препарата тривалумен производства НПЦ «Борщаговский химфармзавод» у больных с астеническими расстройствами в рамках ограниченного клинического испытания.

Материалы и методы исследования

Клинические испытания эффективности и переносимости препарата тривалумен проводились в форме простого открытого исследования с участием 30 больных с астеническими расстройствами в возрасте 20-75 лет. Диагноз был установлен на основании проведения общеклинического и клинико-неврологического обследований. Пациенты были разделены на 2 группы: в первую вошли 15 лиц в возрасте от 20 до 45 лет, во вторую — 15 участников в возрасте от 46 до 75 лет. Препарат тривалумен применяли внутрь по 1 капсуле 2 раза в день. Курс лечения составил 15 дней. В процессе клинических испытаний допускалось применение данного препарата в комплексе с вазоактивными средствами в группе больных старшего возраста (7 чел), в связи с чем пациенты 2-й группы были разделены на 2 подгруппы: 2м — больные, принимавшие только тривалумен (8 чел), и 2к — пациенты, которым было назначено комплексное лечение (7 чел). Сопутствующую терапию проводили в течение периода апробации препарата тривалумен, в том числе во время повторного обследования.

Основными жалобами пациентов были: повышенная раздражительность, эмоциональная лабильность, снижение умственной и физической работоспособности, головная боль, нарушение сна, колебания АД, боль в области сердца, не связанная с физической нагрузкой, ухудшение настроения. Выраженность субъективной симптоматики до и после лечения была оценена в баллах: 0 — отсутствие, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — значительная. Исключением являлись жалобы на снижение умственной и физической работоспособности, где максимальная оценка составила 2 балла; жалобы на эмоциональную лабильность, которую оценивали по наличию (1) или отсутствию (0) баллов. Измерение АД и реоэнцефалографию проводили в утренние часы до и после курса лечения.

Учитывая фармакологические особенности составляющих — растительных компонентов препарата тривалумен, предполагающие вероятное воздействие на психоэмоциональную сферу, — в программу обследования были включены психологические тесты Спилберга-Ханина [6] и ОВИЛ (Полухов А.М., Гребельник В.И., 1991) [7]. Первый из этих тестов представляет собой опросник из 40 утверждений для количественной оценки уровня ситуационной и внутренней тревоги; второй разработан и апробирован в Институте геронтологии АМН

Украины для определения личностных характеристик, которые в наибольшей степени подвержены изменениям при воздействии различных факторов (процесс старения, медикаментозная коррекция, уровень социальной активности). Тест сформирован на основе теста ММРІ (Dahlstrom, Welsh, 1960) [8] и 16-факторного теста Кеттелла (Cattell et al., 1970) [9]. Данная методика позволяет количественно определить уровень депрессии, ипохондрии, нейротизма (степень эмоциональной стабильности, невротической утомляемости, уверенности в себе, внутренней напряженности) и социальной интеграции (чувства долга, самоконтроля, соблюдения общественных норм, самоуважения). Тест представляет собой опросник из 42 утверждений.

Оценку клинической эффективности и переноси-

мости препарата тривалумен проводили с помощью экспертного метода, учитывая субъективную и объективную динамику состояния пациента, по 5-бальной системе: 1 балл – очень хорошая, 2 балла – хорошая, 3 балла – умеренная, 4 балла – слабая (неудовлетворительная), 5 баллов – очень слабая (крайне неудовлетворительная).

Результаты и их обсуждение

Динамику субъективной симптоматики оценивали по следующим показателям:

- количество лиц с наличием симптома до и после курса лечения (%);
- средняя величина выраженности симптома у пациентов с исходным наличием симптома до и после лечения (баллы).

Таблица 1. Частота отдельных симптомов в подгруппах пациентов с астеническими расстройствами до и после лечения препаратом тривалумен (%)

| Симптом | 1-я группа (n = 15) | | 2-я группа (n = 15) | |
|---------------------------------------|---------------------|---------------|---------------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Головная боль | 73,3 | 33,3 | 59,7 | 40 |
| Раздражительность | 100 | 33,3 | 100 | 60 |
| Нарушение сна | 60 | 0 | 80 | 26,7 |
| Ухудшение настроения | 60 | 0 | 93,3 | 35,3 |
| Снижение умственной работоспособности | 33 | 0 | 60 | 13,3 |
| Снижение физической работоспособности | 26,7 | 13,3 | 80 | 46,7 |
| Боль в области сердца | 66,7 | 46,7 | 93,3 | 60 |
| Эмоциональная лабильность | 93,3 | 40 | 100 | 80 |

Таблица 2. Средние величины выраженности субъективной симптоматики у пациентов с астеническими расстройствами молодого и старшего возраста до и после лечения препаратом тривалумен (баллы)

| Симптом | 1-я группа (n = 15) | | 2-я группа (n = 15) | |
|---------------------------------------|---------------------|---------------|---------------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Головная боль | 2,36 ± 0,20 | 0,54 ± 0,21 | 2,2 ± 0,28 | 0,78 ± 0,28 |
| Раздражительность | 2,26 ± 0,15 | 0,33 ± 0,12 | 2,27 ± 0,21 | 0,73 ± 0,18 |
| Нарушение сна | 1,33 ± 0,17 | 0 | 1,75 ± 0,22 | 0,42 ± 0,19 |
| Ухудшение настроения | 1,11 ± 0,11 | 0 | 1,36 ± 0,13 | 0,36 ± 0,13 |
| Снижение умственной работоспособности | 1 ± 0 | 0 | 1,11 ± 0,11 | 0,22 ± 0,15 |
| Снижение физической работоспособности | 1 ± 0 | 1 ± 0 | 1,33 ± 0,14 | 0,58 ± 0,15 |
| Боль в области сердца | 1,40 ± 0,16 | 0,70 ± 0,15 | 1,71 ± 0,2 | 0,78 ± 0,19 |
| Эмоциональная лабильность | 1 ± 0 | 0,43 ± 0,14 | 1 ± 0 | 0,8 ± 0,11 |

Таблица 3. Средние значения АД до и после лечения капсулами тривалумен у пациентов молодого и старшего возраста (мм рт. ст.)

| Группы пациентов | Систолическое АД | | | | | | Диастолическое АД | | | | | |
|---------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|----------------------------|--------------------|---------------|--------------------|---------------|--------------------|---------------|--------------------|---------------|
| | по всей группе | | исходное | | исходное | | по всей группе | | исходное | | исходное | |
| | АД > 110 мм рт. ст. | | АД ≤ 110 мм рт. ст. | | АД > 70 мм рт. ст. | | АД ≤ 70 мм рт. ст. | | АД > 70 мм рт. ст. | | АД ≤ 70 мм рт. ст. | |
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| До 45 лет (монотерапия) | 109 ± 3,7 | 113 ± 1,8 | 123,4 ± 2,5 | 119,2 ± 0,8 ($< 0,1$) | 99,4 ± 3,2 | 108,9* ± 2,0 | 72,0 ± 3,1 | 73,6 ± 1,3 | 81,4 ± 3,2 | 77,1 ± 1,8 | 63,7 ± 2,6 | 71,2* ± 1,2 |
| 46 лет и старше | 130,7 ± 4,9 | 123,3* ± 3,7 | 137,5 ± 4,1 | 126,7* ± 4,0 | 103,3 ± 3,3 | 110,0 ± 5,8 | 83,0 ± 3,6 | 79,3 ± 3,0 | 91,0 ± 3,0 | 84,0* ± 3,1 | 67,0 ± 2,0 | 70,0 ± 4,4 |
| 46 лет и старше (монотерапия) | 132,5 ± 7,5 | 127,5 ± 4,5 | 137,1 ± 5,6 | 128,6* ± 5,0 | 100 ± 0 | 120 ± 0 | 87,5 ± 5 | 85,6 ± 3,5 | 93,3 ± 4,4 | 87,5* ± 4,4 | 70 ± 0 | 80 ± 0 |
| 46 лет и старше (комплексная терапия) | 128,6 ± 6,6 | 118,6 ± 5,9 ($< 0,1$) | 138 ± 3,4 | 124 ± 6,8 ($< 0,1$) | 105 ± 5 | 105 ± 5 | 77,8 ± 5 | 72,1 ± 3,8 | 87,5 ± 3,2 | 78,7 ± 3,1 | 65 ± 2,9 | 63,3 ± 3,3 |

Таблица 4. Средние значения показателей субшкал ОВИЛ до и после лечения капсулами тривалумен у пациентов молодого и старшего возраста (баллы)

| Группы пациентов | Понятливость/ непонятливость | | Депрессия | | Ипохондрия | | Нейротизм | | Социальная интеграция | |
|---------------------------------------|------------------------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|-----------------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| | До 45 лет (монотерапия) | 1,2 ± 0,3 | 1,3 ± 0,3 | 2,5 ± 0,5 | 1,7 ± 0,3 | 2,9 ± 0,5 | 1,6 ± 0,4* | 5 ± 0,5 | 2,9 ± 0,5** | 6,1 ± 0,4 |
| 46 лет и старше | 2,3 ± 0,4 | 1,8 ± 0,4 | 3,9 ± 0,4 | 3,8 ± 0,4 | 4,3 ± 0,4 | 4,2 ± 0,5 | 5,7 ± 0,3 | 4,9 ± 0,5* | 6,9 ± 0,5 | 6,5 ± 0,4 |
| 46 лет и старше (монотерапия) | 2 ± 0,5 | 1,7 ± 0,6 | 3,3 ± 0,6 | 3,1 ± 0,5 | 4,1 ± 0,6 | 4 ± 0,7 | 5,4 ± 0,5 | 4,4 ± 0,7* | 6,6 ± 0,6 | 6,5 ± 0,5 |
| 46 лет и старше (комплексная терапия) | 2,7 ± 0,7 | 1,9 ± 0,3 | 4,6 ± 0,4 | 4,6 ± 0,6 | 4,4 ± 0,5 | 4,4 ± 0,5 | 6 ± 0,4 | 5,6 ± 0,8 | 7,1 ± 0,9 | 6,6 ± 0,8 |

Таблица 5. Средние значения показателей уровня тревожности до и после лечения капсулами тривалумен у пациентов молодого и старшего возраста (баллы)

| Группы пациентов | Уровень внутренней тревожности | | Уровень ситуационной тревожности | |
|---------------------------------------|--------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| До 45 лет (монотерапия) | 47,9 ± 2,6 | 33,1 ± 1,8** | 52,8 ± 3,2 | 43,8 ± 2,4** |
| 46 лет и старше | 54,7 ± 2,8 | 43,1 ± 2,4** | 58,6 ± 3,0 | 50,2 ± 3** |
| 46 лет и старше (монотерапия) | 52,9 ± 4,5 | 42,2 ± 2,9** | 57,4 ± 4,7 | 47 ± 4,8** |
| 46 лет и старше (комплексная терапия) | 56,8 ± 3,4 | 44,1 ± 4,1** | 60 ± 3,7 | 53,8 ± 3,3* |

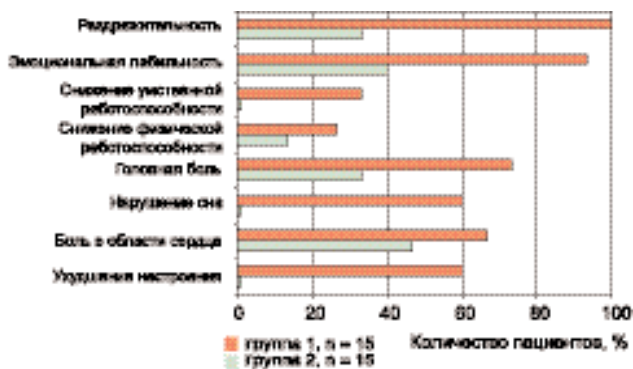


Рис. 1. Показатели субъективной симптоматики в различных возрастных подгруппах пациентов с астеническими расстройствами

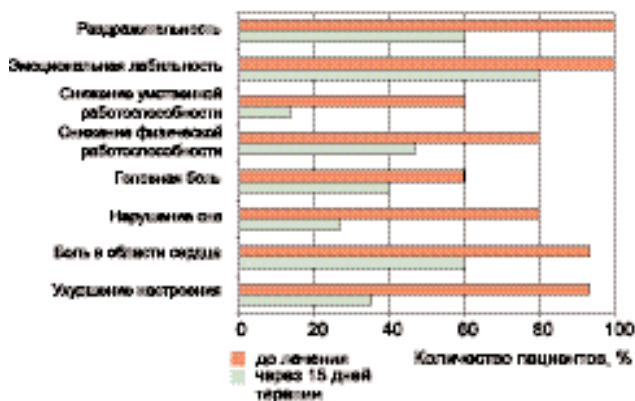


Рис. 2. Показатели субъективной симптоматики до и после лечения препаратом тривалумен у больных с астеническими расстройствами

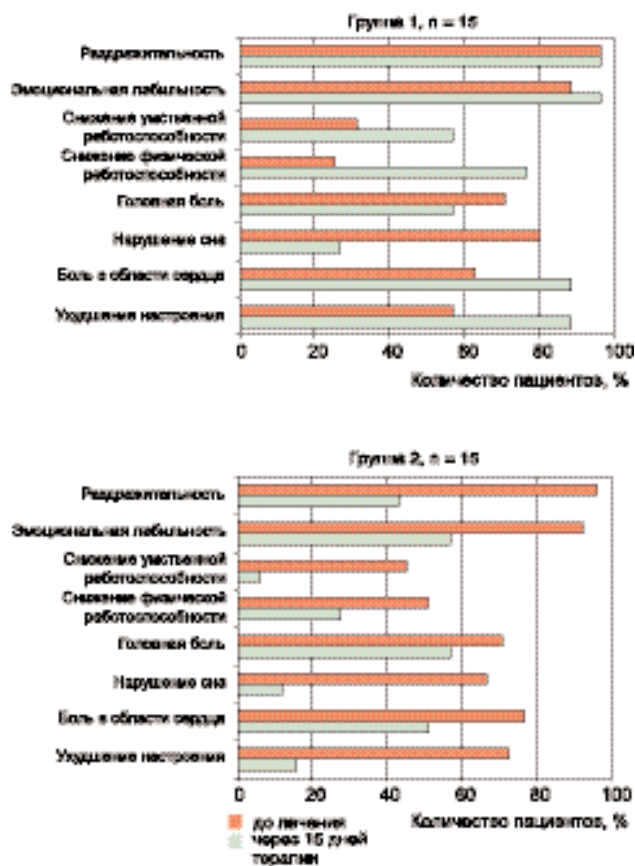


Рис. 3. Показатели субъективной симптоматики в различных возрастных группах у больных с астеническими расстройствами на фоне терапии капсулами тривалумен

В структуре субъективной симптоматики обследованных групп больных наиболее частыми жалобами как у пациентов молодого, так и старшего возраста были раздражительность и эмоциональная лабильность (рис. 1). Остальные жалобы встречались несколько чаще у больных старшего возраста. Так, во 2-й группе в сравнении с 1-й чаще отмечали жалобы на нарушение сна (на 20%), боль в области сердца (на 25%), снижение умственной (на 27%) и физической (на 53%, $p < 0,01$) работоспособности, ухудшение настроения (на 33%, $p < 0,05$); по этим же симптомам во 2-й группе наблюдалась несколько большая их выраженность. Жалобы на головную боль отмечали чаще (на 13,7%) в 1-й группе. Однако различия в степени выраженности субъективной симптоматики между группами были достоверны ($p < 0,05$) только при оценке выраженности нарушения физической работоспособности.

На фоне применения препарата тривалумен наблюдалось достоверное снижение частоты (табл. 1) и выраженности (табл. 2) большинства субъективных симптомов как в 1-й, так и во 2-й группе пациентов.

В 1-й группе достоверно уменьшилось количество лиц с жалобами на раздражительность ($p < 0,01$), эмоциональную лабильность ($p < 0,01$), снижение умственной работоспособности ($p < 0,01$), нарушение сна ($p < 0,01$), ухудшение настроения ($p < 0,01$) и головную боль ($p < 0,05$). Выраженность всех вышеперечисленных жалоб, а также на боль в области сердца достоверно уменьшилась ($p < 0,01$). Достоверной динамики в уменьшении частоты жалоб на снижение физической работоспособности (которая была меньше всего представлена в структуре жалоб обследованной выборки лиц молодого возраста с астеническими расстройствами) и ее выраженности не отмечено.

Во 2-й группе пациентов достоверно уменьшилась доля лиц с жалобами на раздражительность ($p < 0,01$), снижение умственной работоспособности ($p < 0,01$), нарушение сна ($p < 0,01$), ухудшение настроения ($p < 0,01$) и боль в области сердца ($p < 0,05$). Наблюдалась достоверная положительная динамика в снижении выраженности перечисленных симптомов, а также головной боли и физической работоспособности, частота которых во 2-й группе достоверно не снижалась. Достоверной динамики частоты и выраженности эмоциональной лабильности в группе лиц старшего возраста не отмечено.

Таким образом, применение препарата тривалумен по указанной схеме достоверно уменьшило раздражительность, эмоциональную лабильность, улучшило умственную работоспособность и настроение, способствовало нормализации сна в общей группе обследованных пациентов с астеническими расстройствами (рис. 2). В 1-й группе также достоверно уменьшилась частота и выраженность жалоб на головную боль, во 2-й – частота и интенсивность жалоб на боль в области сердца; уменьшение выраженности жалоб на эмоциональную лабильность в подгруппе 2м определяется на уровне тенденции ($0,05 < p < 0,1$) (рис. 3).

Различия в выраженности и частоте субъективных жалоб в подгруппах 2м и 2к до и после лечения были недостоверны. Исключением было только снижение

физической работоспособности, на которое после лечения значительно реже предъявляли жалобы пациенты 2м группы. Таким образом, базовая терапия вазоактивными препаратами не влияла на динамику субъективной симптоматики во время обследования.

Данные объективного обследования свидетельствуют о положительных изменениях у пациентов обеих возрастных групп под влиянием лечения капсулами тривалумен. В частности, наблюдалась тенденция к нормализации АД в зависимости от его исходного уровня: при систолическом АД свыше 110 мм рт. ст. — снижается, при АД ниже 110 мм рт. ст. — повышается; при диастолическом АД более 70 мм рт. ст. отмечается его снижение, при исходном АД ниже 70 мм рт. ст. — повышается (табл. 3).

В результате реоэнцефалографического исследования выявлено существенную межполушарную асимметрию по показателю времени восходящей части кривой до лечения у пациентов 2-й группы — в 83,3% случаев. После лечения капсулами тривалумен этот показатель снизился до 33,3%, причем величина асимметрии у тех пациентов, у которых она после лечения осталась, уменьшилась. По показателям электрокардиографии и электроэнцефалографии существенных изменений после курса лечения не отмечено.

При психологическом обследовании, согласно результатам теста ОВИЛ, на фоне лечения препаратом тривалумен отмечена положительная динамика в отношении уровня ипохондрии и нейротизма, который достоверно снижался в 1-й группе. Во 2-й группе уменьшался нейротизм, причем более выражено в подгруппе 2м (табл. 4). Значительное улучшение наблюдалось по шкалам внутренней и ситуационной тревожности среди всех пациентов (табл. 5).

Средние значения экспертных оценок общей переносимости препарата были очень хорошими во всех группах. Оценка общей эффективности также хорошая во всех группах, однако в 1-й она была выше ($p < 0,05$) (табл. 6).

Выводы

Таким образом, в результате лечения больных астеническими расстройствами препаратом тривалумен улучшилось субъективное состояние большинства пациентов, отмечена тенденция к нормализации АД, достоверно снизился уровень внутренней и ситуационной тревожности, показатели нейротизма и ипохондрии (в 1-й группе). Отмечалась хорошая эффективность и переносимость препарата. Тривалумен может быть рекомендован для лечения

больных астеническими расстройствами молодого и старшего возраста как в качестве монотерапии, так и в составе комплексной терапии.

Литература

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства: Учебное пособие. — М.: Медицина, 2000. — 496 с.
2. Шестопалова Л., Мищенко Т. Применение луцетама для коррекции когнитивных дисфункций при астенических расстройствах и вегетососудистой дистонии (клинико-психологическое исследование) // Ліки України. — 2003. — № 10. — С. 59-61.
3. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: В 2-х т. — Т. 1 / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. — М.: Медицина, 2001. — С. 744.
4. Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А. Фитотерапия психосоматических расстройств: Монография (Библиотека консультативной психиатрии и психотерапии). — К.: ВЕАП-ИЦКП и П. — 2001. — 88 с.
5. Карвасарский Б.Д. Неврозы. — М.: Медицина, 1990. — С. 576.
6. Ханин Ю.Л. Исследования тревоги в спорте // Вопросы психологии. — 1978. — № 6. — С. 94-106.
7. Полюхов А.М., Гребельник В.И., Бачинская Н.Ю. Стресс, психоэмоциональная сфера и возраст. Таврический журнал психиатрии. — 1999. — Т. 3. — № 2 (9). — С. 126-129.
8. Dahlstrom W., Welsh G. An MMPI Handbook. A guide to use in clinical practice and research, Minneapolis. — 1960. — 456 p.
9. Cattell R.B., Eber H.W., Tatsuoka M.M. Handbook for the sixteen personality factors questionnaire. Champaign, IL: Inst. Personality and ability testing. — 1970. — 309 p.



Таблица 6. Средние показатели экспертных оценок общей переносимости и эффективности при лечении капсулами тривалумен у пациентов молодого и старшего возраста (баллы)

| Группы пациентов | Общая | Общая |
|---------------------------------------|---------------|---------------|
| | переносимость | эффективность |
| До 45 лет (монотерапия) | 1,1 ± 0,1 | 1,5 ± 0,2 |
| 46 лет и старше | 1,1 ± 0,1 | 2,1 ± 0,2 |
| 46 лет и старше (монотерапия) | 1,1 ± 0,1 | 2,1 ± 0,3 |
| 46 лет и старше (комплексная терапия) | 1 ± 0 | 2 ± 0,2 |

Д.м.н., професор В.К. Серкова, к.м.н. Ю.І. Монастирський,
к.м.н. Г.К. Берко, к.м.н. Н.Ю. Осовська,
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Вивчення ефективності і переносимості препарату корвазан у комплексній терапії хворих на хронічну серцеву недостатність різної етіології

Незважаючи на досягнення у вивченні патогенезу, можливості ранньої діагностики і лікування, хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається одним із найпоширеніших, складних і прогностично несприятливих ускладнень захворювань серцево-судинної системи. Проте в останнє десятиліття відмічається тенденція зниження смертності і підвищення рівня виживання хворих із ХСН, пов'язана з широким упровадженням у практику нових груп лікарських засобів, зокрема бета-адреноблокаторів [1-5, 7, 8].

Історія застосування бета-адреноблокаторів при терапії хворих із ХСН становить 25 років [6]. Велико-масштабні міжнародні дослідження [7, 9-11] підтвердили їх безпеку і ефективність при лікуванні таких пацієнтів. Бета-адреноблокатори покращують функцію серця, знижують прямий токсичний ефект норадреналіну, нормалізують співвідношення β_1 - і β_2 -рецепторів у міокарді, знижують частоту серцевих скорочень, подовжуючи при цьому діастолу, володіють антиаритмічним ефектом, запобігають ремодельованню і дисфункції діастолі лівого шлуночка (ЛШ).

Найбільш вивченим препаратом, що застосовують для лікування ХСН, є карведілол – неселективний β - і α_1 -адреноблокатор, який має антиоксидантний ефект. У ході дослідження US Carvedilol Trial встановлено, що карведілол знижує загальну смертність у хворих із серцевою недостатністю на 48% [10]. Ці дані були доповнені результатами австралійсько-новозеландського дослідження, що свідчать про зниження загальної смертності, зменшення числа застосовуваних препаратів на 26% та госпіталізацій [7]. Крім того, у дослідженні COPERNICUS виявлено здатність карведілола покращувати прогноз при критично зниженій скоротливій здатності ЛШ. Ці дані обґрунтовують застосування карведілола при ХСН як препарату першого вибору [9-11].

Сьогодні на фармацевтичному ринку України з'явився вітчизняний препарат корвазан (карведілол) корпорації «Артеріум». З урахуванням викладеного вище використання корвазану для лікування хворих із ХСН представляє великий інтерес для практичної охорони здоров'я.

Мета і задачі дослідження

Метою даного дослідження є оцінка переносимості і ефективності препарату корвазан у пігулках по 25 мг виробництва корпорації «Артеріум» у хворих на ХСН II, III функціональних класів (ФК), зумовлену ішемічною хворобою серця (ІХС), гіпертонічною хворобою, їх поєднанням, а також дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП).

Задачі дослідження:

1. Вивчити ефективність препарату корвазан у пігулках по 25 мг у доповненні до базової терапії у хворих на ХСН II, III ФК різної етіології.
2. Вивчити переносимість препарату корвазан у пігулках по 25 мг у доповненні до базової терапії у хворих на ХСН II, III ФК різної етіології.
3. Дати рекомендації щодо клінічного застосування препарату корвазан.

Дизайн дослідження

Клінічне дослідження було проведено як відкрите і виконано згідно із вимогами Державного фармакологічного центру МОЗ України до II фази клінічних випробувань.

Загальний опис дослідження

У дослідженні взяли участь 30 хворих, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова і відповідали критеріям включення/виключення.

Кожному суб'єкту дослідження привласнювався порядковий номер, що відповідав послідовності включення даного пацієнта в дослідження, і був занесений до індивідуальної реєстраційної форми.

Потенційним учасникам випробування пояснювали умови дослідження і пропонували ознайомитися із «Листом інформації для пацієнта», а також дати письмову згоду на участь у даному дослідженні. Кожен пацієнт, включений у дослідження, двічі проходив клініко-лабораторне обстеження – до призначення досліджуваного препарату і після курсу лікування.

Обстеження проводили до і через 3 місяці від початку лікування.

Всі дані щодо призначення супутньої терапії і обстеження хворих заносилися до індивідуальної реєстраційної форми та історії хвороби. Дані, визначені як критерії переносимості і ефективності препарату, оцінювали за запропонованими у відповідних розділах шкалами і були статистично оброблені. На підставі одержаних результатів робили висновок про безпеку і ефективність досліджуваного засобу.

Згідно з протоколом дострокове припинення дослідження допускалося за умови, якщо:

- встановлені серйозні побічні ефекти у більшості хворих упродовж перших днів випробування, що призводять до погіршення співвідношення користь/ризик;
- замовник ухвалить обґрунтоване рішення про переривання випробування;

• виявлені грубі порушення вимог протоколу або етичних норм щодо проведення клінічних випробувань як результат інспекційних перевірок.

Контингент і методи дослідження

У дослідження були включені 30 хворих (22 чоловіки та 8 жінок) віком 39-79 років (середній вік – 54,2 ± 2,0 роки). Серед них ІХС мали 25 хворих, гіпертонічну хворобу (ГХ) – 21 пацієнт, у 20 хворих ІХС поєднувалася із ГХ, ДКМП діагностовано у 4 осіб (табл. 1). Діагноз ІХС ґрунтувався на наявності типових приступів стенокардії, перенесеного і документованого інфаркту міокарда, відповідних змін ЕКГ та холтер-ЕКГ. Діагноз ГХ встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічного обстеження, показників добового моніторингування АТ після виключення симптоматичних гіпертензій. Діагноз ХСН та ФК ХСН встановлювали за класифікацією Українського товариства кардіологів.

Критерії включення:

- чоловіки і жінки;
- вік від 40 до 75 років включно;
- діагноз ІХС, атеросклеротичний кардіосклероз, ХСН II, III ФК, ГХ II, III стадій, ДКМП;
- початкова частота серцевих скорочень більше 55 уд./хв;
- систолічний артеріальний тиск (АТ) 110 мм рт. ст. і вище, діастолічний АТ – 60 мм рт. ст. і вище;
- інформована письмова згода пацієнта на участь у дослідженні;
- здатність пацієнта до адекватної співпраці в процесі дослідження.

Критерії виключення:

- підвищена чутливість або непереносимість будь-якого із компонентів препарату;
- синоатріальна і атріовентрикулярні блокади;
- синусна брадикардія 55 уд./хв і менше;
- систолічний АТ нижче 110 мм рт. ст., діастолічний АТ – нижче 60 мм рт. ст.;
- серцева недостатність I, IV ФК;
- інфаркт міокарда і порушення мозкового кровообігу давністю менше 1 року;
- симптоматична артеріальна гіпертензія;
- бронхіальна астма;
- стан психомоторного збудження, судомні пароксизми;
- гостра або хронічна ниркова і печінкова недостатність, гематологічні, онкологічні та імунні захворювання, ожиріння більше 2 стадії, інші супутні декомпенсовані захворювання або гострі стани, наявність яких здатна істотно вплинути на результати дослідження;
- застосування nereкомендованих протоколом лікарських засобів;
- участь у будь-якому іншому клінічному випробуванні.

Для кожного конкретного пацієнта умовами припинення дослідження могли бути:

- індивідуальна непереносимість досліджуваного препарату;
- виникнення у пацієнта в ході дослідження тяжких і/або неочікуваних побічних явищ;
- значне погіршення загального стану під час дослідження;
- недотримання режиму лікування досліджуваним препаратом;
- відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Для оцінки переносимості і ефективності корвазану хворі були обстежені за наступною схемою (табл. 2).

Оцінювалися такі суб'єктивні відчуття, як серцебиття в стані спокою і при помірному фізичному навантаженні; головний біль; запаморочення при ходьбі; задишка у спокої і при помірній фізичній нарузі.

Показники оцінювали в балах за наступною шкалою: 0 – відсутність ознаки, 1 – мінімальна вираженість, 2 – слабка вираженість, 3 – помірна вираженість, 4 – значна вираженість.

Комплексна оцінка структурно-функціонального стану міокарда здійснювалася при ехокардіографічному дослідженні на апараті SIM 700 Challenge за загальноприйнятою методикою. Визначали кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний об'єми ЛШ, фракцію викиду (КДО, КСО, ФВ), оцінювали основні показники ЕКГ: тривалість інтервалів PQ, QRS та QT.

Визначали біохімічні показники: вміст загального холестерину у сироватці крові, рівень тригліцеридів, АЛТ, АСТ, білірубіну та рівень глюкози крові.

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

| Клінічні синдроми | Кількість хворих | % |
|--|------------------|----|
| ІХС, стабільна стенокардія напруги, II ФК | 1 | 3 |
| ІХС, стабільна стенокардія напруги, III ФК | 8 | 27 |
| ІХС, прогресуюча стенокардія напруги | 8 | 27 |
| Післяінфарктний кардіосклероз | 7 | 23 |
| ІХС, дифузний кардіосклероз | 8 | 27 |
| Дилатаційна кардіоміопатія | 4 | 13 |
| Гіпертонічна хвороба II ступеня | 8 | 27 |
| Гіпертонічна хвороба III ступеня | 13 | 43 |
| Шлуночкова екстрасистолія | 8 | 27 |
| Фібриляція передсердь, пароксизмальна форма | 4 | 13 |
| Фібриляція передсердь, постійна форма | 8 | 27 |
| Трепетання передсердь | 1 | 3 |
| Цукровий діабет 2-го типу | 5 | 17 |
| ХСН II ФК | 10 | 33 |
| ХСН III ФК | 20 | 67 |
| Гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі | 3 | 10 |

Таблиця 2. Схема обстеження пацієнтів

| Вид дослідження | До лікування | У процесі лікування | Після лікування |
|---|--------------|---------------------|-----------------|
| Оцінка відповідності пацієнта критеріям включення/виключення | + | | |
| Отримання письмової інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні | + | | |
| Клінічне обстеження: | | | |
| • суб'єктивні симптоми захворювання | + | Щодня | + |
| • реєстрація АТ і частоти пульсу (ЕКГ-ритмографія) у стані спокою | + | Щодня | + |
| Інструментальні дослідження: | | | |
| • ЕКГ | + | | + |
| • добове моніторування ЕКГ за Холтером | + | | + |
| Лабораторне обстеження: | | | |
| • загальний аналіз крові | + | | + |
| • загальний аналіз сечі | + | | + |
| • біохімічне дослідження крові | + | | + |
| Виявлення і реєстрація побічних реакцій | | Щодня | + |
| Оцінка переносимості і ефективності препарату | | | + |

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою використання пакету програм Excel-97. Дані подані у вигляді $M \pm m$. Достовірність розходження показників оцінювали за допомогою парного t-критерію Ст'юдента.

Схема лікування

Всі 30 хворих одержували корвазан у два прийоми. Препарат призначали методом титрування згідно із загальноприйнятими рекомендаціями в дозі від 6,25 до 50 мг/добу (середня доза – $38,2 \pm 1,6$ мг/день). Всі пацієнти до початку і під час лікування отримували інгібітори АПФ, діуретики. Хворим із ІХС призначали нітрати пролонгованої дії по 40-80 мг/добу, асперкард, статини.

Назви, дози, схеми і тривалість застосування всіх препаратів, що використовувалися для супутнього лікування, реєстрували в історії хвороби пацієнтів та в індивідуальній реєстраційній формі.

Оцінка переносимості

Переносимість досліджуваного препарату оцінювали на підставі:

1. Суб'єктивних відчуттів, що повідомлялися пацієнтом.

2. Об'єктивних даних, одержаних дослідником. З цієї метою лікар щодня проводив об'єктивний огляд хворих, що включав вимірювання частоти серцевих скорочень і АТ, огляд шкіри і видимих слизистих оболонок, пальпацію і перкусію живота, аускультацию серця і легень.

3. Даних лабораторного обстеження, що було проведено до початку і після закінчення курсу лікування досліджуваним препаратом.

Під час щоденного опитування враховували наявність і ступінь вираженості наступних ознак: загальної слабкості, запаморочення, головного болю, сонливості, занепокоєння, нудоти, блювання, болю в животі,

нестійкого стулу, закрепу, болю в області серця, відчуття жару, зниження та підвищення АТ, інші скарги, які могли з'явитися у процесі лікування.

Ступінь вираженості перерахованих вище ознак оцінювали в балах за наступною шкалою: 0 – відсутність ознаки, 1 – мінімальна вираженість, 2 – слабка вираженість, 3 – помірна вираженість, 4 – значна вираженість. Переносимість корвазану оцінювалася за наступною шкалою (табл. 3).

Оцінка ефективності

Основний критерій – позитивна динаміка функціональних показників насосної функції ЛШ, величин АТ і частоти серцевих скорочень.

Другорядний критерій – зменшення вираженості суб'єктивних симптомів, покращання якості життя пацієнта.

Результати та їх обговорення

До початку лікування більшість хворих скаржилися на помірно та значно виражені задишку (97% осіб), серцебиття (81%), головний біль (50%) та помірне запаморочення (1 хворий).

Після 3 місяців терапії корвазаном суб'єктивний стан хворих покращився. Помірно та значно виражену задишку відмічали у 13 (43%) пацієнтів, причому лише у 1 хворого зберігалася значно виражена задишка. Помірно та значно виражене серцебиття спостерігалось у 5 (17%) осіб, помірний головний біль зберігався у 1 хворого, відмічалось незначне запаморочення (табл. 4).

При розгляді вищезазначених скарг окремо при різних ФК ХСН виявлено достовірне покращання суб'єктивного стану хворих незалежно від їх попереднього рівня ФК ХСН.

Покращання стану хворих підтвердилося під час опитування за Мінесотським опитувальником якості життя у хворих з ХСН (MLHFQ). До лікування якість життя пацієнтів становила $51,7 \pm 5,1$ бала, після 3 місяців лікування корвазаном – $33,0 \pm 5,4$ бала.

Таким чином, у пацієнтів, які застосовували в комплексному лікуванні корвазан, спостерігалось значне зменшення суб'єктивних відчуттів, зумовлених хронічною серцевою недостатністю і артеріальною гіпертензією.

Зменшення серцебиття та головного болю у пацієнтів із ХСН при лікуванні корвазаном супроводжувалося достовірним зменшенням ЧСС та рівнів АТ (табл. 5). Суттєве зниження АТ, як систолічного, так і діастолічного, свідчить про достатній антигіпертензивний ефект препарату.

При аналізі ЕКГ хворих, що отримували корвазан, поряд із достовірним зменшенням ЧСС, виявлена тенденція до подовження атріовентрикулярної провідності (PQ збільшився з $0,16 \pm 0,01$ с до $0,17 \pm 0,01$ с) та збільшення інтервалу QT з $0,36 \pm 0,01$ с до $0,37 \pm 0,01$ с. Препарат не впливав на внутрішньошлуночкову провідність, що виявлялося незмінною тривалістю інтервалу QRS.

Таблиця 3. Шкала оцінки переносимості корвазану

| | |
|--------------|--|
| Добра | При об'єктивному огляді в динаміці не виявляються які-небудь патологічні зміни або клінічно значущі відхилення, дані лабораторного обстеження достовірно не змінюються і не виходять за межі норми, пацієнт не відмічає появи побічних явищ |
| Задовільна | При об'єктивному огляді в динаміці виявляються незначні зміни, які мають скороминучий характер і не вимагають зміни схеми лікування і проведення додаткових медичних заходів і/або дані лабораторного обстеження дещо відхиляються від меж норми і/або спостерігаються незначні побічні явища, що не призводять до серйозних проблем і не вимагають відміни препарату |
| Незадовільна | При об'єктивному огляді в динаміці виявляються патологічні зміни, що вимагають відміни препарату і проведення додаткових медичних заходів і/або дані лабораторного обстеження зазнають клінічно значущих негативних змін, що вимагає додаткового обстеження, і інтерпретації даних і/або має місце небажане побічне явище, що негативно впливає на стан здоров'я хворого, вимагає відміни препарату і проведення додаткових медичних заходів |

Таблиця 4. Динаміка скарг хворих із ХСН внаслідок терапії корвазаном

| Ступінь ознаки | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
| | До лікування | Через 3 місяці | До лікування | Через 3 місяці | До лікування | Через 3 місяці | До лікування | Через 3 місяці |
| Запаморочення | 16 | 28 | 13 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Головний біль | 10 | 19 | 5 | 9 | 10 | 1 | 5 | 0 |
| Серцебиття | 1 | 12 | 6 | 13 | 11 | 4 | 12 | 1 |
| Задишка | 0 | 4 | 1 | 14 | 18 | 11 | 11 | 1 |

Примітка: 0 – ознака відсутня, 1 – незначно виражена, 2 – помірно виражена, 3 – значно виражена.

Таблиця 5. Динаміка ЧСС та АТ у хворих із ХСН внаслідок терапії корвазаном

| Показник | До лікування | Після лікування |
|-----------------|--------------|-----------------|
| ЧСС | 90,9 ± 3,9 | 75,5 ± 2,4* |
| САТ, мм рт. ст. | 155,0 ± 4,6 | 135,8 ± 2,4* |
| ДАТ, мм рт. ст. | 95,6 ± 2,8 | 84,2 ± 1,5* |

Примітка: * – достовірність різниці показників до та після лікування.

Таблиця 6. Динаміка ФК серцевої недостатності та основних функціональних показників ЛШ у хворих із ХСН внаслідок терапії корвазаном

| показники | II ФК (n = 10) | | III ФК (n = 20) | |
|-----------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування |
| ФК | 2,0 | 1,50 ± 0,16 | 3,0 | 2,45 ± 0,11 |
| ФВ, % | 47,08 ± 1,56 | 52,4 ± 1,60* | 43,8 ± 1,7 | 46,2 ± 1,5* |
| КДО, мл | 149,7 ± 11,9 | 137,9 ± 12,6* | 169,6 ± 10,9 | 167,5 ± 10,8 |
| КСО, мл | 76,7 ± 6,8 | 63,9 ± 7,8* | 96,6 ± 8,7 | 91,6 ± 8,5 |

Примітка: * – достовірність різниці показників до та після лікування.

Виявлено зменшення ФК СН у 67% хворих незалежно від його початкового рівня (табл. 6). Так, у 10 хворих із II ФК після лікування корвазаном середній ФК становив 1,50 ± 0,17 (у 6 хворих зменшився до I ФК, у 4 зберігся II ФК), у 20 осіб з III ФК – 2,45 ± 0,11 (у 13 хворих зменшився до II ФК, у 1 – до I ФК, у решти 6 зберігся III ФК – з них 4 хворих з ДКМП). Відповідно спостерігалася тенденція до покращання структурно-функціонального стану міокарда ЛШ, що виявлялося у збільшенні ФВ та зменшенні КДО та КСО ЛШ в кожній групі хворих, особливо у групі з II ФК серцевої недостатності.

В результаті аналізу динаміки лабораторних даних не виявлено негативного впливу корвазану на загальний аналіз крові та цукор крові.

Лабораторні показники сечі в процесі курсу лікування корвазаном не змінилися.

Терапія даним препаратом не супроводжувалася достовірними змінами рівнів АЛТ, АСТ, білірубину та креатиніну крові, що свідчить про відсутність негативного впливу засобу на основні біохімічні показники, що відображають функціональні стани печінки та нирок.

Рівень загального холестерину крові та тригліцеридів достовірно не змінювався до лікування (4,96 ± 0,64 та 1,59 ± 0,28 ммоль/л відповідно) та після лікування корвазаном (4,91 ± 0,94 і 1,51 ± 0,31 ммоль/л відповідно).

Відсутність небажаної динаміки лабораторних показників свідчить про безпеку довгострокового курсу лікування корвазаном.

Оцінка переносимості корвазану проведена на підставі аналізу даних об'єктивного обстеження і суб'єктивних відчуттів, що повідомлялися пацієнтами. У жодного хворого на фоні прийому препарату не виникло алергічних реакцій, нудоти, бронхообструктивного синдрому та інших побічних явищ, які б потребували відміни препарату. Переносимість корвазану оцінена як добра.

Висновки

1. Застосування корвазану в дозі 25-50 мг/добу покращує клінічний стан та якість життя хворих із ХСН II та III ФК, зумовленою ІХС у поєднанні з ГХ.

2. У 67% хворих після тримісячної терапії корвазаном сприяє зменшенню ФК ХСН.

3. При застосуванні корвазану достовірно зменшується ЧСС та спостерігається тенденція до покращання функціонального стану міокарда ЛШ за рахунок

зменшення порожнини ЛШ та збільшення його скоротливості.

4. Корвазан має добру переносимість та є ефективним і безпечним препаратом для лікування хворих із ХСН II та III ФК, зумовленою ІХС у поєднанні з ГХ.

5. Проведене дослідження дає підстави для подальшого застосування в клінічній практиці препарату корвазан для лікування хворих із ХСН, яка виникла внаслідок поєднання ІХС та ГХ.

Література

1. Амосова К.М., Андреев Є.В. Зміни функціонального стану серцево-судинної системи під впливом лікування різними блокаторами – адренорецепторів у пацієнтів із ішемічною хворобою серця, ускладненою серцевою недостатністю // Український медичний часопис. – 2001. – № 1 (21). – С. 42-45.

2. Бобров В.О., Волченко Г.В. Застосування блокаторів – адренорецепторів у хворих із серцевою недостатністю: стан проблеми та нез'ясовані питання // Український медичний часопис. – 2001. – № 1 (21). – С. 28-41.

3. Воронков Л.Г., Богачова Н.В., Гавриленко Т.І., Корніліна О.М., Чубучний В.М. Клініко-гемодинамічні ефекти лікування карведилолом у хворих із хронічною серцевою недостатністю: зв'язок лабораторних показників і параметрів вегетативної регуляції ритму серця // Український кардіологічний журнал. – 2004. – № 1. – С. 93-96.

4. Воронков Л.Г. Современные рекомендации по лечению хронической сердечной недостаточности. Комментарии в свете доказательной медицины. Пособие для врачей. – К.: Четверта хвиля. – 2003. – С. 68.

5. Діагностика та лікування хронічної серцевої недостатності. Головні положення рекомендацій Європейського кардіологічного товариства. – 2005. Частина II // Серце і судини. – 2006. – № 2. – С. 24-33.

6. Мареев В.Ю. Изменения стратегии лечения хронической сердечной недостаточности. Время β-адреноблокаторов // Кардиология. – 1998. – № 12. – С. 4-11.

7. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 375-380.

8. Mc Murray J.J.V., Kendall M.J. Beta-blockers in Heart Failure // Martin Dunitz. – London. – 2002. – P. 108.

9. Packer M., Fowler M.B., Roecker E.B. et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2187-2194.

10. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 1349 – Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group // Lancet 1997; 349: 375-80.

11. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group // N Engl J Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 1349-1355.

12. Waagstein F., Caidahl K., Wallentin I. et al. Long-term beta-blockade in dilated cardiomyopathy: effects of short-term and long-term metoprolol followed by withdrawal and readministration of metoprolol // Circulation 1989; 80: 551-63.