Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

Панькив Владимир Иванович
Д.м.н., профессор 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»

Издатель
ООО «ГІРА «Здоров'я України»

Генеральный директор
Игорь Иванченко

Медицинский консультант
Валерий Кидонь

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

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

Ответственный секретарь
Елена Плотник
plotnik@health-ua.com

Медицинский редактор
Владимир Савченко
V.Savchenko@health-ua.com

Литературный редактор/корректор
Алла Горбань
Галина Яковенко
Наталья Атрохина

Дизайн/верстка
Александр Воробьев
Александр Король

Фотокорреспондент
Александр Товстенко

Менеджер по рекламе
Виктория Черникова
chernikova@health-ua.com

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

Регистрационное свидетельство
КВ №10332 от 30. 08. 2005

Подписано в печать 16. 02. 2007
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, 587-5041.

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

Цукровий діабет, переддіабет і серцево-судинні захворювання

Аналіз рекомендацій Європейського товариства з кардіології (ESC) і Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD)

Добре відомо про тісний взаємозв'язок між цукровим діабетом (ЦД) і серцево-судинною патологією (ССП). Упродовж останніх років випущено досить значну кількість рекомендацій Європейським товариством з кардіології (ESC), а також іншими науковими асоціаціями. Інколи це призводить до появи відмінностей у різних документах у поглядах на одну проблему і створює труднощі для лікарів.

Тому можна вітати вихід у світ новий спільний консенсус Європейського товариства з кардіології (ESC) і Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) з рекомендаціями, які ґрунтуються на позиціях доказової медицини, з метою допомогти лікарям обрати найоптимальнішу стратегію лікування для конкретного хворого з визначеною патологією. При цьому слід брати до уваги не тільки кінцевий результат, але й співвідношення користі і ризику специфічної діагностичної або терапевтичної процедури. Численні дослідження свідчать, що кінцеві результати значно поліпшуються, коли лікування здійснюється на підставі доказових клінічних рекомендацій. Відрадно, що настав час об'єднати зусилля ендокринологів, діабетологів і кардіологів з метою покращання якості надання медичної допомоги для мільйонів хворих, які мають одночасно як ССП, так і ЦД. Уніфікований підхід до діагностики та лікування цих хворих має важливе значення подальшого прогресу в кардіології та діабетології.

Слід відзначити авторитетний склад авторів цього документа, серед яких: Lars Ryden, співголова робочої групи (Швеція), Eberhard Standl, співголова (Німеччина), Maigorzata Bartnik (Польща), Greet Van den Berghe (Бельгія), John Betteridge (UK), Menko-Jan de Boer (Нідерланди), Francesco Cosentino (Італія), Bengt Jonsson (Швеція), Markku Laakso (Фінляндія), Klas Malmberg (Швеція), Silvia Priori (Італія), Jan Ostergren (Швеція), Jaakko Tuomilehto (Фінляндія), Inga Thrainsdottir (Ісландія). Рецензували рекомендації: Jaap W. Deckers (Нідерланди), Michel Bertrand (Франція), Bernard Charbonnel (Франція), Erland Erdmann (Німеччина), Ele Ferrannini (Італія), Allan Flyvbjerg (Данія), Helmut Gohlke (Німеччина), Jose Ramon Gonzalez Juanatey (Іспанія), Ian Graham (Ірландія), Pedro Filipe Monteiro (Португалія), Klaus Parhofer (Німеччина), Kalevi Pyorala (Фінляндія), Itamar Raz (Ізраїль), Guntram Schernthaner (Австрія), Massimo Volpe (Італія), David Wood (UK).

Основний підхід у виробленні документа зображений на рисунку 1. Алгоритм розроблений для того, щоб допомогти діагностувати ССП у осіб із ЦД, і навпаки, хвороби обміну речовин у хворих на ССП, а також з метою вироблення єдиного підходу до лікування. Мета рекомендацій – поліпшення лікування хворих із наявним ЦД, осіб з ризиком розвитку ЦД і порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ), а також пацієнтів із ССП серед зазначеної категорії.

Рис. 1. Алгоритм діагностики для пацієнтів з цукровим діабетом і серцево-судинною патологією

Згідно з рекомендаціями визначення і класифікація ЦД та його переддіабетичних стадій базуються на врахуванні подальшого ризику серцево-судинних ускладнень (рівень доказовості B). Ранні стадії гіперглікемії та асимптоматичного ЦД 2 типу діагностуються за допомогою орального глюкозотолерантного тесту (ОГТТ), а не шляхом визначення глікемії натще або через 2 години після вживання їжі (рівень доказовості B). Первинний скринінг потенційного ЦД здійснюється шляхом анкетування у поєднанні з ОГТТ в осіб з більшою ймовірністю виникнення ЦД (рівень доказовості A).

Відомо, що ЦД – поліетіологічне порушення обміну речовин, що характеризується постійною гіперглікемією з розладами вуглеводного, жирового і білкового метаболізму внаслідок дефектів секреції інсуліну, дії інсуліну або їх поєднання. Якщо ЦД 1 типу виникає

внаслідок повної відсутності ендогенної продукції інсуліну підшлунковою залозою, то причиною ЦД 2 типу є підвищення глікемії через генетичну схильність, надмірне харчування, малорухомий спосіб життя, збільшення маси тіла з розвитком вісцерального ожиріння. Зазвичай діагноз ЦД виставляли на підставі виражених симптомів, зумовлених гіперглікемією, але протягом останніх десятиліть акцент зміщується на необхідності встановлення найбільш ранніх (асимптоматичних) стадій порушень вуглеводного обміну. ЦД призводить до уражень зору (ретинопатії), порушень функціонального стану нирок (нефропатії), нейропатії, ампутації нижніх кінцівок та ін. Такі хворі мають високий ризик розвитку судинної патології серця і мозку.

Визначення і класифікація діабету

Перша уніфікована класифікація ЦД була запропонована в 1979 р., згодом стала використовуватися класифікація ВООЗ (1999). Американською діабетичною асоціацією (ADA) також запропоновано відповідну класифікацію (1997 і 2003). Критерії діагностики ЦД та інших категорій глікемії наведені в таблиці 1. У таблиці 2 представлені діагностичні критерії ЦД, запропоновані ВООЗ і ADA.

Таблиця 1. Критерії діагностики цукрового діабету та інших категорій гіперглікемії (ВООЗ, 1999)

	Концентрація глюкози у ммоль/л (мг%)			
	Цільна кров		Плазма	
	Венозна	Капілярна	Венозна	Капілярна
Цукровий діабет				
Натще	6,1 (110)	6,1 (110)	7,0 (126)	7,0 (126)
Через 2 години після навантаження глюкозою	10,0 (180)	11,1 (200)	11,1 (200)	12,2 (220)
Порушення толерантності до глюкози				
Натще	< 6,1 (< 110)	< 6,1 (< 110)	< 7,0 (< 126)	< 7,0 (< 126)
Через 2 години після навантаження глюкозою	> 6,7 (> 120) і < 10,0 (< 180)	> 7,8 (> 140) і < 11,1 (< 200)	> 7,8 (> 140) і < 11,1 (< 200)	> 8,9 (> 160) і < 12,2 (< 220)
Порушена глікемія натщесерце				
Натще	5,6 (100) і < 6,1 (< 110)	5,6 (100) і < 6,1 (< 110)	6,1 (110) і < 7,0 (< 126)	6,1 (110) і < 7,0 (< 126)
Через 2 години	< 6,7 (< 120)	< 7,8 (< 140)	< 7,8 (< 140)	< 8,9 (< 160)

Таблиця 2. Діагностичні критерії ЦД та інших порушень вуглеводного обміну, запропоновані ВООЗ (1999), ADA (1997 і 2003)

Ступінь порушення	Джерело	Критерії класифікації ммоль/л (мг/дл)
Нормальний обмін глюкози	ВООЗ ADA (1997) ADA (2003)	FPG < 6,1 (110) + 2-h PG < 7,8 (140) FPG < 6,1 (110) FPG < 5,6 (100)
Порушений рівень глюкози натще	ВООЗ ADA (1997) ADA (2003)	FPG > 6,1 (110) і < 7,0 (126) + 2-h PG < 7,8 (140) FPG > 6,1 (110) і < 7,0 (126) FPG > 5,6 (100) і < 7,0 (126)
Порушення толерантності до глюкози (ПТГ)	ВООЗ	FPG < 7,0 (126) + 2-h PG > 7,8 і < 11,1 (200)
Цукровий діабет (ЦД)	ВООЗ ADA (1997) ADA (2003)	PG > 7,0 (126) або 2-h PG >11,1 (200) FPG > 7,0 (126) FPG > 7,0 (126)

Примітка: FPG – рівень глюкози в плазмі натще; 2-h PG – рівень глюкози в плазмі через 2 години після навантаження (1 ммоль/л = 18 мг/дл).

Для діагностики ПТГ використовують глюкозотолерантний тест (ГТТ). Упродовж трьох днів до проби слід дотримуватися звичайного режиму харчування (із вмістом вуглеводів не менше 130-150 г/добу) і фізичного навантаження. Проба здійснюється після повного голодування протягом 10-14 годин, при цьому воду не обмежують. Перший забір капілярної крові з пальця беруть для визначення початкового вмісту глюкози. Після цього обстежуваний випиває 75 г глюкози, розчиненої в 250-300 мл води, протягом 2-5 хв. Після вживання глюкози проводять забір крові через 1 і 2 години, оскільки саме ці періоди найбільш показові для характеристики функціонального стану інсулярного апарату підшлункової залози. Під час проби забороняється курити і виконувати фізичні навантаження. Проведення ГТТ рекомендується в першу чергу для обстеження осіб з факторами ризику.

Таким чином, діагноз ЦД можна виставляти за умов підвищення рівня глюкози у плазмі крові натще понад 7,0 ммоль/л і у капілярній крові – понад 6,1 ммоль/л.

За останні десятиліття встановлено, що ЦД за своєю природою і механізмами розвитку є гетерогенним (неоднорідним) захворюванням. ЦД може розвиватися первинно як самостійне основне захворювання (спонтанний ЦД) або внаслідок іншої патології, коли мова йде про вторинний симптоматичний діабет. За період після публікації рекомендацій комітету експертів ВООЗ із цукрового діабету (1985) отримано численні нові наукові дані щодо генетики, імунології, біохімії та молекулярної клітинної морфології і фізіології в етіології та патогенезі ЦД. Вони і послужили основою для нової класифікації порушень вуглеводного обміну.

У новій класифікації ЦД виділяють тільки два основні типи захворювання – 1 і 2. Для позначення типу слід використовувати арабські, а не римські цифри. Вилучення з назви хвороби прикметників «інсулінозалежний» або «інсулінонезалежний» пов'язане з тим, що до останнього часу лікарі-практики підставою для відповідного діагнозу вважали характер лікування (необхідність використання інсулінотерапії), а не патогенез хвороби (табл. 3).

До ЦД 2 типу належить прогресуюче порушення вуглеводного обміну, основу якого становлять різні ступені порушення секреції інсуліну та зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну. В одних хворих переважає дефект секреції інсуліну, а інсулінорезистентність є помірною, в інших – більшу роль відіграє порушення чутливості периферичних тканин до інсуліну.

У новій класифікації цукровий діабет MODY (діабет молодих, що розвинувся у дорослому віці) входить до підрозділу «Генетичні дефекти β-клітинної функції». Згідно ж з попередньою класифікацією цей підтип діабету належав до ЦД 2 типу. Підставою для таких змін стали дослідження, результати яких свідчать, що всі 5 підтипів діабету MODY, як і мітохондріальний діабет, є генетичними хворобами.

Як бачимо, рекомендації ВООЗ ґрунтуються на визначенні глікемії як натще, так і через 2 години після їжі з використанням ОГТТ за відсутності наявної гіперглікемії. ADA пропонує термін «порушення глікемії натще» (IFG) як проміжну категорію між нормальною толерантністю

Таблиця 3. Етіологічна класифікація цукрового діабету (ВООЗ, 1999)

1. Цукровий діабет 1 типу (деструкція β-клітин, яка, зазвичай, призводить до абсолютної інсулінової недостатності):
А. Аутоімунний
Б. Ідіопатичний
2. Цукровий діабет 2 типу (з переважаючою резистентністю до інсуліну і відносною інсуліновою недостатністю або з переважаючим секреторним дефектом і резистентністю до інсуліну чи без неї)
3. Інші специфічні типи:
А. Генетичні дефекти функції β-клітин:
1. MODY-3 (хромосома 12, ген HNF-1α)
2. MODY-2 (хромосома 7, ген глюкокінази)
3. MODY-1 (хромосома 20, ген HNF-4α)
4. Інші
Б. Генетичні дефекти дії інсуліну:
1. Резистентність до інсуліну типу А
2. Синдром Рабсона-Менденхолла
3. Ліпоатрофічний діабет
4. Інші
В. Хвороби екзокринної частини підшлункової залози:
1. Панкреатит
2. Травма/панкреатектомія
3. Неоплазії
4. Гемохроматоз
5. Фіброкалькульозна панкреатопатія
Г. Ендокринопатії:
1. Акромегалія
2. Синдром Кушинга
3. Глюкагонома
4. Феохромоцитома
5. Тиреотоксикоз
6. Альдостерома
7. Інші
Д. Цукровий діабет, індукований ліками та хімічними речовинами:
1. Нікотинова кислота
2. Глюкокортикоїди
3. Тиреоїдні гормони
4. Агоністи α-адренорецепторів
5. Тіазиди
6. α-інтерферон
7. Інші
Е. Інфекції:
1. Вроджена краснуха
2. Цитомегаловірус
3. Інші
Є. Незвичні форми імуноопосередкованого діабету:
1. «Stiff-man»-синдром (синдром нерухомості)
2. Аутоантитіла до рецептора інсуліну
3. Інші
Ж. Інші генетичні синдроми, що іноді поєднуються з діабетом:
1. Синдром Дауна
2. Синдром Клайнфельтера
3. Синдром Тернера
4. Хорея Гентінгтона
5. Міотонічна дистрофія
6. Синдром Прадера-Віллі
7. Інші
4. Гестаційний цукровий діабет

глюкози і діабетом. Крім того, ADA нещодавно зменшила нижній поріг для IFG від 6,1 до 5,6 ммоль/л, але не всі вчені і лікарі-практики однозначно сприймають такі рекомендації, і тому цей рівень ще буде переглядатися.

З метою стандартизації рекомендується визначення глюкози в плазмі крові. Оскільки досить часто використовується визначення глюкози у цільній або капілярній крові, у таблиці 4 наводяться показники перерахунку між рівнями глюкози.

Таблиця 4. Обчислення рівня глюкози в плазмі

Глюкоза плазми (ммоль/л) = 0,558 + 1,119 х глюкоза венозної крові
Глюкоза плазми (ммоль/л) = 0,102 + 1,066 х глюкоза капілярної крові (ммоль/л)
Глюкоза плазми (ммоль/л) = 0,137 + 1,047 х глюкоза сироватки (ммоль/л)

Визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) вважається критерієм метаболічного контролю і ефективності досягнення нормалізації вуглеводного обміну. Фактично це узагальнений короткий звіт про рівні глюкози крові протягом попередніх 6-8 тижнів. Цей показник вказує на середні значення глікемії, але не надає інформації щодо тривалості і частоти значних коливань рівнів глюкози крові. Тому визначення HbA_{1c} ніколи не було рекомендоване як діагностичний тест для ЦД. Основною причиною автори рекомендацій вважають відсутність стандартизованого уніфікованого аналітичного методу для його визначення. Підвищений рівень HbA_{1c} може спостерігатися лише в частини осіб з асимптоматичним діабетом. Водночас низький або нормальний рівень HbA_{1c} не може виключати наявність ЦД або ПТГ.

При розгляді маркерів порушень вуглеводного обміну автори рекомендацій звертають увагу на труднощі в діагностиці ЦД через відсутність ідентифікованого унікального біологічного показника, який би диференціював осіб з IFG, ПТГ або ЦД від пацієнтів з нормальним метаболізмом глюкози. Дискусійним залишається питання використання з цією метою наявності діабетичної ретинопатії (ДР), але цілком очевидно, що ДР виникає у більшості хворих тільки після декількох років наявності гіперглікемії. До того ж ДР діагностується майже в 1% осіб без ЦД. А такі показники як загальна смертність і серцево-судинні захворювання ніколи не розглядалися для визначення порушень вуглеводного обміну в осіб, які зазнають істотного ризику. Водночас більшість хворих на ЦД помирає від ССП і метаболічних порушень. Тому слід вважати ССП у хворих на ЦД 2 типу більш небезпечним ускладненням діабету, ніж ретинопатія.

Діагностичні рівні глюкози плазми натще і через 2 години після навантаження значною мірою ґрунтуються на їх поєднанні з ризиком наявності або виникнення ретинопатії. За даними ADA (1997), частота ретинопатії підвищується при рівні глюкози плазми натще понад 7,0 ммоль/л, але не вище 7,8 ммоль/л як використовувалось до цього для діагнозу діабету. Відомо, що ризик смертності в осіб з підвищеним рівнем глюкози плазми натще фактично поєднаний з підвищенням рівня глюкози плазми через 2 години після навантаження. Тому можна вважати, що верхня межа

для діагностики ЦД, що ґрунтується на рівні глюкози плазми через 2 години після навантаження > 11,1 ммоль/л, може бути завищеною.

За оцінкою дослідників, в усьому світі ЦД мають 195 млн людей, і це число зросте до 330 млн, а до 2030 р. кількість хворих на ЦД може збільшитися до 500 млн. До 50% хворих на ЦД 2 типу залишаються недіагностованими впродовж тривалого часу внаслідок асимптоматичного перебігу. Виявлення осіб з недіагностованим ЦД 2 типу має важливе значення для практичної охорони здоров'я. Масове проведення скринінгу асимптоматичного ЦД в популяції міжнародними організаціями не рекомендувалося, оскільки не було достовірних даних, що раннє виявлення порушень вуглеводного обміну сприятиме кращому прогнозу в таких пацієнтів. Однак результати скринінгових досліджень, проведених в Україні, свідчать про їх високу ефективність, оскільки пацієнти з ранніми стадіями ЦД не потребують медикаментозного лікування і здійснюють контроль за показниками вуглеводного обміну. Такі дослідження дають можливість раннього виявлення ЦД і таким чином здійснювати профілактику серцево-судинних ускладнень. А частина осіб з ПТГ, виявленою під час скринінгових обстежень, має змогу шляхом корекції способу життя нормалізувати показники вуглеводного обміну.

У рекомендаціях ESC та EASD стверджується, що для діагностики ранніх стадій ЦД 2 типу, ПТГ, асимптоматичних порушень вуглеводного обміну слід використовувати ОГТТ, який надає можливість аналізу показників глюкози як натще, так і через 2 години після навантаження (клас I, рівень доказовості B).

В осіб з високим ризиком розвитку ЦД відсутні типові діабетичні симптоми. З метою раннього активного виявлення ЦД використовують такі підходи:

- визначення глюкози в крові;
- встановлення демографічних і клінічних характеристик і даних попередніх лабораторних досліджень, щоб визначити вірогідність майбутнього ЦД, але поточний глікемічний статус залишається невизначеним;
- анкетування, яке забезпечує інформацією про наявність і тривалість дії різних етіологічних чинників ЦД 2 типу, але також залишає поточний глікемічний статус невизначеним.

Автори рекомендацій виділяють три різні підходи:

1. Обстеження всього населення.
2. Обстеження осіб з факторами ризику (надмірною масою тіла, ожирінням, артеріальною гіпертензією, випадками ЦД у родині).
3. Обстеження хворих переважно із серцево-судинною патологією.

При цьому зазначають, що у хворих із ССП у більшості випадків підвищене значення глюкози через 2 години після навантаження, а рівень глюкози натще залишається нормальним. Тому в таких пацієнтів слід насамперед визначати постпрандіальний рівень глюкози крові шляхом проведення ОГТТ.

На цій підставі при здійсненні первинного скринінгу ЦД 2 типу рекомендується використовувати метод анкетування (опитування) з подальшим проведенням ОГТТ в осіб з факторами ризику (клас I, рівень доказовості A).

Відзначу, що у вітчизняній ендокринології вже декілька десятиліть тому було чітко визначено перелік категорій осіб із факторами ризику ЦД, які в обов'язковому порядку проходили щорічне обстеження.

У наступному розділі рекомендацій розглядається епідеміологія ЦД, ПТГ і ризик ССП. Основні рекомендації:

- встановлене співвідношення між гіперглікемією та ССП: на кожний підвищений 1% HbA_{1c} істотно зростає ризик розвитку ССП (рівень доказовості A);
- ризик розвитку ССП у осіб з наявним ЦД зростає в 2-3 рази у чоловіків і в 3-5 разів у жінок порівняно з особами без ЦД (рівень доказовості A);
- інформація щодо постпрандіального рівня глюкози вважається більш достовірною стосовно ризику розвитку ССП порівняно з рівнем глюкози натще;
- підвищений рівень постпрандіальної глюкози також збільшує ризик розвитку ССП в осіб з нормальним рівнем глюкози натще (рівень доказовості A);
- поліпшення контролю за постпрандіальною глікемією дозволяє знизити ризик виникнення ССП і смертності (рівень доказовості C);
- порушення вуглеводного обміну мають особливий ризик для виникнення ССП і смертності у жінок (рівень доказовості B);
- в осіб з ЦД і ПТГ підвищений ризик розвитку інсульту (рівень доказовості A);
- у разі інсульту для діагностики нерозпізнаної гіперглікемії слід здійснювати визначення постпрандіальної глюкози (рівень доказовості B).

Частота ЦД 2 типу зростає з віком. Якщо гіперглікемія після вживання їжі відображає швидке збільшення глюкози в крові, то рівень глюкози крові натще відображає здебільшого продукцію глюкози печінкою. Вони свідчать про різні аспекти фізіологічного метаболізму глюкози і змінюються в процесі старіння; показник постпрандіальної глюкози зростає з віком. Вплив віку на порушення вуглеводного метаболізму залишається ще однією не вирішеною проблемою.

У жінок встановлено достовірно вищі середні концентрації глюкози плазми через 2 години після навантаження порівняно з чоловіками, і ця різниця збільшується від 70 років. При цьому середній вміст глюкози плазми натще лише незначно зростає з віком: у чоловіків до 69 років і в жінок постійно. Вміст глюкози плазми натще вищий у чоловіків, ніж у жінок віком 30-69 років, і стає вищим у жінок віком від 70 років.

Частота ЦД зростає з віком аж до 70-80 років як серед чоловіків, так і серед жінок. У країнах Європи в осіб віком до 60 років частота ЦД становить до 10%, від 60 до 69 років – 10-20%, в осіб старечого віку, які знали про наявність ЦД, і в тих, у яких було встановлено асимптоматичний ЦД під час скринінгу, – 15-20%. Це свідчить, що ризик виникнення ЦД упродовж життя становить 30-40%. Частота ПТГ також зростає паралельно з віком, але це не стосується частоти порушеної глікемії натще.

Основною причиною смерті хворих на ЦД у країнах Європи вважається ССП. Проведено низку досліджень величини ризику розвитку ССП, пов'язаної з наявністю ЦД 2 типу. Поєднання ЦД 2 типу і ССП призводить

до особливо високого ризику смерті від коронарної патології. Вагоме значення має при цьому тривалість ЦД.

Тому цілком обґрунтованими є рекомендації щодо взаємовідношень між ЦД і ССП. **Зрозуміло, що зростання показника HbA_{1c} всього на 1% збільшує ризик розвитку ССП (клас I, рівень доказовості А).**

Ризик розвитку ССП у осіб з наявним ЦД зростає в 2-3 рази у чоловіків і в 3-5 разів у жінок порівняно з особами без ЦД (клас I, рівень доказовості А).

Головна відмінність у класифікації ЦД і порушень вуглеводного обміну між критеріями, сформульованими ВООЗ і ADA, полягає в тому, чи ЦД слід діагностувати за допомогою встановлення рівня глюкози натще, чи через 2 години після навантаження. Важливо знати ризик розвитку ССП і смертності як для категорії осіб, у яких діагностовано ЦД, так і для осіб з порушенням рівня глюкози натще. Встановлено, що ПТГ, а не порушення рівня глюкози натще, було чинником ризику для ССП. Високий рівень глюкози через 2 години після навантаження був провісником смерті незалежно від рівня глюкози плазми натще. У той же час підвищена смертність пацієнтів з підвищеним рівнем глюкози плазми натще значною мірою пов'язана з одночасним підвищенням глікемії через 2 години після навантаження.

Тому інформація щодо постпрандіального рівня глюкози вважається більш достовірною щодо ризику розвитку ССП порівняно з рівнем глюкози натще; підвищений рівень постпрандіальної глюкози також збільшує ризик розвитку ССП в осіб з нормальним рівнем глюкози натще (клас I, рівень доказовості А).

1998 рік був відзначений видатною подією в клінічній діабетології. На щорічному засіданні Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD) у Барселоні були повідомлені результати Британського проспективного дослідження ЦД 2 типу (UKPDS). Дослідження було організовано як багатоцентрове рандомізоване контрольоване відповідно до класичних канонів доказової медицини. У реалізації проекту взяли участь понад 5 тис. хворих із вперше виявленим ЦД 2 типу у 23 центрах Великої Британії. Середня тривалість періоду спостереження за пацієнтами становила 10 років. Основна ідея UKPDS полягала у вивченні впливу рівня глюкози крові, артеріального тиску (АТ) й основних методів їхньої корекції на розвиток ускладнень захворювання. 3 867 хворих були розділені методом випадкової вибірки на дві групи. До першої групи (1 138 осіб) увійшли хворі з традиційною тактикою лікування (дієтотерапією), основною метою якої була підтримка рівня глікемії натще не вище 5,0 ммоль/л, досягнення нормальних показників маси тіла, відсутність клінічних ознак гіперглікемії. При виявленні високої гіперглікемії хворого переводили на медикаментозну терапію. Пацієнтам другої групи (2 729 осіб) проводили інтенсивне лікування із призначенням препаратів сульфанілсечовини (1 573 особи) або інсуліну (1 156 осіб). У цій групі основною метою лікування була підтримка глікемії не вище 6 ммоль/л, відсутність симптомів гіперглікемії. Якщо не вдавалося втримати глікемію в заданих межах, то призначали комбіновану терапію препаратами сульфанілсечовини й інсуліном.

У ході дослідження з контролю глікемії в рамках UKPDS було зроблено науково обґрунтований висновок: тактика інтенсивного контролю рівня глюкози крові, результатом якої стало зниження HbA_{1c} у середньому на 0,9%, при тривалості спостереження до 10 років призводила до зниження ризику розвитку:

- будь-якого ускладнення або смерті, пов'язаних із ЦД, на 12% (p = 0,029);
- мікроангіопатій – на 25% (p = 0,0099);
- інфаркту міокарда – на 16% (p = 0,052);
- ретинопатії протягом 12 років – на 21% (p = 0,015);
- альбумінурії протягом 12 років – на 33% (p = 0,000054).

У цьому дослідженні не вивчалися показники рівня глюкози після навантаження. Крім того, ліки, які використовувалися для інтенсивної терапії ЦД, похідні сульфанілсечовини, інсулін тривалої дії, метформін, здебільшого впливають на рівень глюкози плазми натще, а не на постпрандіальну глікемію. Нещодавно встановлено, що рівень постпрандіальної глікемії (глюкозу крові визначали через 1 годину після сніданку) мав більше значення на розвиток ССП і смертності, ніж глюкоза крові натще.

Поліпшення контролю за постпрандіальною глікемією дозволяє знизити ризик виникнення ССП і смертності (клас IIb, рівень доказовості С).

Порушення вуглеводного обміну мають особливий ризик для виникнення ССП і смертності у жінок (клас IIb, рівень доказовості В).

В осіб з ЦД і ПТГ підвищений ризик розвитку інсульту (клас I, рівень доказовості А); у разі інсульту для діагностики нерозпізнаної гіперглікемії слід робити визначення постпрандіальної глюкози (клас I, рівень доказовості В).

У рекомендаціях встановлено перелік осіб з підвищеним ризиком розвитку ССП або ЦД.

Особливе значення відводиться метаболічному синдрому (МС) – одній з найскладніших медико-соціальних проблем сучасності. Широке розповсюдження синдрому, 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 цього синдрому та здійснення широкомасштабних профілактичних і лікувальних заходів.

Метаболічний синдром – це симптомокомплекс поєднаних між собою патологічних станів (інсулінорезистентності, ожиріння, порушення вуглеводного і ліпідного обміну, артеріальної гіпертензії). Синдром не вважається окремим діагнозом або нозологічною формою, але має важливе значення для прогнозу та терапії основного захворювання. У 1966 р. J. Camus вперше звернув увагу на часте поєднання цукрового діабету, гіпертригліцеридемії і подагри. У 1988 р. професор Стенфордського університету (США) G. Reaven сформулював концепцію метаболічного синдрому.

Цей симптомокомплекс описаний у літературі під різними термінами («метаболічний синдром Х», «синдром інсулінорезистентності», «синдром Нового світу», «смертельний квартет»). Основним об'єднуючим чинником метаболічних порушень є резистентність до інсуліну. Ознакою зниження чутливості до інсуліну (розвитку резистентності до нього) вважають компенсаторну гіперінсулінемію, тому остання часто використовується як маркер резистентності до інсуліну в клінічних та епідеміологічних дослідженнях. R. De Fronzo порівняв цей стан з айсбергом: на його поверхні лежать клінічні прояви – ЦД, ІХС, артеріальна гіпертензія (АГ), ожиріння, які зазвичай і потрапляють у поле зору лікарів, а в основі – комплекс метаболічних розладів, зумовлених інсулінорезистентністю – станом, що передує розвиткові хвороби.

Для запобігання розвитку ЦД, ІХС, АГ, ожиріння необхідні раннє виявлення компонентів метаболічного синдрому і проведення заходів щодо їхньої корекції. Оскільки діагностика резистентності до інсуліну шляхом гіперглікемічного гіперінсулінемічного клемптесту складна, вартісна, доступна лише окремим великим лікувальним закладам і науковим центрам і не може бути використаною при масових обстеженнях, виникає питання про можливість виявлення ранніх проявів інсулінорезистентності за досить простими клінічними ознаками. До цих ознак належать: визначення індексу маси тіла (ІМТ), АТ, рівня глюкози в крові та показників ліпідного обміну.

На сьогодні метаболічному синдрому відводиться провідна роль у патогенезі розвитку ІХС, смертність від якої залишається найвищою в розвинутих країнах світу. Існують різні думки щодо того, чи вважати інсулінорезистентність безпосередньою причиною розвитку атеросклерозу, чи цей зв'язок опосередкований через складні механізми порушень вуглеводного і жирового обміну. Однак очевидно, що складові метаболічного синдрому є загальновизнаними факторами ризику ІХС і за відсутності своєчасного втручання практично завжди призводять до розвитку атеросклерозу. Іншим крайнім виявом метаболічного синдрому є розвиток ЦД 2 типу. Резистентність периферичних тканин до дії інсуліну вважають центральною ланкою патогенезу ЦД 2 типу, ПТГ і однією з патогенетичних характеристик ожиріння, яке розглядають як зв'язок між інсулінорезистентністю та діабетом.

Інсулінорезистентність, як патофізіологічна основа зазначених метаболічних порушень, відіграє провідну роль у патогенезі трьох поширених неінфекційних захворювань: ЦД 2 типу, ІХС та АГ. Актуальність проблеми зумовлена не лише широким розповсюдженням цих захворювань, але й швидким розвитком ускладнень, які призводять до інвалідності та смертності. В результаті популяційних досліджень, проведених у країнах Європи та США, встановлено, що майже 10% дорослого населення мало прояви цього симптомокомплексу. За даними австралійських дослідників, частота метаболічного синдрому сягала 30% у популяції. На думку G. Reaven, у 25% осіб середнього віку відмічається інсулінорезистентність, і, як її наслідок, – метаболічний синдром.

Метаболічний синдром поєднує групу обмінних і клінічних порушень:

- інсулінорезистентність;
- гіперінсулінемію;
- абдомінальне ожиріння;
- порушення толерантності до глюкози/ЦД 2 типу;
- артеріальну гіпертензію;
- дисліпідемію;
- порушення гемостазу;
- гіперурікемію;
- мікроальбумінурію.

Незважаючи на той факт, що кожен з проявів метаболічного синдрому добре відомий, цілісного сприйняття, а отже і настороженості щодо синдрому у лікарів широкої практики до цього часу немає. Можливо, це пов'язано з тим, що не завжди спостерігається одночасна клінічна маніфестація всіх компонентів метаболічного синдрому, звідси певні труднощі в діагностиці і здійсненні профілактичних заходів.

Таким чином, автори рекомендацій констатують: **наявність метаболічного синдрому сприяє високому ризику розвитку ССП порівняно із загальною популяцією (клас II, рівень доказовості B).**

Упродовж останніх десятиліть здійснювалася оцінка значення окремих факторів ризику для нефатальних або фатальних серцево-судинних подій в осіб без ССП в анамнезі. Ще перше подібне дослідження в 1967 р. охоплювало головні чинники ризику, відомі на той час: стать, вік, систолічний АТ, загальний холестерин, куріння і ЦД. Нещодавно до цього переліку додано холестерин ЛПВЩ. **Існують методи визначення оцінки ступеня ризику розвитку ССП як в осіб з ЦД, так і без нього (клас I, рівень доказовості A).**

Терапевтична тактика повинна грунтуватися на розумінні того, що ЦД – головний чинник ризику розвитку ССП, а підтримання належного контролю рівня глюкози в крові (стану компенсації) є найважливішим фактором, який знижує ризик розвитку ускладнень діабету. Варто пам'ятати, що згідно з даними епідеміологічних досліджень, будь-яке зниження гіперглікемії має позитивне значення. Критерії компенсації ЦД 2 типу орієнтують лікаря на досягнення оптимального контролю обміну речовин, що є основою для зниження ризику розвитку ускладнень. Додатковою умовою є припинення паління. Одним із основних завдань лікування ЦД 2 типу є підтримання $HbA_{1c} < 7\%$. Тільки при інтенсивній терапії, скерованій на забезпечення відповідного рівня метаболічного контролю, можливе зниження ризику розвитку ускладнень діабету. Однак досягнення цього результату на практиці в багатьох пацієнтів може бути досить складним і тривалим процесом. На підставі даних, отриманих у результаті UKPDS, були запропоновані контрольні параметри для лікування ЦД 2 типу, які грунтуються на ступені ризику розвитку ускладнень залежно від показників глікемії, ліпідів, АТ (табл. 5).

Таблиця 5. Контрольні параметри лікування хворих на цукровий діабет 2 типу (European Diabetes Policy Group, 1998-1999)

Контроль глюкози		Низький ризик	Макросудинний ризик	Мікросудинний ризик
HbA_{1c} (%) – при нормі до 6,0		< 6,5	> 6,5	> 7,5
Глюкоза венозної плазми натще/перед їжею (ммоль/л)		< 6,0	> 6,0	> 7,0
Самоконтроль глюкози крові (ммоль/л)	Натще/перед їжею	< 5,5	> 5,5	> 6,0
	Після їжі (пік)	< 7,5	> 7,5	> 9,0
Контроль ліпідів		Низький ризик	Ризик	Високий ризик
Загальний холестерин (ммоль/л)		< 4,8	4,8-6,0	> 6,0
Холестерин ЛПНЩ (ммоль/л)		< 3,0	3,0-4,0	> 4,0
Холестерин ЛПВЩ (ммоль/л)		> 1,2	1,0-1,2	< 1,0
Тригліцериди (ммоль/л)		< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
Контроль АТ (мм рт. ст.)		Низький ризик		

Рекомендації ESC і EASD підкреслюють, що оцінка встановлених факторів ризику має бути складовою частиною надання необхідної медичної допомоги (клас II, рівень доказовості А). Хворим без ЦД в анамнезі, але із встановленою ССП, слід здійснювати ОГТТ (клас I, рівень доказовості В).

Враховуючи важливість дотримання дієти при ЦД 2 типу, не слід забувати про значення їжі для людини і труднощі дієтичних обмежень. Лікар має знайти розумний компроміс у подачі хворому інформації щодо харчування, оскільки надто жорсткі або відірвані від життя неконкретні рекомендації («потрібно обмежити калораж до 1000 ккал» або «підраховуйте вуглеводи») можуть призвести до повної відмови хворого від дотримання дієти через нерозуміння або негативізм. Основною причиною порушення вуглеводного обміну при ЦД 2 типу є надмірна маса тіла. У численних дослідженнях вже давно доведено, що у більшості хворих зниження маси тіла дозволяє досягнути стійкої компенсації вуглеводного обміну, зменшити інсулінорезистентність, а також отримати позитивний ефект щодо супутніх артеріальної гіпертензії та дисліпідемії. Причому іноді навіть дуже помірне зменшення ваги може дати хороший ефект. Досягнути її зменшення можна лише шляхом обмеження калорійності раціону. Фізичне навантаження при ЦД 2 типу відіграє зазвичай допоміжну роль і особливо важливе для тривалої підтримки отриманого ефекту. Питання про те, чому віддати перевагу: поступовому зменшенню маси тіла на основі гіпокалорійного (1500-1800 ккал/добу) змішаного харчування (з фізіологічним співвідношенням основних нутрієнтів: 50% від загальної калорійності повинні становити вуглеводи, 35% – жири, 15% – білки) чи інтенсивному, що досягається за короткий період дотримання дієти дуже низької калорійності (400-800 ккал/добу), вирішується на користь першого підходу. Він є більш фізіологічним, може являти собою фактично модифікацію харчування, до якого звик хворий, а також сприяє одночасному застосуванню будь-якої цукрознижувальної терапії, якщо вона необхідна.

На запитання про те, скільки ж саме калорій на день потрібно споживати хворому з метою досягнення оптимального зниження маси тіла, відповісти не так просто. Відповідь, по суті, повинна звучати так: необхідно значно обмежити власний індивідуальний раціон кожного пацієнта, на якому виник і підтримується надлишок маси тіла. Рекомендації, які відсилають хворого до таблиць необхідного споживання калорій, далекі від життя і не враховують індивідуальних особливостей. Крім того, як показує досвід, точний підрахунок калорійності їжі самим хворим практично неможливий. Людина харчується змішаною їжею, а таблиці калорійності містять інформацію лише про продукти в чистому вигляді, що призводить до грубих помилок при спробах підрахунку калорійності реального харчування. Не існує якогось «середнього борщу» чи «ідеальної котлети»: залежно від рецептури, традицій приготування відмінності в їхній калорійності можуть бути величезними. До того ж зважування кожного шматочка, постійне порівняння з таблицями калорійності позбавляє процес харчування тієї гедонічної цінності, про яку йшла мова вище.

За останні роки в лікуванні ЦД відбулися докорінні зміни, які позначилися на принципах дієтотерапії цього захворювання. Дієтотерапія залишається не лише основою лікування будь-якої форми ЦД, але й повинна бути максимально прийнятною для конкретного хворого. Такий перегляд пов'язаний із впровадженням системи навчання хворих на ЦД, що дозволяє їм усвідомити вимоги, які ставить перед ними хвороба, і поліпшити взаємовідносини лікаря та пацієнта. У результаті обрані лікарем і хворим дієтичні режими стають для пацієнта більш прийнятними, і дієтотерапія, особливо в амбулаторних умовах, перестає бути фікцією.

Зазвичай при вперше виявленому ЦД 2 типу метаболічні порушення виражені помірно, і тому першим лікувальним заходом у таких хворих є призначення відповідної дієти. Лише у разі її неефективності доцільно призначати таблетовані цукрознижувальні середники, що дозволяє уникнути їх безпідставного призначення, оскільки стимулюється гіперінсулінемія, до якої схильні хворі на ЦД 2 типу. Остання, в свою чергу, сприяє розвитку макроангіопатії і, як наслідок, підвищує частоту виникнення інфаркту міокарда чи інсульту в цієї категорії хворих.

У рекомендаціях ESC і EASD зазначається: особи з високим ризиком розвитку ЦД 2 типу повинні змінити свій спосіб життя, що сприятиме не лише профілактиці ЦД, але й ССП (клас I, рівень доказовості А).

На сьогодні в лікуванні ЦД 2 типу використовують препарати з групи розіглітазону, що знижують резистентність до інсуліну і зберігають функцію β-клітин, забезпечуючи таким чином кращий і більш тривалий контроль за рівнем глюкози. Завдяки своєму механізму дії ці засоби володіють потенціалом сповільнювати прогресування ЦД 2 типу, тобто впливати патогенетично на причини діабету, а не просто знижує рівень глюкози.

Рекомендації вказують, що в осіб з ПТГ виникненню ЦД можна запобігти шляхом призначення певних медикаментів, наприклад, метформіну, акарбози, розіглітазону (клас I, рівень доказовості А).

І, звичайно, надзвичайно вагоме значення має вплив фізичної активності на ризик смертності від ССП у осіб із ЦД. **Тому хворі на ЦД повинні дотримуватися певного фізичного режиму з метою зменшення ризику ССП (клас I, рівень доказовості А).**

Продовження читайте у наступному номері.

Влияние сахароснижающих препаратов на прогрессирование атеросклероза

На научной сессии Американской ассоциации сердца (Чикаго, ноябрь 2006 г.) было доложено о последних результатах 18-месячного исследования по изучению двух сахароснижающих препаратов (пиоглитазона и глимепирида) на прогрессирование атеросклероза у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

CHICAGO (Carotid Intima-Media THICkness in Atherosclerosis Using PioGlitazOne) – трехфазное многоцентровое двойное слепое рандомизированное двухвариантное исследование по изучению эффективности пиоглитазона и глимепирида. В нем принимали участие 462 пациента с СД 2 типа в возрасте 45-85 лет. Пациентам в ходе исследования допускалось дополнительное использование инсулина или метформина для контроля гликемии.

Пиоглитазон – препарат класса тиазолидиндионов, который повышает чувствительность тканей к инсулину, способствует снижению гипергликемии. Глимепирид – представитель класса сульфонилмочевины – повышает выработку инсулина. В исследовании одним пациентам выборочно назначали три дозы пиоглитазона, другим – три дозы глимепирида, через 18 месяцев регистрировали изменения толщины интима-медии сонных артерий (ТИМ), которые использовали в качестве показателя окклюзии артерий атеросклеротическими бляшками.

На протяжении всего периода лечения в группе пациентов, которые принимали глимепирид, показатель толщины интима-медии сонных артерий увеличивался, на фоне приема пиоглитазона этого не отмечалось. При этом зафиксированные уровни гликемии, артериального давления и холестерола практически соответствовали стандартам рекомендаций Американской ассоциации диабета и Американской ассоциации сердца. Это означает, что применение пиоглитазона представляет новые возможности в борьбе с заболеваниями сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД.

Поскольку структура пиоглитазона имеет много общего со структурой троглитазона, обладающим гепатотоксичностью, при приеме последнего рекомендуется проводить контроль печеночных ферментов; при назначении препаратов группы тиазолидонов может наблюдаться задержка жидкости в организме. В ходе исследования один пациент, принимающий пиоглитазон, был госпитализирован по поводу сердечной недостаточности, признаки которой исчезли после отмены препарата.

«Мы научились уменьшать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом с помощью контроля артериального давления и липидоснижающих препаратов, но это далеко не все, многое еще предстоит понять», – считает руководитель исследования, заведующий кафедрой эндокринологии, диабета и метаболизма Иллинойского университета T. Mazzone (Чикаго, США).

http://scientificsessions.americanheart.org

Руководство по диагностике и лечению гипертензии Американской ассоциации клинических эндокринологов

Сахарный диабет и артериальная гипертензия

Сахарный диабет (СД) 2 типа и артериальная гипертензия (АГ) – распространенные заболевания, они часто сочетаются друг с другом вне зависимости от популяционного состава населения. К примеру, 46 из 49 млн взрослых американцев, имеющих инсулинорезистентность, страдают артериальной гипертензией, у 25% пациентов с СД 1 типа – повышенное артериальное давление (АД). С учетом высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД и АГ терапия должна быть оптимальной и влиять на оба заболевания.

Роль изменения образа жизни в лечении АГ

В 30-65% случаев диагностированной АГ прослеживается связь с ожирением [20], только снижение массы тела в ряде случаев позволяет устранить АГ. Именно на этот факт ориентировано изменение образа жизни. Понятие «изменение образа жизни с целью снижения АД» включает в себя: ограничение потребления соли, спиртных напитков, адекватное количество калия и увеличение физической нагрузки. Уменьшение числа калорий, ионов натрия (соли) и алкоголя в сочетании с увеличением физической активности на 50% снижает 5-летнюю заболеваемость АГ [21, 22]. Изменение образа жизни уменьшает потребность в антигипертензивных препаратах, снижая тем самым стоимость лечения и риск возникновения побочных эффектов. По мнению JNC, WHO и Международной ассоциации артериальной гипертензии, изменение образа жизни является одним из основных компонентов лечения АГ [12, 20].

Снижение массы тела

Приблизительно 64% граждан США страдают от избыточного веса или ожирения. Обычно чрезмерную массу тела и ожирение определяют по индексу массы тела, который превышает 25 кг/м^2 и ≥ 30 кг/м^2 соответственно [23]. Ожирение увеличивает риск развития АГ в 2-6 раз [24-28]. При увеличении веса на 10 кг по сравнению с идеальной массой тела систолическое давление возрастает на 2-3 мм рт. ст., диастолическое – на 1-3 мм рт. ст. Потеря в весе способствует снижению и систолического, и диастолического давления [21, 29-31]. Даже при умеренном похудении пациента с ожирением и гипертонией (на 4,5 кг) значительно снижается уровень АД [32]. Контроль массы тела эффективен в качестве первичной профилактики АГ, сочетание диеты и физических упражнений – для снижения веса и АД [25, 29-31, 33].

Факторы питания

Ионы натрия (соль). Результаты клинических, эпидемиологических и экспериментальных исследований показывают, что чрезмерное потребление соли (ионов натрия) может приводить к развитию артериальной гипертензии [34, 35].

Контроль за потреблением соли – метод первичной профилактики возрастной АГ [35, 36]. В исследовании INSALT, в котором принимали участие мужчины и женщины из 52 городов 32 стран, установлено, что при ежедневном снижении потребления соли на 100 ммоль (2,3 г) систолическое давление снижается на 3,7 мм рт. ст., диастолическое – на 2 мм рт. ст. [35, 36].

Результаты исследования DASH [37] подтверждают, что употребление малых доз соли на 1-й стадии АГ снижает уровни АД, в особенности у представителей афро-американской расы. Ежедневное уменьшение потребления соли на 30-40% приводит к снижению АД у людей пожилого возраста. В других исследованиях показано, что ограничение потребления соли является вспомогательным элементом фармакотерапии у больных с АГ. При ограничении соли снижается уровень смертности, ассоциированной с АГ. Ежедневное ограничение соли на 100 ммоль на протяжении первых 55 лет жизни может в дальнейшем на 16% снизить риск развития острого коронарного синдрома, на 23% – смертность от инсульта и на 13% – вероятность развития других заболеваний [38-42].

Для пациентов с гипертонией или повышенным АД ежедневная доза соли составляет до 3 г и меньше. Врачи должны рекомендовать пациентам отдавать предпочтение продуктам с низким содержанием соли, при приготовлении и приеме пищи использовать ее минимальное количество [36, 37].

Калий. Клинические исследования однозначно показали, что адекватное потребление калия играет важную роль в снижении АД, а недостаточное – может способствовать развитию АГ [44-49]. Согласно анализу данных рандомизированных исследований употребление хлорида калия по 60-100 ммоль/день снижает систолическое давление на 4,4 мм рт. ст., диастолическое – на 2,5 мм рт. ст. [49]. Чрезмерное употребление калия может вызвать инсульт независимо от его действия на АД. Ежедневная доза калия для людей с нормальной почечной функцией составляет 3,5 г, желательно получать ее из свежих фруктов и овощей [48, 50, 51].

Другие макро- и микроэлементы. Данные исследований показывают, что ни микро- (кальций, магний и цинк), ни макроэлементы (липиды, жировые кислоты, углеводы, фибрин и белок) не являются основными и независимыми определяющими факторами риска гипертонической болезни: кратковременные изменения в расходе этих элементов незначительно влияют на уровень АД [20, 30, 52]. При ежедневном употреблении фруктов, овощей, продуктов с низким содержанием жира его уровень снижается [53, 54].

Алкоголь. Лица, ежедневно употребляющие алкоголь, более склонны к повышению АД, чем те, которые употребляют его редко. В одном из исследований было установлено, что у людей, которые ежедневно употребляли алкоголь, систолическое и диастолическое давление было

выше на 6 и 4,7 мм рт. ст. соответственно, чем у лиц, которые принимали алкоголь один раз в неделю [36]. Употребление двух порций алкоголя и более ежедневно (около 30 мл) увеличивает систолическое давление на 1 мм рт. ст., и данный эффект не зависит от таких факторов, как ожирение, курение, физическая активность, возраст и пол [55]. Чрезмерное употребление алкоголя может вызывать резистентность при лечении АГ [56, 57]. При ограничении употребления алкоголя АД значительно изменяется независимо от массы тела [55, 58-60]. Некоторые авторы считают полезными малые дозы алкоголя в качестве профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [61], однако эта гипотеза требует подтверждения в рандомизированных исследованиях. Здоровым взрослым лицам следует ограничить ежедневное употребление алкоголя до двух порций (720 мл пива, 300 мл вина или 90 мл крепких напитков), за неделю мужчина не должен употреблять более 14 алкогольных порций, женщина – 9 [59, 62].

Уровень активности

Если сравнить людей, ведущих активный и малоподвижный образ жизни, то у последних риск развития АГ выше на 20-50%. Физическая активность способствует снижению систолического и диастолического АД как у лиц с гипертензией, так и с нормальным давлением вне зависимости от массы тела [62-64, 67]. Физически активные люди менее склонны к повышению давления с возрастом [68-71]. Следует рекомендовать всем пациентам регулярные адекватные интенсивные физические нагрузки по 30 минут ежедневно с целью профилактики или контроля АГ [12, 32, 73].

Психосоциальные факторы и стресс

Хотя психический стресс может привести к резкому повышению АД, эта реакция недолговременна [20]. Последние данные не дают повода рассматривать лечение стресса как часть профилактических и терапевтических мер при артериальной гипертензии [32, 74].

Курение

Курение не вызывает АГ, оно является фактором риска при развитии сердечно-сосудистых заболеваний, часто связано с режимом питания и физической нагрузкой. Во время исследований с участием 14 820 пациентов из 52 стран выяснилось, что у курящих риск развития инфаркта миокарда в 2 раза выше, чем у тех, кто не курит [75]. Интересно, что за последний год приблизительно 2-15% больных, принимавших участие в исследованиях, бросили курить по рекомендации лечащих врачей [76-78].

Эффективность советов

Советы врача по ограничению употребления соли, алкоголя, снижению веса и увеличению физической активности способствуют созданию мотивации у пациентов для соблюдения этих мер и профилактики развития АГ [30, 31, 40, 79]. Познавательная поведенческая терапия (биологическая обратная связь, релаксация и медитация) лучше, чем отсутствие какого-либо лечения, но не эффективнее, чем плацебо или самоконтроль [80].

Антигипертензивная терапия у больных сахарным диабетом и/или инсулинорезистентностью

Подходы к лечению АГ при СД

Симпатическая нервная система и ренин-ангиотензин-альдостероновая система – две физиологические системы, наиболее страдающие от неблагоприятных эффектов АГ у пациентов с СД [89].

Ангиотензин II вызывает сосудосуживающий эффект, воздействуя непосредственно на рецептор ангиотензина II 1 типа (АТ1) и косвенно высвобождая эндотелин и норэпинефрин. Стимуляция рецептора АТ1 повышает оксидантный стресс и количество супероксидных анионов путем активации никотинамид аденин динуклеотид фосфата или приведенной формы никотинамид аденин динуклеотид фосфатоксидазы. Этот процесс также снижает биокумулирование оксида азота, образуя при этом пероксинитриты. Стимуляция рецептора ангиотензина II вызывает воспаление в результате активации выделения провоспалительных молекул, таких как хемотаксический белок моноцита I и молекулы адгезии сосудистых клеток, кроме того, многих разнообразных цитокинов, включая ФНОα и интерлейкин-6. В дальнейшем ангиотензин II изменяет сосуды посредством стимуляции миграции гладкомышечных клеток, гипертрофии и репликации, увеличения выделения фактора роста и синтеза матричных гликопротеинов и металлопротеиназ. Ангиотензин II также обладает протромботическим действием, он стимулирует ингибитор-1 активатора плазминогена и активизирует агрегацию и адгезию тромбоцитов [90].

Диабетическая вегетативная нейропатия связана с увеличивающимся симпатическим тонусом [91], который повышает уровень свободных жирных кислот. Использование миокардом свободных жирных кислот приводит к разрыву окислительного фосфорилирования, ингибированию АТФ, повышенному потреблению миокардом кислорода, в дальнейшем – к ишемии миокарда [92]. Повышенный симпатический тонус вызывает снижение сердечной функции и способствует развитию сердечных аритмий, увеличивающих риск сердечной смерти [93]. Инсулинорезистентность связана с повышенной активностью симпатической нервной системы [94]. Так как главную роль в патогенезе артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом играют симпатическая нервная и ренин-ангиотензин-альдостероновая системы, назначение препаратов, которые влияют на продукцию ангиотензина II или связывание рецепторов ангиотензина II (ингибиторы АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина), или препаратов, блокирующих синтез гормонов или нейротрансмиттеров и стимулирующих симпатическую нервную систему (блокаторы β-адренорецепторов), имеет огромные преимущества.

Рекомендованные терапевтические препараты

Основываясь на положительных результатах испытания JNC7 и рандомизированных исследований, одними из наиболее важных препаратов при лечении АГ у пациентов с сахарным диабетом считаются диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы β-адренорецепторов и блокаторы кальциевых каналов [12].

Диуретики. При применении тиазидных диуретиков сердечно-сосудистая смертность снижается на 33% [95].

Таблица 1. Рекомендации AACE по изменению образа жизни, основанные на доказательствах

Рекомендации	Уровень доказательности *	Класс **
Потеря массы тела (у пациентов с избыточным весом)	1	A
Ограничение употребления соли (2,3-3 г/сут)	1	A
Прием калия > 3,5 г/сут	1	A
Ограничение употребления алкоголя < 30 мл/сут	2-3	B
Упражнения > 30 мин в день	3-4	C

Примечания: * см. табл. 3, ** см. табл. 4.

Таблица 2. Рекомендации AACE по лечению АГ при СД, основанные на доказательствах

Рекомендации	Уровень доказательности *	Класс **
Желаемый уровень АД < 130/80 мм рт. ст.	2	A
Желаемый уровень АД при острой протеинурии < 120/75 мм рт. ст.	1	A
Ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина как препараты первой или второй линии терапии	1	A
Тиазидные диуретики как препараты первой или второй линии терапии (в низкой дозе с адекватным замещением калия)	1	A
Блокаторы β-адренорецепторов (желательно препараты, которые блокируют α- и β-адренорецепторы)	1	A
Блокаторы кальциевых каналов (желательно недегидропиридиновые) как препараты второй, третьей, четвертой линии терапии	1	A

Примечания: * см. табл. 3, ** см. табл. 4.

Диуретики, по итогам программы по систолической гипертензии [96, 97], уменьшают вероятность развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД, снижая абсолютный риск в два раза, в том числе и у людей пожилого возраста без сахарного диабета. В большом исследовании по профилактике развития АГ и сердечных приступов, снижению уровня липидов на основе применения диуретиков [98] принимали участие 42 418 пациентов с артериальной гипертензией, 36% из которых имели диабет. Все пациенты были рандомизированы в зависимости от режимов лечения, основанных на хлорталидоне, амлодипине и лизиноприле. После первого года лечения АД снизилось с 146/84 до 137/79 мм рт. ст. при приеме хлорталидона, до 138/79 мм рт. ст. – амлодипина и до 140/80 мм рт. ст. – лизиноприла; после пяти лет лечения уровень АД снизился до 134/75 мм рт. ст. при приеме хлорталидона, до 135/75 мм рт. ст. – амлодипина и до 136/75 мм рт. ст. – лизиноприла. У группы пациентов, принимающих хлорталидон, уровень систолического давления был намного ниже. Суммарный коэффициент событий (внезапная коронарная смерть или нефатальный инфаркт) при первом отчете был одинаков во всех группах. Показатели общей смертности, развития острого коронарного синдрома, сердечно-сосудистой заболеваемости, инсульта среди диабетиков, которые принимали хлорталидон, и тех, которым назначали амлодипин, существенно не отличались. В группе пациентов, принимающих хлорталидон, уровень развития сердечной недостаточности был на 42% ниже.

При сравнении уровней общей смертности, развития острого коронарного синдрома и инсультов большой разницы в эффективности лечения хлорталидоном и лизиноприлом не отмечалось. При лечении лизиноприлом риск развития сердечно-сосудистых заболеваний повысился на 8%, сердечной недостаточности – на 22%. Сообщений о более низком уровне АД при лечении хлорталидоном не поступало. При интерпретации результатов исследования отмечалось, что пациенты с гипертензией нуждаются в двух препаратах или более для контролирования АД; исключение диуретиков из постоянного использования как препаратов второй и третьей линии после ингибиторов АПФ даст понять антигипертензивные преимущества приема лизиноприла. Неблагоприятные гликемические последствия хлорталидона не были необычными в этом исследовании. Анализы уровня глюкозы в крови показали, что при приеме хлорталидона диабет развился у 11,6% пациентов, лизиноприла – у 8,1% ($p < 0,001$) [98].

Ингибиторы АПФ. В нескольких исследованиях показаны преимущества лечения ингибиторами АПФ АГ у больных диабетом. Окончательные результаты исследования Captopril Prevetion Project [99] с участием 11 тыс. пациентов, у которых диастолическое АД составляло > 100 мм рт. ст., показали, что использование ингибиторов АПФ (каптоприла) и лечение блокаторами β-адренорецепторов и диуретиками одинаково эффективны для предотвращения фатальных и нефатальных инфарктов миокарда, инсультов и смерти в результате сердечно-сосудистых заболеваний. Среди 572 пациентов с сахарным диабетом при использовании ингибиторов АПФ число развития инфаркта миокарда, тотальных сердечно-сосудистых заболеваний и случаев смерти было меньше, чем при традиционном лечении. При проведении рандомизированного исследования FACET, в котором сравнивали влияние фозиноприла и амлодипина на сердечно-сосудистую заболеваемость, сердечно-сосудистые события зарегистрированы у 14 из 189 пациентов с сахарным диабетом и АГ, которые лечились ингибиторами АПФ, по сравнению с 27 из 191, получавшими амлодипин.

Еще в одном исследовании, не связанном с АГ, в котором оценивали сердечный выброс (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [101], описаны преимущества использования ингибиторов АПФ у больных с СД. Среди 5 720 участников исследования без СД он развился у 3,6% в основной группе на фоне лечения рамиприлом, у 5,4% – в группе плацебо ($p < 0,001$). У 44% пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, снизились потребность в сахароснижающей терапии, на 25% – начальный показатель развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти. Среди больных, которые принимали ингибиторы АПФ, были ниже уровни общей смертности на 24%, сердечно-сосудистой смертности – на 37%, случаи развития инсульта – на 33% по сравнению с больными, которые получали плацебо [102].

В исследовании Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) [103] у больных диабетом за 5 лет зарегистрировано 5 случаев фатального и нефатального инфаркта миокарда при приеме эналаприла по сравнению с 25 случаями инфаркта миокарда при приеме блокаторов кальциевых каналов (низолдипина) среди 225 пациентов. Такое значительное снижение риска при приеме ингибиторов АПФ по сравнению с назначением блокаторов кальциевых каналов было обнаружено в подгруппах с умеренным и интенсивным контролем АГ. Оба препарата сохраняли уровень клубочковой фильтрации, хотя уровень альбуминурии снизился только при лечении эналаприлом.

Исследование, в котором сравнивали действие блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов АПФ и блокаторов β-адренорецепторов, проводилось в Швеции с участием лиц пожилого возраста с вторичной АГ [104]. Риск развития инфаркта миокарда был на 49% ниже у больных, которые лечились ингибиторами АПФ, по сравнению с теми, кто принимали блокаторы кальциевых каналов, хотя уровень АД был одинаков [103].

Блокаторы рецепторов ангиотензина. В исследовании Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension study [105] лозартан снижал сердечно-сосудистую смертность на 13% по сравнению с атенололом среди 9 193 пациентов с эссенциальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка. По сравнению с блокаторами β-адренорецепторов среди 1 195 пациентов с диабетом при использовании блокаторов рецепторов ангиотензина смертность от сердечно-сосудистых заболеваний снизилась на 37% [106].

При исследовании действия блокатора рецепторов ангиотензина II лозартана [107] отмечалось улучшение функции почек у 1 513 больных с СД 2 типа и нефропатией. В течение 3-4 лет развитие терминальной стадии хронической почечной недостаточности снизилось на 27% на фоне приема блокаторов рецепторов ангиотензина по сравнению с плацебо. В обоих случаях лечение проводили вместе с обычной антигипертензивной терапией, включавшей блокаторы кальциевых каналов, диуретики, блокаторы α- и β-адренорецепторов и препараты центрального действия. Блокаторы рецепторов ангиотензина также продемонстрировали эффективность при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, они снижали уровень первичной госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 32% по сравнению с плацебо.

Действие ирбесартана при диабетической нефропатии оценивали в исследовании Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, в котором принимали участие 1 715 пациентов с АГ и нефропатией, вызванной СД 2 типа [108]. Изучали протеинурию (более 900 мг/сут) и содержание креатинина в сыворотке крови у женщин (1,0-3,0 мг/дл) и у мужчин (1,2-3,0 мг/дл). На фоне приема ирбесартана вероятность двукратного увеличения концентрации креатинина в сыворотке крови была ниже по сравнению с плацебо на 33 на 37% по сравнению с амлодипином.

Блокаторы кальциевых каналов. В исследование Systolic Hypertension in Europe Trial [109] были включены 4 695 пациентов с систолической АГ, включая 492 с СД, которые получали нитрендипин и плацебо. После двух лет наблюдений в подгруппе пациентов с СД, которым назначали нитрендипин, уровень систолического давления был ниже на 8,6 мм рт. ст., а диастолического – на 3,9 мм рт. ст. по сравнению с плацебо. Также у пациентов, принимавших блокаторы кальциевых каналов, показатели общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а также частота других сердечно-сосудистых событий более выражено снижались среди пациентов с СД, чем без него. Пятилетнее исследование дилтиазема показало, что уровень сердечно-сосудистых заболеваний среди больных, которые принимали дилтиазем, сходен с уровнем среди больных, получавших диуретики в комбинации с блокаторами β-адренорецепторов [110].

Следует отметить, что в некоторых исследованиях, таких как ABCD [103], Swedish Trial in Old Patients With Hypertension-2 [104] и FASET [100], показано, что эффективность применения дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов может быть ниже, чем при использовании ингибиторов АПФ. Данные других авторов свидетельствуют, что блокаторы кальциевых каналов, скорее всего, не являются оптимальными препаратами для лечения пациентов с диабетом. Во многоцентровом исследовании (Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study) [111] при применении исрадипина в дозе от 2,5 до 5 мг, стенокардия проявлялась у 2,5% пациентов, тогда как при назначении гидрохлортиазида в дозе от 12,5 до 25 мг – у 0,7% пациентов. Более того, при назначении блокаторов кальциевых каналов сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта, застойной сердечной недостаточности, стенокардии и внезапной смерти) зарегистрировано больше, чем при использовании диуретиков, которые повышали уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), несмотря на то, что пациенты с СД не были включены в это исследование.

Блокаторы β-адренорецепторов. По данным исследования UKPDS [39], была обследована подгруппа пациентов с гипертензией, которым назначали β-блокаторы или ингибитор АПФ (каптоприл) в качестве начальной терапии [112]. Частота таких событий, как фатальный инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, стенокардия, инсульт и ретинопатия, связанных с длительно протекающим диабетом, была одинакова во всех группах интенсивного лечения. У 35% пациентов, которым был назначен атенолол, и у 22% из группы каптоприла исходное антигипертензивное лечение было отменено из-за появления хромоты, бронхоспазмов и нарушений эрекции, которые часто проявляются при использовании β-блокаторов. Более того, среднее значение HbA_{1c} составило 7,7% у пациентов группы атенолола против 7% группы каптоприла в течение последующих четырех лет, несмотря на то, что более 25% пациентов группы атенолола получали препараты для снижения уровня глюкозы в крови. Избыточный вес в группе атенолола составил в среднем 3,5 кг, в группе каптоприла – 2,6 кг.

Длительный подъем норепинефрина может провоцировать различные патологические эффекты, опосредованные через α_1-, β_1-, β_2-адренорецепторы. Это может быть связано с тем, что различные β-блокаторы имеют разные фармакологические свойства. Так, метопролол и атенолол первично действуют на β_1-рецептор, пропранолол является антагонистом как для β_1-, так и β_2-рецепторов, карведилол действует на α_1-, β_1- и β_2-рецепторы. Нужно отметить, что метопролол, атенолол и частично пропранолол снижают чувствительность к инсулину, тогда как карведилол повышает ее [113]. Кроме того, метопролол, атенолол и пропранолол увеличивают уровень триглицеридов и снижают уровень липопротеидов высокой плотности, а карведилол проявляет противоположное действие [114]. В исследовании при участии пациентов с СД 2 типа и АГ при назначении атенолола и карведилола отмечалось уменьшение гипертрофии левого желудочка, однако уровни триглицеридов, глюкозы плазмы натощак, HbA_{1c} и инсулина уменьшались при использовании карведилола, но увеличились на фоне приема атенолола [115]. При проведении пятимесячного рандомизированного контролируемого исследования, в котором сравнивали эффективность карведилола и метапролола у 1 235 пациентов с СД 2 типа и АГ, отмечено незначительное увеличение HbA_{1c} при применении метапролола. В исследовании также определяли изменение чувствительности к инсулину при использовании вышеупомянутого препарата, было установлено, что при приеме карведилола прогрессирование микроальбуминурии наблюдается реже, чем при использовании метапролола [116].

Комбинированная терапия. У пациентов с диабетом и почечной недостаточностью для достижения оптимального контроля АГ требуются три препарата и более [117], поэтому рекомендуется, чтобы лечение начиналось с назначения комбинации двух препаратов и более, а систолическое давление превышало нормальное на 20 мм рт. ст., диастолическое – на 10 мм рт. ст. [120]. Возможно, блокаторы кальциевых каналов играют важную роль в лечении именно в комбинации с другими препаратами. В исследовании по оптимальному лечению гипертензии [118] при приеме блокатора кальциевых каналов (фелодипина) наблюдалось снижение числа большинства сердечно-сосудистых событий, многие пациенты при этом получали блокаторы β-адренорецепторов, ингибиторы АПФ, диуретики. Во время исследования FACET [100] самая низкая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний наблюдалась при назначении амлодипина и фосиноприла. Блокаторы кальциевых каналов обеспечивали защиту почек с помощью снижения системного давления и почечной гипертрофии,

активности метаболизма и мезанхиального роста, а также уменьшения кальциноза почек. Во время некоторых исследований авторы предполагали, что преимущества блокаторов кальциевых каналов сходны с таковыми ингибиторов АПФ при назначении пациентам с почечной недостаточностью [119, 120]. В настоящее время продолжаются исследования для того, чтобы найти оптимальную комбинацию препаратов для пациентов с АГ и СД. Есть надежда, что исследования помогут уточнить преимущества диуретиков, блокаторов β-адренорецепторов, блокаторов кальциевых каналов, блокаторов и рецепторов ангиотензина и других препаратов в комбинации с ингибиторами АПФ.

Таблица 3. Критерии для определения уровней доказательности, используемых AACE

Уровень доказательности	Описание
1	Хорошо контролируемое генерализированное рандомизированное исследование Адекватное по силе Хорошо контролируемое мультицентровое исследование Крупный метаанализ с качественным нормированием Доказательства типа «все или ничего»
2	Рандомизированное контролируемое исследование с ограниченным количеством информации Хорошо руководимое проспективное когортное исследование Хорошо руководимый метаанализ когортных исследований
3	Методологично некорректные рандомизированные клинические исследования Наблюдения Доклады о случаях или серия докладов Противоречивые сведения с предположением поддержать рекомендацией
4	Консенсус экспертов Мнение эксперта, основанное на опыте Теоретические заключения Недоказанные притязания

Таблица 4. Критерии для определения классов рекомендаций, используемых AACE

Класс рекомендаций	Описание
A	Однородные результаты разнообразных хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований с достаточной статистической мощностью Однородные результаты разнообразных хорошо спланированных когортных контролируемых исследований с достаточной статистической мощностью ≥ 1 публикации уровня доказательности 1, которые демонстрируют преимущества >> риск
B	Результаты хотя бы одного большого хорошо спланированного клинического исследования, когортного или случай-контроль аналитического исследования, или метаанализа Публикации, несоответствующие уровню доказательности 1; ≥ 1 публикации уровня доказательности 2, демонстрирующие преимущества >> риск
C	Результаты, основанные на клиническом опыте, описания, мнение экспертного консенсуса Публикации, несоответствующие уровню доказательности 1 или 2; ≥ 1 публикации уровня доказательности 3, демонстрирующих преимущества >> риск Нет убедительного риска и убедительных преимуществ результатов
D	Ненормированное Публикации, несоответствующие уровню доказательности 1, 2 или 3, демонстрирующие преимущества >> риск Публикации уровня доказательности 1, 2 или 3, демонстрирующих риск >> преимущества

Блокаторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР) являются препаратами первой линии при лечении пациентов с сочетанными СД и АГ. Это связано с их положительным влиянием на функцию почек и изменением чувствительности к инсулину (класс рекомендаций А). Диуретики также эффективны при лечении АГ как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, в случае избыточного потребления пациентами ионов натрия (соли) или замедленного выведения ионов натрия. Тиазидные диуретики могут негативно влиять на контроль гликемии у больных с диабетом, а у пациентов с инсулинорезистентностью способны увеличивать вероятность развития сахарного диабета, поэтому, хотя диуретики и эффективны при АГ, при сочетании СД и гипертензии, они должны использоваться в более низких дозах вместе с калийсберегающими препаратами или средствами, способными возместить недостаток калия (класс рекомендаций А).

Блокаторы β-адренорецепторов усугубляют течение сахарного диабета 2 типа. Эта особенность вместе с другими побочными эффектами делает их менее привлекательными при лечении АГ и СД как 1, так и 2 типа (класс рекомендаций А). Блокаторы β-адренорецепторов доказали свою эффективность при лечении ишемической болезни сердца (ИБС) и застойной кардиомиопатии, которые встречаются чаще у людей с диабетом, чем у других пациентов. При использовании новых блокаторов β-адренорецепторов третьего поколения (небиволол) или препаратов, блокирующих как α-, так и β-адренорецепторы (карведилол), можно избежать неблагоприятных эффектов блокаторов β-адренорецепторов (сужение периферических сосудов и повышение инсулинорезистентности) (класс рекомендаций А). Эти препараты вызывают вазодилатацию и повышают чувствительность к инсулину.

Использование блокаторов кальциевых каналов имеет как положительные, так и отрицательные моменты у пациентов с сахарным диабетом. Недегидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем и верапамил) эффективнее снижают микроальбуминурию по сравнению с ингибиторами АПФ, дегидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов повышают ее, что приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистых и хронических почечных заболеваний. Блокаторы кальциевых каналов не рекомендуется использовать в качестве препаратов первой линии или в монотерапии у пациентов с СД, но в комбинации с ингибиторами АПФ, блокаторами β-адренорецепторов и диуретиками они эффективны и безопасны (класс рекомендаций А).

Таким образом, комбинированная терапия направлена на стабилизацию АД у пациентов с сахарным диабетом. В седьмом докладе Объединенного национального комитета по предотвращению, определению, оценке и лечению высокого кровяного давления (JNC) установлены допустимые границы АД у больных с диабетом: систолическое – 130 мм рт. ст., диастолическое – 80 мм рт. ст. Американская ассоциация клинических эндокринологов выступает за более агрессивный подход в лечении АГ у пациентов с СД. Уровень АД 120/75 мм рт. ст. эффективно снижает прогрессирование заболеваний почек и других сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, особенно при наличии стабильной протеинурии (> 1 г/сут) (класс рекомендаций А). В связи с тем, что у больных с СД в 2 раза выше риск развития почечных заболеваний и в 3 раза – сердечно-сосудистых по сравнению с пациентами без сахарного диабета, Американская ассоциация клинических эндокринологов рекомендует проводить агрессивное раннее лечение АГ. Кроме изменения образа жизни, больным с СД рекомендуется назначать ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина вместе с низкими дозами диуретиков, блокаторов кальциевых каналов и блокаторов β-адренорецепторов третьего поколения (класс рекомендаций А).

Полный текст рекомендаций, включая список литературы, представлен на сайте www.aace.com

Endocrine practice. — 2006. — Vol. 12, № 2. — P. 193

МІКАРДИС®–
надійне зниження артеріального тиску протягом доби[1–3]

- ▲ Знижує артеріальний тиск тоді, як інші препарати втрачають свою ефективність[1-3,4]
- ▲ Забезпечує органопротекторну дію[1-3]
- ▲ МікардисПлюс®: додатковий ефект для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і осіб похилого віку[4]

МІКАРДИС®
ТЕЛМІСАРТАН

МІКАРДИСПЛЮС®
ТЕЛМІСАРТАН + ГІДРОХЛОРТІАЗИД

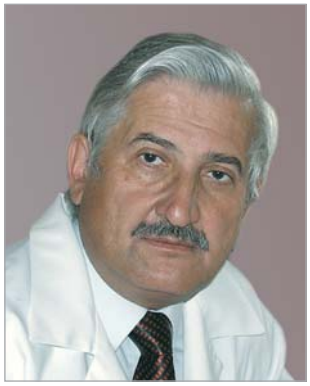
Література: 1. White WB, et al. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure. Amer J Hypertens. 2004;17:347-353 **2.** Smith DHG, et al. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-toresponse studies. Blood Press Monit. 2003;8:111-117 **3.** Lacourciere, et al. A comparison of the efficacies and duration of action of the angiotensin II receptor blocker telmisartan and amlodipine. Blood Press Monit. 1998;3:295-302 **4.** Data on file, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

Boehringer Ingelheim

Реєстраційні посвідчення: Мікардис® № UA/2681/01/01 від 22.02.05, МікардисПлюс® № UA/0465/01/02 від 19.01.04.

Представництво Берінгер Інгельхайм в Україні: 04080, Київ, вул. Юрківська 28; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

Мікардис/007/006



А.И. Фролов, к.м.н., Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско», г. Киев

Диагностика и лечение фибрилляции предсердий

Продолжение. Начало в «Практичній ангіології» № 4 (05), 2006.

Поддержание синусового ритма. Фармакотерапия для профилактики рецидива фибрилляции предсердий

Цели лечения

Назначение антиаритмической терапии необходимо для поддержания синусового ритма у пациентов с пароксизмальной формой ФП, у которых приступы купируются самостоятельно, и персистирующей/постоянной формой ФП, которым для восстановления синусового ритма необходимо фармаэлектрическая или фармакологическая кардиоверсия. Любая форма ФП – это хроническое заболевание, а значит, всегда возможен рецидив, поэтому большинству пациентов с ФП назначают профилактическое лечение антиаритмическими препаратами для поддержания синусового ритма (рисунок).

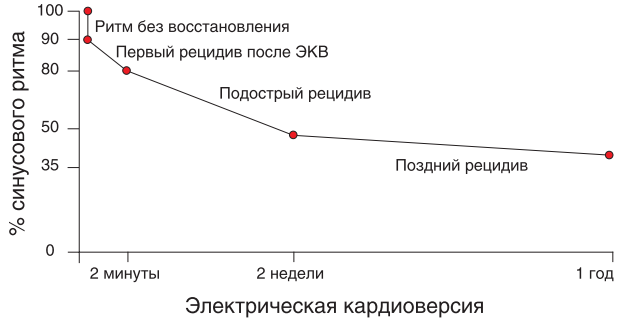


Рисунок. Гипотетическая схема неэффективности электрической кардиоверсии

Цели поддерживающей терапии – подавление симптоматики, иногда профилактика кардиомиопатии, вызванной тахикардией. Поддержание синусового ритма не способствует профилактике тромбоэмболии, сердечной недостаточности или смерти. В связи с тем, что факторы, предрасполагающие к рецидивированию ФП (пожилой возраст, сердечная недостаточность в анамнезе, гипертензия, увеличение левого предсердия и дисфункция левого желудочка), также являются факторами риска тромбоэмболии, при коррекции ритма риск развития инсульта не снижается. Фармакологическое поддержание синусового ритма может уменьшить смертность у больных сердечной недостаточностью (СН), однако в одном из наблюдений было показано, что стратегия серийной (последовательной) кардиоверсии при постоянной ФП не предотвращает развития осложнений. Фармакотерапия показана пациентам с выраженными симптомами, связанными с пароксизмами ФП или рецидивами приступов после кардиоверсии, которые переносят антиаритмические препараты.

Рекомендации Американского колледжа кардиологов, Американской кардиологической ассоциации и Европейского кардиологического общества по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий (2006) основаны на классификации антиаритмических препаратов по Vaughan Williams, в которую также включены препараты, появившиеся в клинике после ее опубликования.

Конечные точки исследований антиаритмических препаратов

За последние десятилетия изучены разнообразные препараты для поддержания синусового ритма у больных с ФП, однако количество качественных исследований было ограничено, конечные точки в них были разные. В исследованиях пароксизмальной формы это: процент пациентов без рецидива за период наблюдения, время до первого рецидива, количество рецидивов за определенный интервал времени или сочетание этих параметров. Оценка влияния аритмии на качество жизни у больных с поддерживающим лечением ФП не проводилась.

В исследованиях больных с постоянной формой ФП полезной конечной точкой может быть процент пациентов с синусовым ритмом в конце периода наблюдения. В большинство исследований были включены больные с постоянной формой ФП, которым проводили электрическую кардиоверсию для восстановления синусового ритма, а профилактику антиаритмическими препаратами начинали до или после кардиоверсии. Среднее время до первого рецидива при приеме препарата или плацебо не различалось в связи с тем, что дифференциация по группам проводилась у большинства больных в первые недели после кардиоверсии. В связи с тенденцией рецидивирующей ФП к персистированию ни промежуток между рецидивами, ни количество приступов за определенный период времени не являются подходящими конечными точками, если не используется стратегия серийной (последовательной) кардиоверсии.

С учетом этого подходящие конечные точки для оценки эффективности лечения пароксизмальной и постоянной форм ФП имеют мало общего. Это усложняет оценку стратегий лечения, направленных на поддержание синусового ритма у пациентов как с пароксизмальной, так и постоянной формами ФП. Редицив ФП не означает неудачу в лечении. В некоторых исследованиях пациенты с рецидивами ФП часто продолжали лечение препаратом, скорее всего, потому, что приступы ФП были реже, короче и лучше ими переносились. Снижение тяжести аритмии для некоторых пациентов может быть

терапевтическим успехом, в то время как для других даже один рецидив – совершенно непереносим. При оценке времени до рецидива пароксизма ФП или количества пациентов с синусовым ритмом после кардиоверсии с постоянной формой ФП нередко упускаются из виду потенциально ценные стратегии лечения. Длительность периода наблюдения в разных исследованиях была различной и обычно недостаточной для того, чтобы экстраполировать на годы терапии.

Существуют и другие недостатки исследований. Органическое заболевание сердца или внесердечное заболевание можно выявить у 80% больных с постоянной формой ФП, однако они не всегда описываются достаточно подробно. Также не всегда ясно, когда у больного был первый приступ ФП, недостаточно описывается и частота предыдущих приступов, и подробности электрической кардиоверсии в прошлом. Об эффективности лечения ФП и трепетания предсердий по отдельности вообще не сообщается. В контролируемые исследования антиаритмических препаратов редко включают пациентов из групп высокого риска (больных с риском развития лекарственной СН, проаритмии или нарушений проводимости).

Предикторы рецидива ФП после восстановления синусового ритма

У большинства больных с ФП, кроме пациентов с послеоперационной ФП, рано или поздно происходит рецидив. Среди факторов риска частого рецидивирования пароксизмов ФП (более одного приступа в месяц) – женский пол и органическое заболевание сердца. В исследовании пациентов с персистирующей ФП частота 4-летнего периода без аритмии у больных после одноразрядной электрической кардиоверсии, не получавших профилактической терапии, составляла менее 10%. Среди предикторов рецидивов в этом интервале времени были гипертензия, возраст старше 55 лет и длительность ФП более трех месяцев. Даже серийная кардиоверсия и профилактическое лечение приводили к отсутствию рецидивов лишь у 30% больных. При таком подходе среди предикторов рецидива можно выделить: возраст старше 70 лет, длительность ФП более трех месяцев и наличие СН. Другие факторы риска рецидивирования ФП: увеличение размеров предсердий и ревматизм, причем некоторые из вышеуказанных факторов взаимосвязаны (например, длительность ФП и размер предсердий).

Общий подход к антиаритмической терапии

До приема любого антиаритмического препарата следует обратить особое внимание на лечение сердечно-сосудистых и других заболеваний, способствующих развитию ФП. Большинство из них связаны с ИБС, заболеваниями клапанов сердца, гипертензией и СН. Больному необходимо избегать приема алкоголя, кофе и других возможных провоцирующих факторов. Профилактический прием препаратов после первого приступа ФП обычно не показан. Не следует применять антиаритмические препараты у больных с редкими и хорошо переносимыми пароксизмами ФП, так же как и изменять режим терапии. У больных с приступом ФП β-блокаторы могут быть эффективны только после физических усилий, однако один конкретный фактор редко является единственным пусковым фактором всех приступов аритмии. У большинства пациентов синусовый ритм не сохраняется без антиаритмической терапии. Выбор препарата основывается, прежде всего, на его безопасности для больного и зависит от наличия органического заболевания сердца, а также количества и характера предыдущих приступов ФП (табл. 5).

Таблица 5. Дозы лекарственных средств, применяемые для поддержания синусового ритма у пациентов с ФП [1]

Лекарственное средство	Суточная доза	Возможные побочные эффекты
Амиодарон*	100-400 мг	Светочувствительность, легочная токсичность, полинейропатия, расстройства со стороны ЖКТ, брадикардия, *torsades de pointes* (редко), гепатотоксичность, дисфункция щитовидной железы, осложнения со стороны органа зрения
Дизопирамид	400-750 мг	*Torsades de pointes*, сердечная недостаточность, глаукома, задержка мочи, сухость во рту
Дофетилид**	500-1000 мкг	*Torsades de pointes*
Пропафенон	450-900 мг	Желудочковая тахикардия, сердечная недостаточность, усиление АВ-проводимости (трансформация в трепетание предсердий)
Соталол**	160-320 мг	*Torsades de pointes,* сердечная недостаточность, брадикардия, обострение хронической обструктивной или бронхоспастической болезни легких
Флекаинид	200-300 мг	Желудочковая тахикардия, сердечная недостаточность, усиление АВ-проводимости (трансформация в трепетание предсердий)

Примечания. Препараты приведены в алфавитном порядке, их дозы определены консенсусом на основании результатов опубликованных исследований:
* нагрузочная доза 600 мг/день обычно в течение месяца, 1000 мг/день – в течение недели;
** дозу следует корригировать с учетом функции почек и изменения интервала QT в начале антиаритмической терапии в стационаре.

У больных с изолированной ФП лечение, как правило, начинают с β-блокатора, особенно эффективны флекаинид, пропафенон и соталол. Амиодарон и дофетилид рекомендованы в качестве альтернативной терапии. Хинидин, прокаинамид и дизопирамид, кроме случаев неэффективности амиодарона или противопоказаний к нему, применять не рекомендуется. У больных с вагусной формой ФП возможно проведение длительной терапии дизопирамидом (с учетом его антихолинергической активности). В этой ситуации флекаинид и амиодарон – препараты второй и третьей линий соответственно, пропафенон не следует применять в связи с тем, что его слабая внутренняя бета-блокирующая активность может ухудшать течение вагусной пароксизмальной ФП. У больных с катехоламинчувствительной формой ФП β-блокаторы – препараты первой линии, затем следуют соталол и амиодарон; у больных с катехоламинчувствительной изолированной ФП амиодарон не является препаратом первой линии.

При неэффективности монотерапии можно применять комбинированную терапию: β-блокатор, соталол или амиодарон плюс препарат группы IC. В самом начале терапии проаритмогенные свойства может приобретать безопасный препарат при обострении у пациента ИБС или СН или при приеме другого препарата, который в сочетании с предыдущим может стать проаритмогенным.

[1] Таблицы 1-4 смотрите в журнале «Практична ангіологія» № 4 (05), 2006.

Пациента следует предупредить о важности таких симптомов, как обморок, стенокардия или одышка, а также о нежелательности приема препаратов, удлиняющих интервал QT. При приеме препаратов группы IC удлинение комплекса QRS не должно превышать 150% от исходного (до начала лечения). Пробы с физической нагрузкой могут помочь выявить такое удлинение, поскольку оно проявляется лишь при высокой частоте сердечных сокращений (ЧСС). При назначении препаратов групп IA или III (возможно, кроме амиодарона) корректированный интервал QT при синусовом ритме должен оставаться менее 520 мс. Большое значение имеет наблюдение за возможными побочными эффектами терапии, поэтому следует периодически проверять уровни калия, магния в плазме крови, показатели функции почек, поскольку почечная недостаточность приводит к накоплению препарата и создает условия для развития проаритмии. У некоторых пациентов может появиться необходимость в проведении серии неинвазивных исследований для повторной оценки функции левого желудочка (ЛЖ), особенно при развитии клиники СН во время лечения ФП.

Выбор антиаритмических препаратов при различных заболеваниях сердца

Сердечная недостаточность

Пациенты с застойной СН особенно склонны к развитию желудочковых аритмий на фоне приема антиаритмических препаратов, что связано с дисфункцией миокарда, повышением его электрической нестабильности и электролитными нарушениями. В рандомизированных исследованиях показана безопасность амиодарона и дофетилида (по отдельности) у больных с СН, поэтому препараты рекомендованы для поддержания синусового ритма.

Больным с дисфункцией ЛЖ и ФП необходимо назначать β-блокаторы и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и/или антагонисты рецепторов ангиотензина II. Эти препараты помогают контролировать частоту желудочковых сокращений, улучшают функцию желудочков и увеличивают выживаемость больных.

Ишемическая болезнь сердца

У больных с ИБС в стабильном состоянии препаратами первой линии могут быть β-блокаторы, но польза от их применения подтверждена лишь в двух исследованиях, и данные об их эффективности для поддержания синусового ритма у пациентов с хронической ФП после кардиоверсии неубедительны. Соталол обладает выраженными бета-блокирующими свойствами, поэтому может быть препаратом выбора у больных при сочетании ФП и ИБС. Кроме того, он вызывает меньшее количество побочных эффектов при длительном приеме, чем амиодарон, который увеличивает риск развития брадиаритмий, требующих имплантации постоянных водителей ритма у пожилых пациентов, перенесших инфаркт миокарда, но может быть предпочтительнее соталола при СН. Флекаинид и пропафенон в подобных ситуациях не рекомендованы. Хинидин, прокаинамид и дизопирамид являются препаратами третьей линии у больных с ИБС. Согласно данным исследования DIAMOND-MI, дофетилид является, скорее, препаратом второй, чем третьей линии, однако в это исследование были включены несколько больных после ИМ, у которых польза от приема препарата уравновешивала риск развития проаритмии. Перевесит ли польза этого препарата возможный риск при ИБС без ИМ или СН сегодня неясно, для дальнейшего использования дофетилида как препарата второй линии у этих пациентов необходимо провести большее количество клинических наблюдений.

Гипертоническое сердце

Гипертензия – наиболее распространенный потенциально изменяемый независимый фактор риска развития ФП и ее осложнений, включая тромбоэмболические. Контролирование артериального давления может стать благоприятной стратегией для предупреждения ФП. У пациентов с гипертрофией ЛЖ нередко наблюдается повышенный риск развития тахикардии типа «пируэт», связанной с ранней желудочковой постдеполяризацией. При этом более предпочтительны препараты IC класса и амиодарон, чем препараты IA и III классов в качестве препаратов первой линии; при отсутствии ишемии и гипертрофии левого желудочка – пропафенон и флекаинид. Возникновение аритмии при назначении одного препарата не является предиктором возникновения проаритмии при применении других антиаритмиков, и больные с ГЛЖ, у которых возникла тахикардия *torsades de pointes* при лечении препаратами III класса, хорошо переносят препараты IC класса. Амиодарон увеличивает интервал QT, но имеет очень низкую проаритмогенную желудочковую активность; его экстракардиальная токсичность относит его ко второй линии лечения, но он становится препаратом первой линии при наличии выраженной ГЛЖ.

При неэффективности или противопоказаниях к назначению амиодарона или соталола в качестве альтернативных препаратов используют дизопирамид, хинидин или прокаинамид.

Бета-блокаторы могут быть препаратами первой линии у больных с ИМ, СН и гипертензией. По сравнению с больными только ФП у больных с ФП на фоне гипертензии более благоприятно поддержание синусового ритма после кардиоверсии или при персистирующей ФП при лечении β-блокаторами. На основании ретроспективного анализа 4,5-летнего наблюдения 8 млн больных установлено, что препараты, моделирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), уменьшают структурные изменения сердца, а лечение ингибиторами АПФ приводит к более низкой частоте возникновения ФП по сравнению с лечением блокаторами кальциевых каналов у больных гипертензией. Установлено, что у больных с повышенным риском кардиоваскулярных осложнений терапия ингибитором АПФ рамиприлом или антагонистом ангиотензиновых рецепторов лозартаном уменьшает риск развития инсультов. Подобные благоприятные эффекты сообщались и при лечении больных ФП периндоприлом для предупреждения повторных инсультов. Новые пароксизмы ФП и инсульты значительно реже возникают при лечении лозартаном по сравнению с атенололом у больных гипертонической

болезнью и документированной эхокардиографией ГЛЖ, несмотря на одинаковый уровень снижения артериального давления. Лозартан также более благоприятно влияет у большинства больных с ФП, как и с синусовым ритмом, на формирование конечных точек (кардиоваскулярную смертность, инсульты и ИМ). Благоприятные воздействия β-блокаторов и препаратов, модулирующих РААС, в меньшей степени осуществляются при снижении артериального давления.

Нефармакологические методы лечения ФП

Ограниченная эффективность и риск развития проаритмии при лечении антиаритмическими препаратами диктуют необходимость развития широкого спектра нефармакологических методов лечения ФП.

Хирургическая абляция

Исследования, проведенные с 1980 года, выявили критические элементы, необходимые для развития хирургического лечения ФП. Хирургические подходы основаны на гипотезе, что re-entry является основным механизмом возникновения и поддержания ФП. На основании исследований ФП, проведенных на животных и человеческих моделях, J. Cox разработал хирургическую методику под названием «операция лабиринт», при которой излечиваются от ФП более 95% выбранных пациентов. Причины эффективности этой операции до сих пор точно не установлены, однако предполагается, что создание барьеров на пути проведения импульса в пределах левого и правого предсердий (ЛП и ПП) ограничивает площадь миокарда, способную проводить волны повторного входа возбуждения, и таким образом предотвращается развитие ФП. Надрезы вокруг легочных вен могут предупреждать начало ФП путем изоляции потенциально аритмогенных фокусов в области легочных вен от остальной части предсердий или изоляции областей предсердий с самым коротким рефрактерным периодом. Модификации операции «лабиринт Кокса» включают надрезы вокруг легочных вен в пределах ЛП, радикальные надрезы в обоих предсердиях, соединяющие кольца митрального и трехстворчатого клапанов.

Хирургические операции по поводу ФП успешно комбинируют с хирургической коррекцией при большом количестве органических заболеваний сердца. У пациентов с выраженными симптомами ФП, которым требуются операции на открытом сердце по поводу врожденных заболеваний, болезней клапанов или атеросклероза венечных артерий, следует рассматривать возможность одновременного проведения операции «лабиринт» для лечения ФП или трепетания предсердий, хотя подобная операция имеет дополнительный риск. Частота смертности при изолированной операции «лабиринт» составляет менее 1%, но больше — при комбинации нескольких оперативных вмешательств. Осложнения операции «лабиринт» общие для срединной стернотомии и сердечно-легочного шунтирования: кратковременная задержка жидкости (в связи со снижением выработки предсердного натрийуретического пептида), временное уменьшение транспортной функции предсердий и ранние послеоперационные предсердные тахиаритмии. Помимо этого, при прекращении кровоснабжения синусового узла может развиться его дисфункция, требующая имплантации постоянного искусственного водителя ритма. Эхокардиографические данные свидетельствуют о том, что транспортная функция ЛП и ПП в послеоперационном периоде восстанавливается у более 90% пациентов.

Катетерная абляция

После успеха хирургических методов лечения ФП были разработаны несколько методик катетерной абляции. Методики абляции, проводящейся лишь в ПП, малоэффективны, линейная абляция ЛП более успешно подавляет ФП. Существуют данные о том, что у некоторых пациентов с ФП, устойчивой к медикаментозному лечению, данная экспериментальная методика эффективна в 70-80% случаев. Общепринято мнение, что аритмогенные фокусы с быстрой деполяризацией, вызывающие пароксизмальную тахикардию, часто располагаются в области легочных вен. Были разработаны методики абляции, направленные на эту зону или имеющие целью электрическую изоляцию легочных вен от ЛП. Частое расположение аритмогенных фокусов обнаружено в верхней полой вене, обоих предсердиях и коронарном синусе. Абляция этих фокусов приводит к исчезновению или уменьшению частоты рецидивов пароксизмальной формы аритмии у более 60% пациентов, однако риск рецидива ФП после фокусной абляции достаточно высок – 30-50% в течение первого года и даже выше при вовлечении более одной легочной вены, поэтому многим пациентам требуется продолжение антиаритмической терапии после абляции. При этом возможны осложнения: тромбоэмболии, стеноз легочных вен, выпот в полость перикарда, тампонада сердца и паралич диафрагмального нерва. Вышеуказанные методики свидетельствуют о многообещающих результатах, но в клинике они пока не нашли широкого применения.

Трепетание предсердий может развиться не только как отдельная разновидность аритмии, но и при приеме антиаритмических препаратов, особенно IC класса. Катетерная абляция более эффективна, чем медикаментозная терапия, при лечении трепетания предсердий и в качестве терапии первой линии снижает частоту рецидивов с 93 до 5%. Кроме того, риск развития ФП после катетерной абляции по поводу трепетания предсердий ниже, чем этот риск на фоне антиаритмической терапии (29 против 60% в течение первого года соответственно).

Имплантация искусственного водителя ритма

В нескольких исследованиях изучалась роль предсердного искусственного водителя ритма (ИВР) только из правого предсердия, из одного участка предсердий и более для профилактики рецидива пароксизмальной ФП. У больных со стандартными показаниями к имплантации ИВР риск развития ФП ниже при использовании предсердного водителя ритма по сравнению с желудочковым. Несмотря на этот факт, в крупных контролируемых исследованиях польза предсердного водителя ритма при лечении пароксизмальной ФП у больных без обычных показаний к имплантации ИВР не была доказана. Имеются предположения, что частота ФП может быть ниже при искусственной стимуляции двух

участков предсердий, чем одного. Результаты рандомизированного исследования стимуляции обоих предсердий для профилактики рецидивов ФП (SYNBIAPACE) не содержали сообщений о выраженной пользе, а более крупное похожее исследование еще не завершено. Хотя искусственная стимуляция предсердий связана со снижением риска развития ФП и инсульта по сравнению со стимуляцией желудочков у пациентов, которым необходима имплантация ИВР по поводу брадиаритмий, использование ИВР в качестве основного средства профилактики рецидивов ФП не оценивалось.

Внутренние предсердные дефибрилляторы

В течение последних десяти лет растет интерес к внутренней кардиоверсии при ФП. В одной из первых работ по этому вопросу на модели овец показано, что синхронизированный электрический разряд между верхней частью правого предсердия и коронарным синусом приводит к купированию ФП. Клиническое исследование низкоэнергетического трансвенозного предсердного кардиовертера-дефибриллятора, использовавшего 3/3 мс двухфазный волнообразный разряд, синхронизированный с зубцом R, показало, что внутренняя кардиоверсия – безопасная процедура, хотя для восстановления ритма у больных с хронической ФП необходимо большое количество энергии (в среднем – 3,5 Дж). В дальнейших исследованиях предпринимались попытки обнаружить такие волны разрядов, которые снизили бы энергетические потребности для кардиоверсии, чтобы не прибегать к общему наркозу при проведении процедуры.

У 290 пациентов с ФП оценивали имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, способный к восприятию активности как предсердий, так и желудочков, а также к проведению дефибрилляции. У каждого пациента предшествующая антиаритмическая терапия четырьмя препаратами была неэффективна, средняя фракция выброса ЛЖ была более 50%. В итоге, по поводу 614 приступов ФП было проведено 1 497 разрядов, в среднем по 2,4 разряда на приступ, частота восстановления синусового ритма составила 93%. Также было выявлено, что при быстрой кардиоверсии при развитии спонтанных приступов интервалы между последующими приступами удлиняются.

Другое устройство с восприятием активности двух камер сердца, способное проводить кардиоверсию и стимуляцию ритма с максимальной мощностью (27 Дж), может производить кардиоверсию/дефибрилляцию как предсердий, так и желудочков. Этот прибор весом 93 г разработан для лечения предсердных и желудочковых аритмий с наличием режима стимуляции низкоэнергетическими разрядами. Разрабатываются и другие методики купирования ФП путем искусственной стимуляции, однако их эффективность может быть ограничена фибрилляцией и трепетанием предсердий. В связи с тем, что эти устройства фиксируют количество приступов ФП, они являются очень точным показателем контроля ФП.

Важным ограничением этой процедуры, не связанным с безопасностью или эффективностью, является тот факт, что энергия разряда выше 1 Дж вызывает неприятные ощущения у большинства пациентов, а средний порог кардиоверсии в ранних исследованиях составлял приблизительно 3 Дж. Электрический разряд такой амплитуды без анестезии в необходимых условиях больные не в состоянии переносить, что делает широкое использование этого устройства неприемлемым. Кроме того, в некоторых системах не используется стимуляция предсердий для поддержания синусового ритма после кардиоверсии. В настоящее время потенциальные кандидаты для лечения предсердными кардиовертерами-дефибрилляторами – больные с редкими приступами плохо переносимой ФП.

Новые стратегии нефармакологического лечения ФП

Отсутствие какого-либо одного препарата или методики, которые безопасно и эффективно излечивают больных от ФП, породило большое количество нефармакологических подходов. У каждой из методик есть свои ограничения, однако они могут приводить к клиническому улучшению большинства больных в будущем. У некоторых больных нефармакологические методы терапии способствуют появлению эффекта от ранее неэффективной фармакотерапии. Возможно, некоторым пациентам требуется сочетание различных подходов для эффективного лечения ФП. Например, электронный ИВР может быть полезным дополнением к антиаритмической терапии у больных с дисфункцией синусового узла для приема эффективного препарата, который без искусственной стимуляции вызывает неприемлемую брадикардию.

Продолжение читайте в следующем номере.
Полный текст рекомендаций ACC/AHA/ECC 2006 Guidelines for Management of Patients With Atrial Fibrillation представлен на сайте www.escardio.org

ПРАНОЛОЛ

ПРОПРАНОЛОЛ, РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 0,1% 5 мл №10

- **БЫСТРОЕ НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ**
- **УДОБНЫЙ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ**
- **КОНТРОЛИРУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ**
- **ДОСТУПНЫЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ**

Р.С. МЗ Украины: № UA/2637/01/01 от 25.01.2005

ЕДИНСТВЕННЫЙ ИНЪЕКЦИОННЫЙ ПРОПРАНОЛОЛ В УКРАИНЕ

Большие инвестиции в здоровье нации

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА
Дарница

Методические рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии

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

Продолжение. Начало в «Практичній ангіології» 2006, № 4 (05).

Инвазивные технологии для оценки состояния коронарного русла

Коронароангиография

Коронарную артериографию обычно используют в качестве диагностического теста с целью уточнения последующих лечебных подходов. С помощью неинвазивных тестов оценивают степень вероятности обструктивной коронарной болезни и путем соответствующей стратификации риска применяют для определения потребности в коронароангиографии. Однако, по данным неинвазивных технологий, нельзя окончательно определить потребность в последующей реваскуляризации.

Следует учитывать возможность возникновения определенных трудностей в проведении ангиографии при наличии сопутствующей патологии или возможность получения неубедительных результатов. После реанимационных мероприятий по поводу остановки сердца либо лечения жизненно опасных желудочковых аритмий ангиографическое определение наличия коронарной болезни особенно важно для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. Коронарная ангиография занимает фундаментальную позицию в исследованиях пациентов со стабильной стенокардией, дает достоверную информацию о наличии или отсутствии коронарного стеноза, выборе медикаментозного либо реваскуляризационного подходов к лечению, прогнозе жизни больного. Этот метод достаточно безопасен, частота возникновения серьезных осложнений диагностической катетеризации – 1-2%, общая частота смерти, инфаркта миокарда или инсульта – 0,1-0,2%.

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) позволяет получить ультразвуковое изображение коронарной артерии путем введения ультразвукового катетера в просвет сосуда, точно определить диаметр артерии, эксцентричность поражения и ремоделирование сосуда по концепции Glagov, а также подсчитать количество атером и отложений кальция в стенке сосуда. С помощью этой методики можно детализировать оценку повреждения сосуда, место для последующего стентирования, необходимость применения иных методик реваскуляризации.

Рекомендации для проведения коронарной ангиографии с целью постановки диагноза стабильной стенокардии

Класс I

(1) Тяжелая стабильная стенокардия (класс III или выше по классификации Канадского кардиоваскулярного общества) с высокой вероятностью заболевания, в том числе при недостаточной эффективности медикаментозного лечения (уровень доказательности B).

(2) Успешная реанимация после остановки сердца (уровень доказательности B).

(3) Пациенты с тяжелыми желудочковыми аритмиями (уровень доказательности C).

(4) Пациенты, которым проведена реваскуляризация (стентирование, аортокоронарное шунтирование), с последующим быстрым возобновлением умеренной или тяжелой стенокардии (уровень доказательности C).

Класс IIa

(1) Больные с умеренным и высоким риском ИБС, имеющие неубедительный диагноз после неинвазивных тестов или сомнительные результаты различных неинвазивных методов исследования (уровень доказательности C).

(2) Пациенты с высоким риском рестеноза после стентирования, если оно проводилось в прогностически важной области (уровень доказательности C).

Стратификация риска

Долгосрочный прогноз стабильной стенокардии достаточно сложен, выбор лечения основывается на рассмотрении всех возможностей лечебных подходов: от простого симптоматического контроля ангинозного статуса до стратегий, способных влиять на прогноз больного. При обсуждении стратификации риска последний первично рассматривают как риск развития кардиоваскулярной смерти или инфаркта миокарда, или комбинированной конечной точки.

Десятилетний прогноз кардиоваскулярной смертности > 5% (> 0,5% за год) считается высоким для первичной профилактики. Его нельзя напрямую переносить на риск установленной ИБС, то есть применять для вторичной профилактики. В соответствии с данными рекомендациями риск для установленной ИБС может быть расценен как высокий при смертности за год > 2%, умеренный – 1-2%, низкий – < 1%. Вся иерархия стратификации риска может быть представлена следующим образом:

- в соответствии с клиническими проявлениями;
- согласно результатам стресс-тестов;
- в соответствии с вентрикулярной функцией;
- в зависимости от состояния коронарного русла.

Рекомендации для рутинного использования исследований для оценки стабильной стенокардии в соответствии с уровнями доказательности в отношении диагноза и прогноза представлены в таблице 5, алгоритм проведения оценки состояния пациента – на рисунке 1, оценка информативности различных методов исследования – в таблице 6.

Стратификация риска в соответствии с клиническими проявлениями

История болезни пациента и клиническое обследование дают очень важную информацию для определения прогноза больного. На этом уровне для стратификации риска ЭКГ является незаменимым методом исследования, лабораторные тесты информативны для идентификации факторов риска в дальнейшем. Диабет, гипертензия, курение, повышение уровня холестерина (до лечения или после терапии) могут быть предикторами неблагоприятных исходов у пациентов со стабильной стенокардией или установленной коронарной болезнью сердца (табл. 5). Возраст считается важным фактором риска, как и перенесенный инфаркт миокарда, а также симптомы сердечной недостаточности и прогрессирование симптоматики стенокардии, в том числе при отсутствии положительного эффекта терапии.

Рекомендации для стратификации риска пациентов со стабильной стенокардией согласно оценке клинической симптоматики, включая ЭКГ и лабораторные тесты

Класс I

(1) Детализированная клиническая история и результаты объективного обследования, включая индекс массы тела и окружность талии у всех пациентов, полное описание симптомов, оценка функционального нарушения, предшествующего течения заболевания и факторов риска (уровень доказательности B).

(2) ЭКГ в покое у всех пациентов (уровень доказательности B).

Согласно рекомендациям всем больным с подозрением на стабильную стенокардию необходимо анализировать ЭКГ в 12 стандартных отведениях, нормальная ЭКГ в покое не исключает наличия атероматозного поражения коронарных сосудов и диагноза ИБС в целом.

Нагрузочное тестирование с ЭКГ-контролем – более чувствительный и специфичный тест, чем ЭКГ в покое. Тест считают положительным, если появляется горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST или его подъем ≥ 1 мм протяженностью ≥ 60-80 мс после окончания комплекса QRS, особенно в случаях, если она сопровождается типичной болью за грудиной, возникает на ранних этапах нагрузки и продолжается более 3 минут

Таблица 5. Рекомендации для рутинного неинвазивного обследования при стабильной стенокардии [1]

Тесты	Для диагноза		Для прогноза	
	Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Лабораторные тесты				
Общий анализ, креатинин	I	C	I	B
Глюкоза натощак	I	B	I	B
Липиды натощак	I	B	I	B
С-реактивный протеин, гомоцистеин, липопротеин-А, Аро-А, Аро-В	IIb	B	IIb	B
ЭКГ				
ЭКГ в покое	I	C	I	B
ЭКГ во время приступа стенокардии	I	B		
ЭКГ при последующих визитах	IIb	C	IIb	C
Амбулаторный ЭКГ-мониторинг				
ЭКГ при подозрении на аритмию	I	B		
ЭКГ при подозрении на вазоспастическую стенокардию	IIa	C		
При возможной стенокардии и нормальной пробе с физической нагрузкой	IIa	C		
Рентгенография грудной клетки				
Сердечная недостаточность (СН) или данные аускультации	I	B	I	B
Возможная патология легких	I	B		
Эхокардиография (ЭхоКГ)				
Подозрение на СН, данные аускультации, изменения ЭКГ, наличие зубца Q, блокада ножки пучка Гиса, значимое смещение сегмента ST	I	B	I	B
Перенесенный ИМ			I	B
Гипертензия или сахарный диабет	I	C	I	B/C
Больные с промежуточным или низким риском и отсутствием оценки функции левого желудочка			IIa	C
Тест физической нагрузкой (ТФН)				
Первоначальная оценка	I	B	I	B
Больные с установленной ИБС и симптомами ухудшения			I	B
Рутинный периодический контроль	IIb	C	IIb	C
Пробы с визуализацией (ЭхоКГ или радионуклидные методы)				
Первоначальная оценка для пациентов с трудно интерпретируемой ЭКГ	I	B	I	B
Пациенты с недиагностической ТФН (но адекватной толерантностью)	I	B	I	B
Стенокардия после реваскуляризации	IIa	B	IIa	B
Для идентификации ишемии при планировании реваскуляризации	IIa	B		
Оценка функционального состояния при средней степени поражения по данным ангиографии	IIa	C		
Фармакологические стресс-тесты с визуализацией				
При неспособности к выполнению ТФН	I	B	I	B
При незавершенной ТФН из-за низкой толерантности	I	B	I	B
Для оценки жизнеспособности миокарда	IIa	B		
Иные показания для оценки региональной сократимости	IIa	B	IIa	B
Неинвазивная компьютерная артериография				
Пациенты с низкой вероятностью ИБС и незавершенным или положительным стресс-тестом	IIb	C		

[1] Таблицы 1-4 смотрите в журнале «Практична ангіологія» 2006, № 4 (5).

после ее прекращения. Нагрузочное тестирование с ЭКГ-контролем нельзя использовать при блокаде левой ножки пучка Гиса, искусственном водителе ритма, синдроме Wolf-Parkinson-Wite (WPW). Ложноположительные результаты чаще встречаются у пациентов с изменениями на ЭКГ в покое, при гипертрофии миокарда левого желудочка, нарушениях электролитного обмена, применении сердечных гликозидов. Снижение систолического артериального давления, недостаточное повышение его при нагрузке, появление митральной регургитации или желудочковых нарушений ритма могут свидетельствовать о нарушении функции левого желудочка и увеличивать вероятность тяжелой ишемии миокарда.

Таблица 6. Сравнительная характеристика чувствительности и специфичности основных нагрузочных методов диагностики стабильной стенокардии

Показатель	Диагностика ИБС	
	Чувствительность, %	Специфичность, %
Нагрузочное тестирование с ЭКГ-контролем	68	77
Нагрузочная ЭхоКГ	80-85	84-86
Нагрузочная сцинтиграфия	85-90	70-75
Добутаминовая стресс-ЭхоКГ	40-100	62-100
Стресс-ЭхоКГ с вазодилататорами	56-92	87-100
Сцинтиграфия миокарда с вазодилататорами	83-94	64-100

Методы стресс-визуализации имеют ряд преимуществ по сравнению со стандартным нагрузочным тестированием с ЭКГ-контролем (табл. 6). Они обладают более высокой точностью и дают возможность уточнить локализацию очага ишемии.

Принципиальный алгоритм клинической оценки состояния больного со стенокардией и выбор лечения представлены на рисунке 1.

Рекомендации для стратификации риска пациентов со стабильной стенокардией согласно нагрузочных ЭКГ стресс-тестов

Класс I

(1) Все пациенты без значительных изменений на ЭКГ в покое для первоначальной оценки (уровень доказательности B).

(2) Пациенты со стабильной стенокардией после значительного изменения клинической симптоматики (уровень доказательности C).

Класс IIa

(1) Пациенты после реваскуляризации со значительным ухудшением симптоматики (уровень доказательности B).

Рекомендации для стратификации риска пациентов со стабильной стенокардией согласно стресс-тестам с визуализацией (ЭхоКГ или радионуклидные методы)

Класс I

(1) Пациенты с нарушениями на ЭКГ в покое, блокадой левой ножки пучка Гиса, депрессией сегмента ST > 1 мм, искусственным водителем ритма или синдромом WPW для предотвращения ошибок в интерпретации ЭКГ во время проведения стресс-теста (уровень доказательности C).

(2) Пациенты с неинформативными ЭКГ стресс-тестами, но с умеренной или высокой вероятностью ИБС (уровень доказательности B).

Класс IIa

(1) У пациентов с ухудшением симптоматики после реваскуляризации (уровень доказательности B).

(2) Как альтернатива тестов с физической нагрузкой у пациентов, если позволяет их состояние (уровень доказательности B).

Рекомендации для стратификации риска пациентов со стабильной стенокардией согласно фармакологическим тестам с визуализацией (ЭхоКГ или радионуклидные методы)

Класс I

(1) Пациенты, неспособные выполнить тест с физической нагрузкой.

Рекомендации для стратификации риска пациентов со стабильной стенокардией согласно определению функции левого желудочка ЭхоКГ-методом

Класс I

(1) ЭхоКГ в покое у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда с наличием симптомов сердечной недостаточности или изменений ЭКГ в покое (уровень доказательности B).

(2) ЭхоКГ в покое у пациентов с гипертензией (уровень доказательности B).

(3) ЭхоКГ в покое у пациентов с диабетом (уровень доказательности C).

Класс IIa

(1) ЭхоКГ в покое у пациентов с нормальной ЭКГ без предшествующего инфаркта миокарда, у которых нельзя осуществить коронароангиографию (уровень доказательности C).

Рекомендации для стратификации риска пациентов со стабильной стенокардией согласно коронароангиографии

Класс I

(1) Пациенты с высоким риском неблагоприятных исходов при проведении базисных неинвазивных тестов при наличии мягких или умеренных симптомов стенокардии (уровень доказательности B).

(2) Тяжелая стабильная стенокардия (класс III согласно классификации Канадского кардиоваскулярного общества), если нет адекватной реакции на медикаментозную терапию (уровень доказательности B).

(3) Стабильная стенокардия у пациентов, у которых предполагаются большие некардиальные оперативные вмешательства с умеренным или высоким риском для проведения неинвазивных тестов (уровень доказательности B).

Класс IIa

(1) Пациенты с неубедительным диагнозом согласно неинвазивного тестирования или с противоречивыми результатами различных неинвазивных методов (уровень доказательности C).

(2) Пациенты с высоким риском рестеноза после стентирования, если оно проводилось в прогностически важной зоне (уровень доказательности C).

Состояние, требующее специального рассмотрения: стенокардия с нормальными коронарными артериями

Клинико-патогенетическая корреляция клинических симптомов стенокардии с анатомическим состоянием коронарных артерий широко варьирует от симптомов

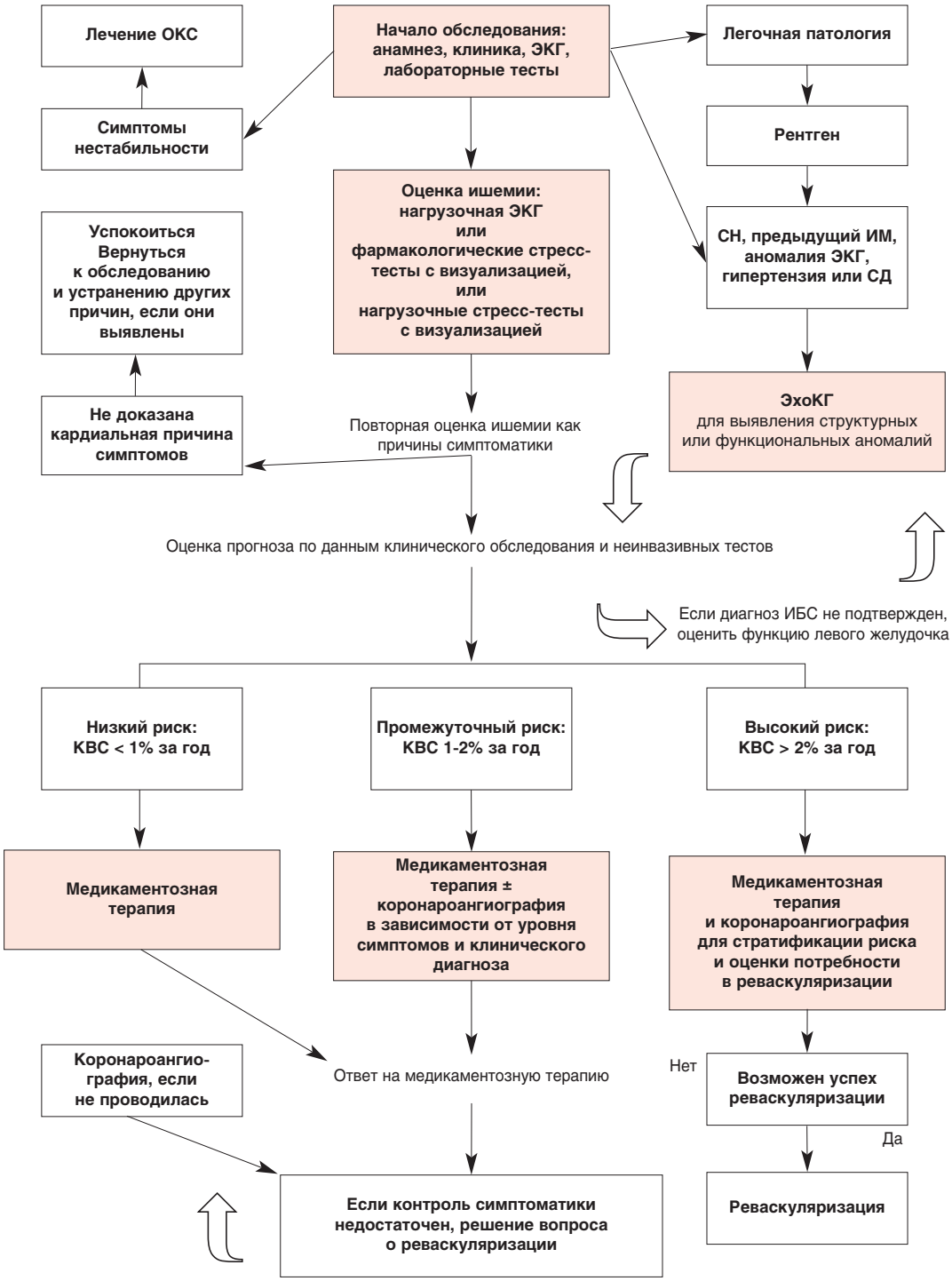


Рис. 1. Алгоритм первоначальной оценки пациентов с клинической симптоматикой стенокардии

стенокардии на фоне значительного коронарного стеноза до боли в области сердца при нормальных коронарных артериях. Основные варианты данных состояний представлены на рисунке 2.

Синдром Х

Клиническая картина

Хотя универсальное определение синдрома Х отсутствует, для постановки диагноза необходимо наличие:

- типичной ангинозной боли (стенокардии) в ответ на физическую нагрузку (с или без стенокардии в покое);
- положительного ответа при проведении теста физической нагрузки или других стресс-тестов;
- нормальных (ангиографически) коронарных артерий.

Патогенез

Достаточно противоречивые взгляды на патогенез синдрома Х можно суммировать следующим образом: функциональные нарушения коронарной микроциркуляции в процессе стресс-теста включают изменение процессов физиологической вазодилатации в ответ на нагрузку и повышенный ответ на вазоконстрикторы, что приводит к возникновению ангинозной боли и характерной депрессии сегмента ST.

Прогноз. Обычно благоприятный, однако может усугубляться при учащении ангинозных приступов. У таких пациентов выражена эндотелиальная дисфункция, они могут входить в группу риска дальнейшего развития атеросклеротического поражения.

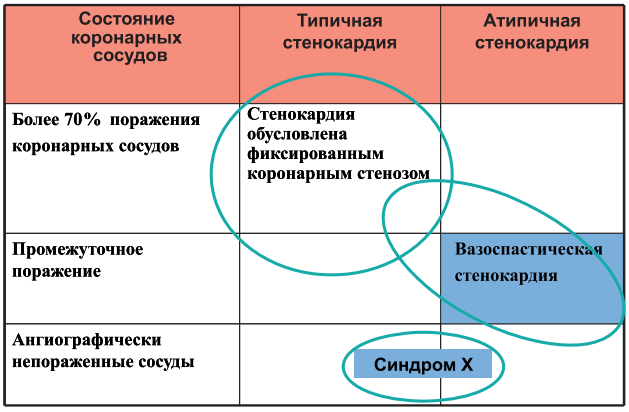


Рис. 2. Схема клинико-патогенетических вариантов стабильной стенокардии

Диагноз. Для исключения спазма коронарных артерий в диагностике синдрома X большое значение имеют инвазивные технологии с провокационным введением ацетилхолина.

Рекомендации для исследования пациентов с классической триадой синдрома X

Класс I

(1) ЭхоКГ в покое для пациентов со стенокардией напряжения и нормальными коронарными артериями с целью исключения гипертрофии левого желудочка и/или диастолической дисфункции (уровень доказательности C).

Класс IIb

(1) Внутрикоронарная проба с ацетилхолином в процессе коронароангиографии для определения коронарного резерва и исключения вазоспазма (уровень доказательности C).

(2) Внутрикоронарное ультразвуковое исследование для определения внутристеночных бляшек и стресс-тесты для верификации ишемии (уровень доказательности C).

Вазоспастическая/вариантная стенокардия

Клиническая картина

Типичная клиническая картина ангинозной боли, возникающей в покое, иногда при нагрузке. Обычно это состояние характеризуется как вазоспазм коронарных артерий, возникает, как правило, ночью или рано утром и купируется нитроглицерином. Термины «вазоспастическая» или «вариантная стенокардия» соответствуют природе заболевания, хотя нередко употребляют термин «стенокардия Принцметала».

Патогенез

Вазоспазм может быть связан с курением, нарушением электролитного баланса, употреблением кокаина, реакцией на холод, аутоиммунным заболеванием, инсулинорезистентностью. Данная патология имеет этническую специфичность, часто встречается у японцев.

Диагностика

Нередко наблюдаются эпизоды загрудинной боли, сопровождающейся элевацией сегмента ST, хотя возможны и эпизоды депрессии сегмента ST. Для подтверждения подозрения на вазоспастическую стенокардию и постановки диагноза целесообразно использовать провокационные тесты с внутрикоронарным введением ацетилхолина в возрастающих дозах от 10 до 100 мг с 5-минутным интервалом. Данный тест рекомендуется проводить в неинвазивном внутривенном варианте с постоянным ЭКГ-контролем, при этом возможна замена провоцирующего агента на эргоновин, хотя в последнем случае может развиваться диффузный спазм с достаточно серьезными последствиями. Критерием спазма при внутрикоронарном введении считается уменьшение диаметра коронарной артерии на 75-99% по сравнению с диаметром после введения нитроглицерина. Уменьшение диаметра коронарной артерии на 30% является физиологическим ответом на введение ацетилхолина.

Рекомендации для исследования пациентов с подозрением на вазоспастическую стенокардию

Класс I

(1) ЭКГ во время приступа, если возможно ее проведение (уровень доказательности B).

(2) Коронарная артериография у пациентов с эпизодами загрудинной боли и динамикой ЭКГ, которые купируются нитроглицерином и/или блокаторами кальциевых каналов, для определения тяжести ИБС (уровень доказательности B).

Класс IIa

(1) Внутрикоронарные провокационные тесты для идентификации коронарного спазма у пациентов с непораженными коронарными артериями или гемодинамически незначимыми стенозами (уровень доказательности B).

(2) Амбулаторный ЭКГ-мониторинг с целью выявления динамики сегмента ST (уровень доказательности B).

Продолжение читайте в следующем номере.

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

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

Полный текст рекомендаций читайте на сайте www.escardio.org

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

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

Окончание. Начало в «Практичній ангіології» 2006, № 4 (05).

Интервенционные подходы к лечению пациентов с атеросклерозом крупных артерий

Широкое внедрение в практику сердечно-сосудистых операций и совершенствование техники интервенционных вмешательств на крупных артериях головы позволило к настоящему времени ответить на многие вопросы. Сегодня не вызывает сомнений превентивная эффективность эндартерэктомии при симптомных атеросклеротических каротидных стенозах, превышающих 70%. При этом постоянная антитромбоцитарная терапия является неукоснительным условием последующей жизни пациента вне зависимости от дальнейшего течения атеросклеротического процесса. Не менее важной представляется доказательность отсутствия преимуществ хирургического лечения стенозов (менее 50%) перед консервативным ведением больных. Даже при изъязвленных бляшках, очевидно, ставших причиной инсульта, хирургическая тактика не имеет преимуществ перед антитромбоцитарной терапией. И только в отношении пациентов с симптомным стенозом средней степени (50-69%) категоричность рекомендаций утрачивается. Связано это с тем, что у пациентов данной группы эффективность оперативного вмешательства имеет многофакторную зависимость, и планировать ведение этих больных следует не только исходя из наличия стеноза. Несмотря на то, что 5-летний риск инсульта в группе хирургического лечения таких больных все же меньше, чем в группе медикаментозного лечения, балансируя на грани статистической значимости ($p = 0,045$), выделяют дополнительные факторы риска, при которых интервенционное вмешательство на сонных артериях наиболее полезно. Это – мужской пол, возраст старше 75 лет, высокая степень стеноза, недавно перенесенный инсульт, наличие интракраниального стеноза и отсутствие коллатералей. На этапе планирования операции к пациентам с инсультом на фоне умеренного стеноза эксперты предлагают применять индивидуальный подход, требующий не только дополнительного обследования, но и быстроты принятия решения. Особо подчеркивается, что польза от оперативного вмешательства стремительно уменьшается спустя две недели после последнего ишемического события.

У пациентов с каротидной окклюзией наложение экстраинтракраниального анастомоза, иначе краниоцеребрального шунтирования, можно считать давней хирургической попыткой восстановления мозгового кровообращения, к сожалению, пока не продемонстрировавшей каких-либо преимуществ перед другими методиками. Это можно объяснить тем, что степень коллатерализации и нарушения сосудистого мозгового резерва при атеросклеротической закупорке сонных артерий могут сильно варьировать. Данная гипотеза предполагает изучение дополнительных маркеров повышенного риска повторных церебральных осложнений и выделение категорий пациентов, которым краниоцеребральное шунтирование принесет пользу. Именно о таких исследованиях, которые находятся в стадии выполнения, упоминается в Руководстве.

Множественностью причин ишемических нарушений мозгового кровообращения, относительной сложностью оперативных методов профилактики повторных церебральных нарушений можно объяснить отставание от кардиохирургии внедрения в ангионеврологическую практику баллонной ангиопластики и стентирования. Несомненно, данная методика прочно займет свою нишу среди интервенционных подходов к лечению пациентов с атеросклерозом сонных (и позвоночных) артерий, но необходимо накопление мирового опыта и более определенных доказательств в пользу эндоваскулярных вмешательств. Пока стентирование каротидных артерий используют у пациентов с труднодоступным для эндартерэктомии стенозом или повышенным интраоперационным риском. Такая же неопределенность существует в отношении больных с симптомным интракраниальным стенозом. Несмотря на проводимые аналогии с коронарной ангиопластикой, польза от стентирования интракраниальных отделов сонных и экстракраниальных отделов позвоночных артерий не столь очевидна. Большая частота рестенозов, полученная в одном из исследований, заставляет экспертов усомниться в пользе эндоваскулярных вмешательств и рекомендовать их пока только в рамках контролируемых испытаний.

Медикаментозное лечение пациентов с кардиогенной эмболией

В большинстве отечественных источников причины кардиогенной эмболии зачастую ограничиваются только фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда, поэтому внимательное изучение данного раздела

Рекомендаций, в котором представлено широкое разнообразие нарушений, приводящих к эмболическим осложнениям, поучительно. Для пациентов с фибрилляцией предсердий как пароксизмальной, так и постоянной, варфарин по-прежнему остается основным средством профилактики повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения. Аспирин рассматривается только как замена варфарина в случае невозможности его назначения. Особенно необходимо отметить отсутствие усиления эффективности комбинированного антикоагулянтного и антитромбоцитарного лечения при фибрилляции предсердий и даже увеличение риска кровотечений. Достойной альтернативой варфарину может быть ксимелагатран – прямой ингибитор тромбина для перорального применения, не требующий постоянного контроля МНО. Хотя американские и европейские регуляторные органы еще не одобрили практического применения этого средства.

В этом же разделе содержится важная информация, рискующая остаться незамеченной, но, тем не менее, имеющая огромное практическое значение. Она касается сроков назначения варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий в остром периоде инсульта. Не следует торопиться с назначением орального антикоагулянта при малых инсультах или транзиторных ишемических атаках (ТИА), в том числе и при ограниченном церебральном поражении. Следует выждать две недели из-за опасности геморрагической трансформации ишемического очага. Кровоизлияние в инфарктную зону реально ухудшает раннее постинсультное восстановление и усугубляет неврологический дефицит. Для пациентов с большим инфарктом риск вторичного кровоизлияния многократно усиливается, поэтому начало лечения оральными антикоагулянтами должно быть отложено на более поздний срок.

Профилактическое использование варфарина необходимо пациентам с острым инфарктом миокарда, тромбозом левого желудочка, ревматическим поражением митрального клапана, искусственными клапанами сердца и, как уже говорилось, с фибрилляцией предсердий. В Руководстве подробно описывается алгоритм назначения варфарина при перечисленных нарушениях, сопровождающийся ссылкой на высокий уровень доказательной базы. Не меньший интерес представляют доказательства назначения антиагрегантов (аспирина) при пролапсе, кальцификации митрального кольца и кальцинированном аортальном стенозе. Наряду с этим, присутствует некоторая неуверенность в выборе антитромботического средства при ишемических кардиомиопатиях: не доказано убедительное преимущество варфарина перед аспирином, поэтому решение о выборе конкретного агента остается за врачом. Единственное состояние, при котором целесообразно комбинировать варфарин и аспирин, – повторные эмболические события на фоне адекватной антикоагулянной терапии у больных с протезированными клапанами сердца.

К сожалению, в Руководстве отсутствуют упоминания о профилактической тактике при атероме дуги аорты – одной из нередких причин кардиоэмболического инсульта у пациентов пожилого возраста. Тем не менее, можно предположить, что, по аналогии с каротидными стенозами, длительная антитромбоцитарная терапия может принести очевидную пользу.

Антитромботическая терапия при некардиоэмболическом инсульте или ТИА

Настоящий раздел начинается с перечня четырех антитромбоцитарных препаратов, способных снижать риск повторного ишемического инсульта при некардиоэмболических нарушениях мозгового кровообращения: аспирина, тиклопидина, клопидогреля и дипиридамола. Однако разнообразие препаратов не должно создавать иллюзии широкого выбора антитромбоцитарных препаратов, так как перечисленные средства далеко не равноценны. Бесспорно, самым изученным лекарством на сегодняшний день остается аспирин в низких и средних дозах (75-325 мг/сут). Высокие дозы аспирина ассоциируются с повышенным риском кровотечений, но не с уменьшением риска церебральных осложнений. Аспирин – широкодоступный, эффективный, относительно безопасный и недорогой препарат, что придает ему статус эталонного антитромбоцитарного средства (класс II а, уровень доказательности А).

К сожалению, другие препараты на сегодняшний день не отличаются перечисленными качествами. Тиклопидин в прямом сравнительном испытании не продемонстрировал преимуществ перед аспирином. Кроме того, помимо высокой стоимости, лечение тиклопидином сопровождалось частыми побочными действиями в виде желудочно-кишечных симптомов и сыпи.

Клопидогрель в крупномасштабном исследовании CAPRIE был незначительно эффективнее аспирина (на 8,7%) в отношении первичной конечной точки, суммирующей повторный инсульт, инфаркт миокарда и смерть от сосудистых причин. Однако при дополнительном анализе только пациентов с инсультом в анамнезе достоверного преимущества клопидогреля перед аспирином не обнаружено. По частоте побочных явлений клопидогрель сопоставим с аспирином, что позволяет рекомендовать его в качестве достойной замены в случае непереносимости аспирина. Стоимость такого лечения многократно выше, что является решающим сдерживающим фактором широкого назначения клопидогреля. Вот и все, что касается «богатого» выбора антитромбоцитарных препаратов для монотерапии.

Далее в Руководстве следуют указания о практической ценности комбинированного лечения, обосновывается целесообразность использования дипиридамола медленного высвобождения, только в сочетании с аспирином. Комбинация этих двух средств позволяет, во-первых, существенно уменьшить риск повторного инсульта по сравнению с монотерапией аспирином (класс IIа, уровень доказательности А), во-вторых, снизить дозу аспирина до 50 мг/сут. Напротив, комбинация клопидогреля и аспирина не продемонстрировала преимуществ

перед монотерапией клопидогрелем, сопровождалась более высоким риском кровотечений (класс III, уровень доказательности А).

Таким образом, для начальной терапии приемлемо назначение аспирина, комбинации аспирина и дипиридамола медленного высвобождения и клопидогреля. Выбор конкретной схемы терапии должен осуществляться с учетом дополнительных факторов риска (коронарной патологии, ишемии нижних конечностей) и быть строго индивидуализирован.

Определенный интерес представляет отсутствие преимуществ эффективности антикоагулянтов перед антиагрегантами в профилактике некардиоэмболического в отличие от кардиоэмболического инсульта, где ситуация противоположная. Это можно объяснить различным составом тромбов, формирующихся в полостях сердца, на поверхности атеросклеротической бляшки или в просвете артерии. Полостные «красные» тромбы состоят из фибрина, эритроцитов и небольшого числа тромбоцитов, что делает их уязвимыми для антикоагулянтной терапии. Напротив, пристеночные «белые» тромбы являются тромбоцитарно-фибриновыми, подверженными не только антикоагулянтной, но и антитромбоцитарной терапии. Кроме того, антикоагулянтная терапия сопровождается увеличением числа геморрагических осложнений, поэтому для пациентов с некардиоэмболическим инсультом более показаны антитромбоцитарные препараты (класс I, уровень доказательности А).

Лечение пациентов с инсультом и сопутствующими специфическими состояниями

Широкое обязательное внедрение визуализации экстракраниальных артерий у пациентов, перенесших ишемические нарушения мозгового кровообращения, заметно расширило наши представления о причинах инсульта. Одной из нередких причин инсульта на сегодняшний день можно считать диссекцию сонных и позвоночных артерий, важность верификации которой диктуется не только научным интересом, но и практической значимостью, определяющей специфические подходы к вторичной профилактике. Особенность заключается в целесообразности использования не только антитромбоцитарных препаратов, но и варфарина, при неэффективности медикаментозной профилактики – стентирования пораженной артерии. Это принципиально отличается от подходов к вторичной профилактике при атеросклеротическом стенозе, поэтому очень важно разобраться в обстоятельствах, приводящих к инсульту.

Другим специфическим состоянием эксперты считают открытое овальное окно (ООО), которое на протяжении многих десятилетий привлекает внимание специалистов в качестве одной из самых необычных причин кардиоцеребральной эмболии. В многочисленных публикациях отмечается значительное преобладание числа больных, перенесших цереброваскулярные события и имеющих ООО, по сравнению с распространенностью данной аномалии в общей популяции (27-30%). Кроме того, у пациентов с ООО существует повышенный риск повторных цереброваскулярных ишемических нарушений. Все это послужило поводом для разработки оперативной коррекции порока как открытым доступом, так и с помощью транскатетерной окклюзии овального окна. Так, в ходе десяти нерандомизированных исследований по транскатетерному закрытию ООО было продемонстрировано снижение риска повторных ишемических событий по сравнению с медикаментозным лечением.

Однако наряду с достигнутыми успехами возникают определенные сомнения в существовании тесной патогенетической связи межпредсердного шунта и эмболических осложнений. С критической точки зрения в Руководстве проанализирована целесообразность хирургической коррекции выявленных дефектов у постинсультных больных, оценено наличие реальных преимуществ оперативной тактики перед традиционной профилактикой повторных эмболий с помощью антиагрегантов и антикоагулянтов. В самом деле, при наличии очень малого дефекта и относительно крупного эмболического фрагмента вероятность реализации мозгового события крайне ничтожна. И хотя установлено, что пузырьки воздуха перемещаются из правой в левую половину сердца достаточно часто, с тромбом это происходит очень редко, по крайней мере, это трудно доказать при жизни пациента и использовать для постановки диагноза. По мнению ряда авторов, несмотря на то, что ООО часто встречается у здоровых людей, парадоксальная эмболия из правой половины сердца в левое предсердие и затем в мозг становится причиной ишемии мозга исключительно редко. Это доказывает низкую реализуемость патогенетического потенциала данной аномалии сердца. Более того, по нашему мнению, ООО нельзя считать патологией, хотя бы исходя из того, что приблизительно треть населения земного шара имеет неполное зарастание овального отверстия, и невозможно всерьез беспрекословно относить такое огромное количество людей к категории больных только по одному признаку и осуществлять у них мероприятия по профилактике инсульта. Вероятнее всего, для развития инсульта на фоне ООО необходим ряд фатальных совпадений, например, гиперкоагулянтное состояние и/или венозный тромбоз. В связи с этим можно согласиться с мнением экспертов, указывающих, что парадоксальная эмболия не является преобладающим механизмом инсульта у больных с открытым овальным окном и закрытие последнего должно происходить только при повторном криптогенном инсульте, развившемся на фоне оптимальной консервативной терапии (класс IIa, уровень доказательности С). Целесообразность и терапевтическая ценность оперативного закрытия овального окна еще должны быть подтверждены результатами рандомизированных клинических исследований.

Далее в этом разделе представлен перечень относительно редких причин инсульта, вызывающий искреннее

восхищение глубиной проработки всей имеющейся к настоящему времени информации. Гипергомоцистеинемия на сегодняшний день наиболее «модный» и часто упоминающийся маркер повышенного риска инсульта, однако, наряду с этим, доказательства пользы нормализации уровня гомоцистеина в отношении риска повторного инсульта отсутствуют. Тем не менее, эксперты рекомендуют проводить витаминотерапию для уменьшения концентрации гомоцистеина хотя бы потому, что такое лечение безвредно и недорого. Насколько верна предлагаемая тактика, позволят ответить результаты будущих проспективных испытаний.

Гиперкоагулянтные состояния, серповидноклеточная анемия, тромбозы церебральных венозных синусов предполагают четкий алгоритм лечебных и профилактических мероприятий, включая антикоагулянтную, антитромбоцитарную и кровезамещающую терапию. Аргументированы сроки начала и продолжительность лечения, предпочтение тех или иных средств в конкретных клинических ситуациях. Кроме того, ознакомление с данным разделом существенно расширяет представления специалистов не только о вторичной профилактике, но и о патогенезе ишемических инсультов.

Инсульт у женщин

Беременность значительно ограничивает выбор препаратов, предназначенных для вторичной профилактики инсульта у пациенток с высоким риском повторных церебральных осложнений. Лекарственная терапия, в сущности, проводится при определенном компромиссе: вмешательства, направленные на уменьшение риска инсульта, не должны вредить плоду и ребенку. К сожалению, прямых рандомизированных исследований по профилактике инсульта у беременных не проводилось, поэтому выбор препарата необходимо осуществлять, исходя из принципов не только целесообразности, но и безопасности для плода. Даже весьма скупые данные о безопасных сроках назначения варфарина, аспирина и низкомолекулярного гепарина при высоком риске тромбоэмболических состояний должны приниматься с благодарностью по причине недостатка информации о ведении беременных с высоким риском тромбоэмболических осложнений. Поэтому этот относительно небольшой раздел очень важен для проведения вторичной профилактики инсульта у женщин во время беременности.

Не менее значимы и интересны рекомендации, касающиеся постменопаузальной гормональной терапии. Хорошо известно, как легко и широко рекомендуют заместительную гормональную терапию женщинам в период менопаузы. Улучшение качества жизни, замедление процессов старения и т. д. – главные аргументы сторонников данного терапевтического выбора. Однако повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений не может компенсировать сиюминутного благополучия. Ни в одном из перечисленных рандомизированных исследований не выявлено преимуществ гормональной терапии в отношении профилактики кардиальных и церебральных осложнений. Практически не оставляют надежд сторонникам гормональной терапии результаты исследований, демонстрирующих повышение риска как первичного, так и повторного инсульта при лечении эстрогенами, поэтому закономерно выглядит категоричный запрет на постменопаузальную заместительную гормональную терапию для женщин с ишемическим инсультом или ТИА (класс III, уровень доказательности А).

Использование антикоагулянтной терапии после мозгового кровоизлияния

Клинический раздел Руководства заканчивается анализом наиболее трудной проблемы, связанной с назначением антикоагулянтов пациентам с внутримозговым кровоизлиянием (ВМК). Особенно ранимой считается категория больных, у которых внутримозговое или субарахноидальное кровоизлияние развилось на фоне терапии оральными антикоагулянтами по поводу искусственных клапанов сердца или фибрилляции предсердий. Врач находится перед выбором: отменить варфарин и, тем самым, увеличить риск эмболических осложнений или продолжать антикоагулянтную терапию, но способствовать увеличению объема кровоизлияния. Эксперты заняли решительную позицию, направленную не только на отмену оральных антикоагулянтов, но и скорейшую нормализацию МНО с помощью витамина К или свежезамороженной плазмы (класс III, уровень доказательности В). Такой принцип не случаен, он объясняется тем, что 30-40% внутримозговых кровоизлияний нарастают в течение ближайших суток, сопровождаясь прогрессированием неврологических нарушений. И это – на фоне отсутствия антикоагулянтной терапии! К каким же фатальным последствиям приведет продолжение лечения варфарином, можно только догадываться. Но это только одна сторона вопроса. Далее в Руководстве анализируются исследования, оценивающие риск повторных эмболических осложнений у пациентов с источниками кардиогенной эмболии и ВМК. Выяснено, что риск ишемических событий в течение 30 дней после отмены варфарина при ВМК крайне невысок (в среднем 2-5%) и несопоставим с вредом от продолжения антитромботического лечения. Более того, повторное назначение варфарина спустя 30 дней от развития ВМК не приводит к повторному кровоизлиянию. Тем не менее, определены категории пациентов, у которых целесообразность повторного начала (рестарта) терапии варфарином ставится под сомнение в связи с повышенным риском вторичных ВМК. Это, прежде всего, пациенты пожилого возраста, с артериальной гипертензией, лобарным кровоизлиянием. Если возникает клиническая потребность скорейшего рестарта терапии антикоагулянтами, то приемлемым считается внутривенное капельное введение гепарина (класс IIb, уровень доказательности С). Напротив, линия поведения при геморрагической трансформации ишемического очага (при инфаркте мозга) имеет принципиальные отличия. Так, вторичное пропитывание кровью некротизированной области считается

признаком естественного течения ишемического инсульта, вызывает минимальную симптоматику, редко прогрессирует в объеме, поэтому обнаружение признаков геморрагического инфаркта не является противопоказанием для отмены варфарина, по крайней мере, до тех пор, пока не появляется клиническая симптоматика, связанная с динамикой церебрального очага (класс IIb, уровень доказательности С).

Перечисленные рекомендации представляют особую ценность в связи с тем, что доказательных данных по этой немаловажной проблеме крайне мало, в специальной литературе они рассредоточены, и концентрация их, подвергнутая подробному анализу, довольно затруднительна.

В качестве заключения, или Для чего пишутся Рекомендации

В результате огромной многолетней работы вышел в свет объемный труд, по сути, представляющий собой протоколы ведения больных в постинсультном периоде. Хотелось бы видеть в Рекомендациях стандарты, четко регулирующие действия врача, но их нет, очень много сомнений и неясностей остается по проведению вторичной профилактики инсульта. Авторы правдиво указывают на субъективные и объективные негативные моменты, связанные с внедрением Руководства в клиническую практику. К субъективным можно отнести недостаточную информированность врачей первичного звена о данных доказательной медицины, сложность преодоления «ригидности» их мышления, основанной, прежде всего, на «богатом» личном опыте. Эксперты, сетуя на сложность практического внедрения Рекомендаций, намечают пути приумножения утилитарного использования знаний посредством специальных врачебных программ, более широкого доступа к нужным руководствам, подготовки и выдачи соответствующих документов и памяток для врачей. Наверное, все методы хороши, включая и средства массовой информации. Однако существуют объективные трудности, связанные с социально незащищенными слоями населения и возрастными особенностями пациентов, в частности, пожилого возраста. Например, от антикоагулянтной терапии по поводу фибрилляции предсердий вреда может быть больше, чем пользы, если больной, в силу определенных причин, не в состоянии проверять МНО или имеет высокий риск бытового травматизма (ушибы), следовательно, и серьезных геморрагических осложнений.

В заключение эксперты признают, что практическое внедрение данных доказательной медицины – не меньший труд, чем сбор и анализ информации, заимствованной из почти пятисот первоисточников. В сущности, проблема из научно-медицинской переходит в общегосударственную и требует разработки специальных программ, направленных на снижение частоты и риска инсульта. Именно на такой оптимистичной и перспективной ноте заканчивается комментируемый нами документ, являющийся одним из самых важных медицинских и социальных событий начала нового столетия.

Наиболее изученный, высоко эффективный и часто применяемый антикоагулянт непрямого действия, «золотой стандарт» длительной противотромботической терапии

ORION PHARMA

Варфарин Орион

- Лечение и профилактика тромбозов вен нижних конечностей и мозговых сосудов, ТЭЛА;
- Профилактика тромбообразования во время предсердной фибрилляции, после инфаркта миокарда, протезирования сердечных клапанов;
- Профилактика и лечение некоторых форм преходящих приступов ИБС и инсультов.

Р.П. № UA/5190/01/01, UA/5190/01/02

Варфарин Орион
Таблетки 3 мг № 30, 100
Таблетки 5 мг № 100 ЭКОНОМНО

Дозировка Варфарина

Начальная (насыщающая) доза. В плановых (несрочных) случаях – **6** мг/сут. В процессе подбора дозы показатель свертывания крови (напр., Международный нормализованный индекс, МНИ) определяется ежедневно, пока не менее чем два дня подряд будут получены стабильные результаты в рамках целевого диапазона, соответствующие клинической ситуации.

Терапевтическая доза достигается за 5-6 дней. Первый месяц от начала приема Варфарина МНИ (или ПВ) проверяется каждую неделю, позже – ежемесячно.

В срочных случаях – однократно **9** мг/сут. МНИ (или ПВ) определяется ежедневно, пока не менее чем два дня подряд будут получены стабильные результаты в рамках целевого диапазона.

Поддерживающая доза – 3-9 мг в зависимости от чувствительности больного к Варфарину , других влияющих на лечение условий. МНИ (или ПВ) проверяется каждые 4-6 недель.

Показания к применению Варфарина	Рекомендуемые значения МНИ
профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с искусственными сердечными клапанами	2,5-3,5
другие показания	2,0-3,0

Орион Корпорейшн ОРИОН ФАРМА
02101 Эспоо, Финляндия
Тел./факс: +358 10 429 3815
www.orionpharma.com

Представительство в Киеве
04116, Киев, ул. Шолуденко 3, офис 309.
Тел.: + 380 44 230 4721
Факс: + 380 44 230 4722
e-mail: root@opi.kiev.ua
www.orionpharma.com.ua

ORION PHARMA
BUILDING WELL-BEING

О.В. Дмитренок, координатор проекта Фармакопеи США
«Лекарственные средства: качество и информация», г. Москва

Липидомодифицирующая терапия: лекарственные средства, тактика и клинические руководства

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают первое место в структуре заболеваемости и смертности во всем мире, и распространенность их постоянно растет. В настоящее время известны многочисленные факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии. Ключевыми модифицируемыми факторами признаны повышенный уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, курение. Данные факторы риска отмечают у 80-90% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Воздействие на перечисленные факторы риска может значительно уменьшить частоту сердечно-сосудистой патологии [1, 2]. Например, коррекция уровня ЛПВП с помощью статинов снижает частоту развития сердечно-сосудистых осложнений на 24-37%, отказ от курения – частоту смертности от ИБС на 36% [1].

Стратегии коррекции дислипидемий включают немедикаментозные (диета, физическая активность, отказ от курения), медикаментозные (статины, фибраты, препараты никотиновой кислоты, секвестранты желчных кислот, ингибиторы всасывания холестерина) и хирургические методы (операция шунтирования части тонкого кишечника, ЛПНП-аферез). В данном обзоре рассматриваются медикаментозные методы коррекции дислипидемий.

Эффективность липидомодифицирующей терапии (ЛМТ) зависит от выбранной тактики и надлежащего выполнения клинических рекомендаций. Многочисленные клинические руководства рекомендуют последовательную коррекцию дислипидемий: скрининг пациентов, выявление факторов риска, определение степени индивидуального риска и тактики нефармакологической и фармакологической модификаций факторов риска для достижения целевых уровней липидемии, оценку эффективности предпринятых мер, последующий мониторинг.

Статины

Статины – симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин – наиболее эффективные и широко применяемые средства липидомодифицирующей терапии. Фармакологическое действие этих препаратов обусловлено ингибированием гидроксил-метилглутарил-КоА-редуктазы – фермента синтеза холестерина (ХС) на уровне образования мевалоновой кислоты.

Эффективность статинов

Эффективность статинов доказана во многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Первые исследования – Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Cholesterol and Recurrent Events (CARE), West of Scotland (WOSCOPS) [4, 5, 6] – показали, что лечение статинами (симвастатином и правастатином) в течение пяти лет значительно снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гиперхолестеринемией и ИБС, а также смертность пациентов с дислипидемией без предшествующей ИБС. Относительный риск смерти от ИБС при назначении симвастатина в исследованиях уменьшался на 42%; риск развития основных осложнений – на 34%; потребность в аортокоронарном шунтировании или ангиопластике коронарных артерий – на 37%.

В последующих РКИ – Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study [7, 8], Heart Protection Study [9, 10], Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) [11] и Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT) [12] – была доказана эффективность статинов у разных групп пациентов, включая больных сахарным диабетом; в прерванном РКИ – Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) показано четкое преимущество применения статинов по сравнению с плацебо у больных сахарным диабетом с высоким сердечно-сосудистым риском [13].

Влияние статинов на риск ОНМК и ТИА

При терапии статинами снижается частота острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с высоким риском развития кардиоваскулярной патологии [14]. Статины (аторвастатин в дозе 80 мг) также уменьшают риск последующих ОНМК и других сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, недавно перенесших ОНМК или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), несмотря на небольшое увеличение частоты геморрагических ОНМК [15].

Плейотропное действие

Спектр активности статинов включает влияние их на маркеры воспаления, факторы свертывающей-антисвертывающей системы (САСС) и возможное действие на эндотелиальную функцию независимо от уровня липидов [16, 17].

В настоящее время обсуждается влияние ЛМТ, в частности статинов, на сосудистое воспаление. Уровни С-реактивного белка (СРБ) коррелируют с риском коронарных и церебральных осложнений у пациентов с ИБС [18-20].

Во многоцентровом РКИ у 3 745 пациентов с острым коронарным синдромом изучали взаимосвязь уровней ЛПНП и СРБ после лечения аторвастатином по 80 мг/сут или правастатином в дозе 40 мг/сут, а также в течение года оценивали риск повторного инфаркта миокарда или смерти по коронарным причинам [18]. Пациенты с низкими показателями СРБ (менее 1 мг/л) после терапии статинами имели лучшие результаты лечения независимо от достигнутого уровня ЛПНП. Исходя из этого, некоторые авторы предлагают учитывать уровень СРБ в качестве критерия оценки эффективности терапии статинами.

Влияние статинов на сосудистое воспаление показано на примере динамики маркеров воспаления после отмены ЛМТ. В РКИ у пациентов с гиперлипидемией после 6-недельного приема правастатина было достигнуто значимое снижение ОХС и ЛПНП, СРБ и интерлейкина-6. После прекращения ЛМТ наблюдался феномен рикошета: увеличивались показатели воспаления на третий день после отмены статинов независимо от липидного профиля [21].

Влияние статинов на функцию эндотелия не совсем ясно. В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании пациентам с неишемической хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нормальным уровнем липидов кратковременно (в течение 6 недель) назначали аторвастатин по 40 мг/сут или плацебо. В результате у пациентов в группе аторвастатина улучшились показатели функции эндотелия, снизились уровни эндотелина-1 и предсердного натрийуретического пептида [22]. Однако в другом РКИ влияния аторвастатина на эндотелиальную фунцию и показатели воспаления при ХСН отмечено не было [23].

Так как статины обладают противовоспалительным, иммуномодулирующим, антитромботическим и другими эффектими, не связанными со снижением ЛПНП, клиническое значение плейотропных свойств статинов представляет интерес. Чтобы определить, снижают ли статины риск ИБС в большей степени, чем другие методы и средства коррекции дислипидемий, направленные на снижение ЛПНП, был проведен метаанализ данных 81 859 участников РКИ. Рассматривались РКИ продолжительностью 3 года и более, опубликованные с 1966 по 2004 год. Анализировали данные эффективности пяти диет, трех РКИ, в которых применяли производные желчных кислот, в одном РКИ – хирургическую коррекцию, в десяти – статины. Регрессионные линии для РКИ с и без статинов были сходны и подтверждали связь между снижением ЛПНП и уменьшением частоты ИБС и ОНМК. В настоящее время не доказано, что дополнительные эффекты статинов обеспечивают снижение кардиоваскулярного риска [24].

Сравнительная характеристика

По данным нескольких европейских и американских многоцентровых открытых рандомизированных исследований, проведенных для сравнения эффективности розувастатина и аторвастатина, симвастатина или правастатина, наибольшее снижение ЛПНП наблюдалось в группе пациентов, получавших розувастатин [25-27]. В группе розувастатина более часто удавалось достичь оптимального уровня других липидов [28]. Розувастатин в суточных дозах 10, 20 и 40 мг эффективнее аторвастатина (20, 40 и 80 мг) воздействовал на соотношение ЛПНП/ЛПВП у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и низким уровнем ЛПВП [29].

Режим дозирования

В настоящее время применяют несколько режимов дозирования статинов. Интенсивная терапия статинами может более эффективно предотвращать риск по сравнению с общепринятым режимом дозирования. Исследование IDEAL было разработано для сравнения эффективности данных стратегий ЛМТ у пациентов с предшествующим инфарктом миокарда; 8 888 пациентов из стран Северной Европы, получавших высокие дозы аторвастатина (80 мг/сут) или обычные дозы симвастатина (20 мг/сут), наблюдали в среднем 4,8 года. Для сравнения эффективности ЛМТ изучали частоту развития основных осложнений ИБС: коронарной смерти, нефатального определенного или возможного инфаркта миокарда, остановки сердца с последующей успешной реанимацией. На фоне лечения уровень ЛПНП в среднем 104 мг/дл был достигнут в группе симвастатина и 81 мг/дл – в группе аторвастатина. У больных, перенесших инфаркт миокарда, интенсивный режим ЛМТ по сравнению со стандартным режимом не приводил к статистически значимому снижению частоты развития тяжелых осложнений ИБС, но снижал риска дополнительных неблагоприятных клинических исходов и несмертельного ИМ. Статистически значимых различий в показателях общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний отмечено не было. Интенсивная ЛМТ приносит дополнительную пользу больным, перенесшим ИМ, так как достигается более выраженное снижение ЛПНП, не увеличиваются риск смерти от несердечных причин и частота тяжелых побочных реакций [30].

В исследовании эффективности интенсивного режима ЛМТ при стабильном течении ИБС изучали влияние различных режимов дозирования аторвастатина на частоту развития тяжелых осложнений ИБС и ОНМК. В исследовании принимал участие 10 001 пациент, аторвастатин (80 или 10 мг/сут) применяли в среднем в течение 4,9 года. В начале исследования уровень ЛПНП составлял 130 мг/дл, на фоне терапии он снизился до 77 мг/дл в группе аторвастатина (80 мг/сут) и до 101 мг/дл – в группе аторвастатина (10 мг/сут). При интенсивной терапии значительно улучшались клинические исходы, чем при умеренной у больных со стабильной ИБС, однако интенсивный режим ЛМТ был в большей степени связан с увеличением уровня печеночных трансаминаз крови [31].

Соотношение риск-польза при лечении статинами

Самое распространенное и наиболее серьезное осложнение при терапии статинами – миопатия. Однако рабдомиолиз, требующий госпитализации, регистрируется в 0,44 случая на 10 000 человеко-лет монотерапии аторвастатином, правастатином или симвастатином [40].

Следует учитывать, что монотерапия статинами снижает риск у пациентов групп высокого и низкого риска на 35%, следовательно, ежегодный риск у пациентов с исходным десятилетним риском 20 и 5% снижается на фоне терапии до 1,3 и 0,33% соответственно [32]. В данном случае соотношение риск-польза определенно говорит в пользу лечения статинами.

Длительный прием статинов пожилыми пациентами иногда ассоциируется с развитием онкологических заболеваний, поэтому вопрос канцерогенности статинов долгое время оставался открытым. В недавнем исследовании 263 больных с ИБС, получавших правастатин в течение пяти лет, не выявлено связи между приемом препарата и частотой злокачественных новообразований [33].

Фибраты

Фибраты – гемфиброзил, безафибрат, фенофибрат, ципрофибрат – производные клофибрата, липидомодифицирующие лекарственные средства второй линии.

Механизм действия фибратов связан с ядерными рецепторами PPAR-альфа (peroxisome proliferator-activated receptor-alpha). Ген PPAR-альфа главным образом экспрессируется в тканях, где происходит усиленный катаболизм жиров для большей энергопродукции: в мышечных волокнах, печени, сердце и бурой жировой ткани. Известно, что при низкой экспрессии PPAR-альфа способность тканей к эффективному бета-окислению жирных кислот снижается, и метаболизм тканей переключается на гликолитический способ получения энергии. У людей с пониженной экспрессией этого гена имеется предрасположенность к атеросклерозу и сахарному диабету 2 типа [34, 35]. Фибраты, являясь агонистами PPAR-альфа, участвуют в регуляции метаболизма липидов, сосудистого воспаления и факторов САСС. Благоприятное действие фибратов на липидный профиль проявляется увеличением ЛПВП, снижением ТГ, что особенно важно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, а также с измененным соотношением субклассов ЛПНП [36, 37].

Эффективность фибратов

Эффективность фибратов показана в крупных РКИ: Veterans Low-HDL Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT) [38, 39] и Bezafibrate Infarct Prevention (BIP) [40]. В этих исследованиях установлено преимущественное снижение основных сердечно-сосудистых осложнений в группе больных с исходно низким уровнем ЛПВП и высоким уровнем ТГ, отмечено уменьшение смертности от ИБС у пациентов с диабетом, получавших гемфиброзил, хотя частота нелетальных инфарктов миокарда изменялась незначительно [41]. В исследовании Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) обнаружено замедление развития коронарного атеросклероза у пациентов, получавших фенофибрат в течение трех лет по сравнению с плацебо [42].

Недавно получены основные результаты большого исследования FIELD, в котором приняли участие 9 795 пациентов с сахарным диабетом [43]. По данным исследования, фенофибрат снижал частоту развития сердечно-сосудистых осложнений, главным образом, за счет небольшого снижения частоты нелетальных инфарктов миокарда. Возможно, сравнительная эффективность фенофибрата нивелировалась частым назначением статинов в группе плацебо.

Дополнительные эффекты

Дополнительные эффекты фибратов связаны с влиянием на маркеры сосудистого воспаления, функции эндотелия и САСС, однако клиническое значение этих эффектов, также как и плейотропных эффектов статинов, до сих пор неясно. ЛМТ статинами, фибратами или комбинацией статинов и фибратов у пациентов с сахарным диабетом и дислипидемией снижает уровень маркеров воспаления (СРБ), однако при сравнении монотерапии фибратами или статинами и комбинированной терапии было установлено, что комбинированная терапия не имеет преимуществ над монотерапией с точки зрения влияния на воспаление [44].

Никотиновая кислота (ниацин)

Никотиновая кислота (ниацин) – одно из старейших лекарственных средств для ЛМТ. Являясь предшественником никотинамида, никотиновая кислота участвует в метаболизме жиров, протеинов, аминокислот, пуринов, в тканевом дыхании, гликогенолизе. Никотиновая кислота тормозит катаболизм аполипопротеина AI и влияет на ЛПВП [45]. При приеме терапевтических доз ниацина можно добиться увеличения уровня ЛПВП на 29%. Кроме того, никотиновая кислота снижает уровни ТГ и ЛПНП, способствует образованию больших по размеру частиц ЛПНП. Добавление никотиновой кислоты к ЛМТ у пациентов с хорошо контролируемым уровнем ЛПНП благоприятно влияет на соотношение субклассов липопротеидов и маркеры воспаления [46, 47]. Анализ результатов ЛМТ у пациентов с инфарктом миокарда при наличии или отсутствии метаболического синдрома показал улучшение показателей 15-летней выживаемости пациентов, принимавших ниацин [48].

Секвестранты желчных кислот, анионообменные смолы

Липидомодифицирующее действие секвестрантов желчных кислот, анионообменных смол (холестирамина, колестипола) связано с препятствием всасывания желчных кислот и ХС в кишечнике и связыванием их с образованием нерастворимых комплексов. Секвестранты желчных кислот эффективно снижают уровень ОХС и ЛПНП в крови, однако успешное внедрение в практику статинов привело к позиционированию секвестрантов желчных кислот как препаратов второго ряда, их применяют в сочетании с другими липидомодифицирующими средствами [45, 49]. Назначение смол в комбинации с фибратами или никотиновой кислотой возможно в некоторых случаях, когда имеется высокий риск побочных реакций при использовании комбинаций статинов и фибратов [45].

Ингибиторы кишечного всасывания

В современных исследованиях установлено, что у пациентов с существенным риском ИБС необходимо снижать ЛПНП до целевого уровня (< 70 мг/дл согласно руководству NCEP ATP III). Для достижения целевых уровней нужно назначать комбинацию препаратов с различными или дополняющими друг друга механизмами действия. Селективно ингибирует всасывание ХС в кишечнике эзетимиб, механизм его действия отличается от механизма действия секвестрантов желчных кислот.

Эзетимиб не повышает экскрецию желчных кислот, при поступлении в тонкий кишечник он локализуется на границе щетки тонкого кишечника и замедляет всасывание ХЛ, что приводит к уменьшению поступления ХС из кишечника в печень. После двухнедельного применения эзетимиба снижается абсорбция ХС в кишечнике на 54% по сравнению с плацебо [50]. При недостаточной эффективности и плохой переносимости статинов можно применять этот препарат в виде монотерапии в сочетании с диетой. В нескольких мультицентровых двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях показано, что добавление к терапии эзетимиба является эффективной стратегией ЛМТ у пациентов группы высокого риска. При стандартной терапии статинами, если она недостаточно эффективна, сочетание статинов и эзетимиба по 10 мг/сут позволяет достичь целевого уровня ЛПНП без увеличения дозы статинов [51-53]. Сочетание статинов с эзетимибом, как правило, требует меньших доз статинов [54-56]. Некоторые авторы высказывают предпололжение, что сочетание невысоких доз статинов и эзетимиба имеет более благоприятный профиль безопасности, чем монотерапия высокими дозами статинов, однако эта теория еще нуждается в тщательной проверке [56].

Проблемы липидомодифицирующей терапии

Клинические руководства

Необходимость выявлять и воздействовать на факторы риска привлекла внимание множества различных исследовательских групп для разработки клинических руководств (КР) с целью коррекции факторов риска. КР разрабатывают для того, чтобы специалистам было легче отбирать пациентов, стратифицировать их по группам риска для назначения надлежащей индивидуальной тактики лечения, однако обилие руководств и стандартов лечения иногда усложняет решение конкретной задачи. Кроме того, КР не всегда оптимально используются в клинической практике [58].

Результаты, полученные в рандомизированных контролируемых и эпидемиологических исследованиях, позволяют сравнивать эффективность различных КР и отдельных рекомендаций по профилактике и лечению ИБС.

Эффективность ЛМТ также связана с определением тактики лечения и надлежащим выполнением выбранных рекомендаций. Однако изучение большого количества КР требует времени и может усложнять выбор лечения. Практические врачи достаточно хорошо осведомлены о КР, используют их в своей практике, однако выполнение их сегодня оставляет желать лучшего.

В недавнем исследовании, в котором приняли участие европейские врачи первичного звена, 89% специалистов согласны с имеющимся КР, но только 18% уверены, что они выполняются надлежащим образом [59-61]. Такие сомнения справедливы: анализ уровня липидов плазмы у многих пациентов из группы риска не проводится, а у получающих лечение влияние на факторы риска может быть недостаточным. В Европейском исследовании мер вторичной профилактики (The European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) выявлены высокие уровни неконтролируемой дислипидемии, артериальной гипертензии, ожирения, а также курения среди пациентов с ИБС. По данным исследований, проведенным в странах Европы и США, у большинства пациентов из группы высокого риска уровень ХС превышает рекомендуемый [62]. Возможные причины высокого уровня ХС – неадекватный подбор дозы, недостаточно частое использование статинов, побочные реакции пациентов на лекарственные препараты. По мнению практических врачей, основными барьерами для эффективного применения клинических руководств остаются дефицит времени у врача, цена на лекарство и слабая приверженность пациентов лечению (проблемы комплайенса) [1, 62-64].

Обзор клинических рекомендаций по ЛМТ

Авторы клинических руководств, разработанных и принятых в разных странах Европейского Союза, США, Австралии, Новой Зеландии, Японии и Канаде, единодушны в своих взглядах на необходимость коррекции дислипидемий у пациентов групп риска, но в тактике липидомодифицирующей терапии имеются некоторые различия. Они касаются определения групп риска, критериев начала ЛМТ, выбора препарата и мониторинга пациента [65]. Краткие сведения по тактике ЛМТ, согласно различным КР, представлены в таблице 1.

Сегодня не обсуждается необходимость выявления лиц из группы риска для наблюдения и своевременной коррекции дислипидемий еще до появления симптомов сердечно-сосудистой патологии [1]. Существуют различные способы скрининга пациентов, нуждающихся в ЛМТ, в том числе скрининг компьютерных баз данных пациентов по выявлению случаев артериальной гипертензии, сахарного диабета; аптечных баз данных лиц, принимающих аспирин и бета-блокаторы [65]. Практически все клинические руководства рекомендуют определять степень риска для каждого пациента и предлагают алгоритм подсчета риска.

В европейских КР рекомендуется проводить оценку риска по алгоритму SCORE (European Systematic Coronary Risk Estimation), с помощью которого можно подсчитать вероятность развития смерти от ИБС на десятилетний период [66]. Разработанный в США интерактивный калькулятор десятилетнего риска представлен на сайте: *www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol* [67].

После подсчета индивидуальной степени риска для пациента необходимо продумать программу его снижения. КР предлагают различные рекомендации в зависимости от группы риска, выделяя в приоритетную группу пациентов с высокой степенью риска: с симптомами ИБС, цереброваскулярного атеросклероза или атеросклероза периферических артерий. В большинстве руководств рекомендуется проводить немедленную фармакологическую коррекцию дислипидемии одновременно с оптимизацией образа жизни, таким пациентам также могут быть необходимы коррекция антигипертензивных и гипогликемических средств, регулярный мониторинг фармакотерапии [65].

Для пациентов с дислипидемией без клинических проявлений атеросклероза и у их близких родственников рекомендована в первую очередь нефармакологическая коррекция: изменение образа жизни и посещение врача для оценки степени риска один раз в 1-5 лет.

I. Риск менее 5%, ХС > 5 ммоль/л (190 мг/дл):
- изменение образа жизни для достижения уровня ХС < 5 ммоль/л (190 мг/дл) и ЛПНП < 3 ммоль/л (115 мг/дл);
- мониторинг не реже одного раза в пять лет.

II. Риск более 5%, ХС > 5 ммоль/л (190 мг/дл):
- определение ХС, ЛПВП, ТГ и ЛПНП;
- изменение образа жизни для достижения уровня ХС < 5 ммоль/л (190 мг/дл) и ЛПНП < 3 ммоль/л (115 мг/дл);
- оценка эффективности раз в три месяца – повторный анализ ХС, ЛПВП, ТГ и подсчет ЛПНП;
- при ХС > 5 ммоль/л (190 мг/дл) или ЛПНП > 3 ммоль/л (115 мг/дл) – рекомендации по изменению образа жизни и начало фармакологической коррекции дислипидемии;
- при ХС < 5 ммоль/л (190 мг/дл) и ЛПНП < 3 ммоль/л (115 мг/дл) – изменения образа жизни, ежегодный мониторинг; если риск остается 5% и более – фармакологическая коррекция дислипидемии для достижения уровня ХС < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл) и ЛПНП < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл).

I. Десятилетний риск более 20%:
- ЛПНП < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) – изменение образа жизни для достижения оптимального уровня ЛПНП < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л); при высоком уровне ТГ или низком уровне ЛПВП возможна комбинация никотиновой кислоты или фибратов и статинов;
- при ЛПНП > 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) – изменение образа жизни и обязательная фармакологическая коррекция дислипидемии для достижения уровня ЛПНП < 100 мг/дл, оптимально < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л).

II. Десятилетний риск по ФА 10-20% (2 фактора риска и более):
- ЛПНП >130 мг/дл (3,3 ммоль/л) – изменение образа жизни и фармакологическая коррекция дислипидемии для достижения уровня ЛПНП < 130 мг/дл (3,3 ммоль/л);
- при ЛПНП 100-129 мг/дл (2,6-3,3 ммоль/л) – лекарственная терапия, если не удается достичь целевого уровня ЛПНП < 130 мг/дл (3,3 ммоль/л) только изменением образа жизни; некоторые авторы [11] в качестве стартовой терапии рекомендуют назначать никотиновую кислоту и фибраты, как средства, преимущественно влияющие на ТГ и ЛПВП.

III. Десятилетний риск по ФА менее 10%:
- ЛПНП > 130 мг/дл – изменение образа жизни для достижения уровня ЛПНП < 130 мг/дл (3,3 ммоль/л);
- ЛПНП >160 мг/дл (4,1 ммоль/л) – изменение образа жизни и фармакологическая коррекция дислипидемии для достижения уровня ЛПНП < 130 мг/дл (3,3 ммоль/л).

IV. Не более одного фактора риска:
- ЛПНП 160-189 мг/дл (4,1-5,0 ммоль/л) – изменение образа жизни для достижения уровня ЛПНП < 160 мг/дл (4,1 ммоль/л), возможна фармакологическая коррекция дислипидемии;
- ЛПНП > 190 мг/дл (5,0 ммоль/л) – изменение образа жизни и фармакологическая коррекция дислипидемии для достижения уровня ЛПНП < 160 мг/дл (4,1 ммоль/л).

В настоящее время единого мнения, на какой из факторов риска следует опираться при выборе тактики и мониторинга ЛМТ, нет. Многие авторы считают главным критерием уровень ЛПНП, другие – уровни ЛПВП и ХС [66, 68, 69, 70-72]. Например, Европейское клиническое руководство рекомендует следующую тактику для пациентов с различным десятилетним общим риском смерти, связанным с сердечно-сосудистой патологией [66].

Клинические руководства, принятые в США [68, 69], при определении тактики ЛМТ рекомендуют опираться на уровень ЛПНП в зависимости от риска по Фрамингемскому алгоритму (ФА).

Альтернативным критерием для оценки риска, следовательно, является и определение аполипопротеина В – показателя общей атерогенной нагрузки, которое рекомендовано Канадским клиническим руководством. В нем предполагается, что аполипопротеин В – лучший индикатор риска сердечно-сосудистой патологии, чем ЛПНП [73]. Для пациентов с высоким уровнем ТГ (> 2,3 ммоль/л) возможно определение суммарного показателя ЛПНП + липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) [68, 69].

Какие пациенты в первую очередь нуждаются в лекарственной коррекции дислипидемий?

Во многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что наиболее эффективно проведение ЛМТ у пациентов группы высокого риска: с острым коронарным синдромом, при ИБС в сочетании с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, множественными или трудноустранимыми факторами риска (например, при невозможности отказаться от курения). У таких пациентов отмечается эффективность ЛМТ независимо от исходного уровня ЛПНП, наиболее благоприятным считается снижение ЛПНП на 30-40% [68].

Назначение статинов рекомендовано и пациентам с клиническими проявлениями ИБС независимо от уровня липидемии, однако есть группы больных, у которых уровень липидов не превышает целевой. Таким пациентам целесообразно рекомендовать адекватное дозирование липидомодифицирующего средства, например, Канадское клиническое руководство рекомендует назначение симвастатина в дозе 40 мг/сут или эквивалентную дозу другого статина всем пациентам группы высокого риска. Подобный подход возможен и для модификации других факторов риска, например, артериальной гипертензии.

Во многих руководствах предлагаются отдельные рекомендации для пациентов с сахарным диабетом 2 типа или метаболическим синдромом, рассматривая сахарный диабет как эквивалент ИБС с точки зрения рисков и тактики ЛМТ. Согласно Европейскому клиническому руководству наличие сахарного диабета 2 типа повышает имеющийся риск у мужчин в 2 раза, у женщин – в 4 раза [66]. Риск для пациентов с метаболическим синдромом не всегда можно определить с помощью стандартного алгоритма, таких лиц относят в группу более высокого десятилетнего риска по сравнению с больными без метаболических нарушений.

ЛМТ при сахарном диабете 2 типа и метаболическом синдроме требует особых подходов, так как у таких больных дислипидемия характеризуется липидной триадой:

Таблица 1. Сходства и различия клинических руководств (C. Ballantyne, B. Arroll, J. Shepherd, с изменениями)

КР	NCEP ATP III	Общеевропейское	Австралийское	Новозеландское	Японское	Канадское
Ключевое исследование	Фремингемское	SCORE	Фремингемское	Фремингемское	Не указано	Фремингемское
Скрининг	Полный липидный профиль каждые 5 лет, начиная с 20-летнего возраста, ежегодно для лиц из группы высокого риска	Оценка степени риска каждые 5 лет; полный липидный профиль, если 10-летний риск 5% и более	Оценка степени риска у всех взрослых; липидный профиль ежегодно для лиц из группы высокого риска и лиц в возрасте 45 лет и старше	Оценка степени риска у мужчин, начиная с 45 лет (с 35 лет у мужчин из группы риска); у женщин, начиная с 55 лет (с 45 лет у женщин из группы риска)	Не указан	Пациенты с атеросклерозом (независимо от клинических проявлений), сахарным диабетом и другими факторами риска: мужчины старше 40 лет, женщины старше 50 лет или после менопаузы
Факторы, принятые для оценки риска						
Общий холестерин (ХС)	+	+	+	+	+	+
ЛПНП	+		+	+	+	+
ЛПВП	+	+	+	+	+	+
Соотношение ХС/ЛПВП		+		+		
Триглицериды				+	+	
Артериальное давление	+	+	+	+	+	+
Возраст	+	+	+	+	+	+
Пол	+	+		+	+	+
Наследственный анамнез	+	+	+	+	+	
Курение	+	+	+	+	+	+
Сахарный диабет/нарушение толерантности к глюкозе	+	+	+	+	+	+
Избыточная масса тела/ожирение/индекс массы тела		+	+	+	+	
Алгоритм подсчета риска	+	+	+	+	Нет	+
Целевой уровень липидов	У пациентов с ИБС уровень ЛПНП < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л); оптимальный целевой уровень ЛПНП < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) У пациентов из группы высокого риска с двумя факторами риска или более ЛПНП < 130 мг/дл (3,3 ммоль/л); желательный целевой уровень ЛПНП < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) При наличии одного фактора риска или их отсутствии < 160 мг/дл (4,1 ммоль/л)	У пациентов с ИБС или сахарным диабетом уровень ОХС < 4,5 ммоль/л; ЛПНП < 2,5 ммоль/л; у лиц без ИБС и СД – ОХС < 5 ммоль/л; ЛПНП < 3 ммоль/л	При вторичной профилактике ЛПНП < 2,5 ммоль/л; ОХС < 4,5 ммоль/л; ЛПВП > 1 ммоль/л; ТГ < 2 ммоль/л При первичной профилактике – ЛПНП < 3 ммоль/л	При вторичной профилактике ЛПНП < 2,5 ммоль/л; ХС < 4 ммоль/л; ЛПВП >1 ммоль/л; ТГ < 1,7 ммоль/л	У лиц с повышенным уровнем ОХС ЛПНП < 140 мг/дл (3,6 ммоль/л) У лиц с повышенным уровнем ОХС и наличием других факторов риска ЛПНП < 120 мг/дл (3,1 ммоль/л) У пациентов с ИБС: ЛПНП < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л)	У пациентов из группы высокого риска ЛПНП < 2,5 ммоль/л; соотношение ОХС/ЛПВП < 4 или аполипопротеин В < 0,9 г/л У пациентов из группы среднего риска: ЛПНП < 3,5 ммоль/л; соотношение ОХС/ЛПВП < 5 или аполипопротеин В < 1,05 г/л У пациентов из группы низкого риска: ЛПНП < 4,5 ммоль/л; соотношение ОХС/ЛПВП < 6 или аполипопротеин В < 1,2 г/л
Критерии для начала ЛМТ	Уровень ЛПНП, степень риска ИБС и количество факторов риска	Для пациентов без клинических проявлений: ХС > 5 ммоль/л или ЛПНП > 3 ммоль/л, если в течение 3 месяцев нефармакологическая коррекция дислипидемии (изменение образа жизни) неэффективна	У лиц с высоким риском ИБС или других заболеваний с атеротромбозом: уровень пятилетнего риска >10-15%; или ЛПНП > 4 ммоль/л; или ОХС 6 ммоль/л в сочетании с двумя факторами риска и более	Первичная профилактика: уровень пятилетнего риска > 20%; или ОХС > 8 ммоль/л или соотношение ОХС/ЛПВП > 8 и уровень пятилетнего риска – 15-20%, если в течение 3-6 месяцев нефармакологическая коррекция дислипидемии неэффективна Вторичная профилактика: ЛПНП > 2,5 ммоль/л	У лиц с повышенным уровнем ХС: ЛПНП >160 мг/дл (4,1 ммоль/л) У лиц с повышенным уровнем ОХС и наличием других факторов риска: ЛПНП >140 мг/дл (3,6 ммоль/л) У пациентов с ИБС: ЛПНП > 120 мг/дл (3,1 ммоль/л)	Лечение рекомендовано всем пациентам из группы высокого риска
Группы лиц, для которых применима оценка риска	Возраст 20-79 лет	Возраст 40-65 лет Алгоритм оценки может быть изменен в соответствии с местными данными о смертности Алгоритмы для регионов с высоким и низким уровнем риска различны	Возраст 40-70 лет		Возраст 20-64 года	Возраст 20-79 лет

низким уровнем ЛПВП, повышенным уровнем ТГ и малых плотных частиц ЛПНП. Первым шагом фармакологической коррекции в этой ситуации является назначение статинов для снижения ЛПНП. При сочетании ИБС и метаболического синдрома, как правило, требуются высокие дозы статинов. Во многоцентровом РКИ при сравнении двух режимов дозирования аторвастатина (10 и 80 мг/сут) показано, что наибольшего снижения риска удавалось достичь при применении высоких доз [74].

Хотя терапия статинами значительно снижает риск у пациентов, остаточный абсолютный риск у них значительно превышает таковой у пациентов без сахарного диабета или метаболического синдрома. Европейское клиническое руководство считает необходимым воздействовать на другие аспекты липидной триады: ЛПВП и ТГ для дальнейшего снижения риска, возможна и комбинированная терапия статинами и фибратами [75, 76, 77] или статинами и никотиновой кислотой. Предварительные результаты клинического применения никотиновой кислоты в сочетании со статинами показали, что данная комбинация эффективнее снижает кардиоваскулярный риск при сахарном диабете и метаболическом синдроме, чем монотерапия статинами. Никотиновая кислота имеет хороший профиль безопасности, что важно учитывать у пациентов с сахарным диабетом, клинически значимого влияния рекомендуемых доз никотиновой кислоты (до 2 г/сут) на гликемический профиль не выявлено. Наиболее удобны и хорошо переносятся пациентами лекарственные формы никотиновой кислоты с замедленным высвобождением [75, 78].

Пути оптимизации липидомодифицирующей терапии

У большинства пациентов с ИБС (47-85% – в зависимости от статина) при использовании стартовых доз статинов не удается достичь целевых уровней ЛПНП [79]. В последнем пересмотре клинического руководства ATP III рекомендуется всем пациентам из группы высокого риска назначать статины в дозе, достаточной для снижения исходного ЛПНП на 30-40%, в нем же предложена таблица эквивалентных доз статинов для такого снижения ЛПНП (табл. 2) [69].

Таблица 2. Эквивалентные дозы статинов, рекомендованные для снижения уровня ЛПНП на 30-40% [69]

Препарат	Доза (мг/сут)	Снижение ЛПНП (%)
Розувастатин	5-10	39-45
Аторвастатин	10	39
Симвастатин	20-40	35-41
Ловастатин	40	31
Правастатин	40	34
Флувастатин	40-80	25-35

В клинической практике сложно достичь хорошего комплайенса в лечении статинами, 15-52% пациентов не соблюдают режим назначенного лечения. Наиболее частые причины прекращения лечения – недостаточная эффективность ЛМТ или побочные реакции на препараты. Эффективными мерами в улучшении комплайенса признаны мониторинг фармакотерапии и образовательные программы для пациентов [80-82].

Коррекция дислипидемий является важнейшей задачей, связанной со снижением рисков сердечно-сосудистой патологии. По результатам многочисленных КР, рекомендуются последовательные шаги ЛМТ: скрининг пациентов, выявление факторов риска, подсчет степени индивидуального риска, отнесение пациента к одной из групп риска, определение тактики нефармакологической и фармакологической модификаций факторов риска для достижения целевых уровней липидемии, оценка эффективности предпринятых мер, при необходимости – коррекция фармакотерапии и последующий мониторинг.

Литература

1. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C., Kirby A., Sourjina T., Peto R., Collins R., Simes R. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005 Oct 8; 366 (9493): 1267-78.
2. Clearfield M., Downs J.R., Lee M., Langendorfer A., McConathy W., Gotto A.M. Jr. Implications from the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study for the Adult Treatment Panel III Am J Cardiol. 2005 Dec 15; 96 (12): 1674-80.
3. Gotto A.M. Jr. Management of dyslipidemia. Am J Med. 2002 Jun 3; 112 Suppl 8A: 10S-18S.
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease; the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994; 344: 1383-1389.
5. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., Rouleau J.L., Rutherford J.D., Cole T.G., Brown L., Warnica J.W., Arnold J.M., Wun C.C., Davis B.R., Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med. 1996; 335: 1001-1009.
6. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I., Isles C.G., Lorimer A.R., MacFarlane P.W., McKillop J.H., Packard C.J. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med. 1995; 333: 1301-1307
7. Keech A.C., Colquhoun D., Best J., Kirby A., Simes R.J., Hunt D., Hague W., Beller E., Arulchelvam M., Baker J., Tonkin A. for the LIPID study group. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. Diabetes Care. 2003; 26: 2713-2721.
8. LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med. 1998; 339: 1349-1357.
9. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002; 360: 7-22.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2003; 361: 2005-2016.
11. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., Wedel H., Beevers G., Caulfield M., Collins R., Kjeldsen S.E., Kristinsson A., McInnes G.T., Mehlsen J., Nieminen M., O'Brien E., Ostergren J. ASCOT 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.
12. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial: Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA. 2002; 288: 2998-3007.

Полный список литературы (82 пункта), находится в редакции.

SANDOZ

Дарує життя!

Туліп
аторвастатин

Таблетки 10 мг та 20 мг

Ефективно знижує рівень ліпопротеїнів низької щільності (до 61%)[1]

Значно знижує рівень тригліцеридів (до 45%)[1]

Початкова доза 10 мг 1 раз на добу

Час прийому не залежить від прийому їжі

Добра переносимість

1. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. Drugs 2001;61(12):1835-81.

№РП UA/0178/01/01: UA/0178/01/02

О.Н. Лазаренко, к.м.н., Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Чрескожные коронарные вмешательства: история и борьба с осложнениями

Принципиально новое решение оперативного лечения стенозирующих осложнений при атеросклерозе предложили в 1964 г. C.T. Dotter и M.P. Judkins [1]. Они выполнили механическое внутрисосудистое расширение бедренной артерии при помощи коаксиального катетера. В дальнейшем G. Porstmann провел ряд экспериментов с использованием латексного баллона и внутрисосудистого катетера [2]. A.R. Gruentzig ознакомился с методом C.T. Dotter в Германии у Eberhard Zeitler и впоследствии развил это новое направление в хирургии сосудов [3]. В 1977 г. в Цюрихе A.R. Gruentzig выполнил первое вмешательство по этой методике, применив внутрисосудистую баллонную ангиопластику в клинике [4]. Проведение чрескожной транспросветной коронарной ангиопластики (ЧТКА) реально уменьшало стеноз коронарной артерии (КА), а также устраняло объективные и субъективные проявления ишемической болезни сердца (ИБС) [5].

Положительный эффект, получаемый при баллонной ангиопластике (БА), исследователи вначале объясняли увеличением просвета сосуда за счет раздавливания и фрагментации атеросклеротической бляшки (АБ) [1]. При дальнейших наблюдениях было установлено, что раздувание баллона сопровождается фокальным разрушением АБ и ее компрессией с распределением компонентов бляшки по стенке сосуда. Вокруг атеромы возникали надрывы интимы и медии, которые проявлялись при коронарографии (КГ) более или менее выраженной диссекцией тканей. Разрушение самой АБ оказалось малозначительным. Закрытие дефекта тканей коронарной артерии новым эндотелием, с восстановлением целостности стенки артерии, происходило через несколько недель после вмешательства [6-9].

После успешного проведения ЧТКА появилось значительное количество больных, от которых поступали жалобы на возобновление стенокардии спустя 4-6 месяцев. При повторной КГ у этих пациентов A.R. Gruentzig и соавт. выявили рецидив сужения просвета в области вмешательства [10, 11]. Было установлено, что чрезмерная выраженность процесса восстановления целостности стенки КА приводит к ее повторному сужению – рестенозу [12-14]. Это обстоятельство изменило отношение кардиологов к ЧТКА как методу лечения ИБС, ее эффективность начали оценивать, принимая во внимание частоту развития рестеноза КА.

Повторное сужение артерии – патология, которая возникает после вмешательства и до сих пор считается ведущей проблемой эндоваскулярной хирургии. Термин «рестеноз» – как понятие – последовательно переходит от одного его проявления к другому. Гистологически рестеноз на месте выполненной БА определяется выраженным разрастанием неоинтимы, которое, в свою очередь, приводит к появлению гемодинамически значимого сужения просвета артерии. Оно диагностируется при проведении ангиографии и переходит уже в ангиографическое понятие рестеноза. Возвратная стенокардия, развившаяся в среднем через 4-6 месяцев у больных с ИБС после ЧТКА, трактуется кардиологами как клиническое проявление рестеноза [15, 16].

В зависимости от определения (морфологический, клинический или ангиографический рестеноз) частота его возникновения после БА составляет 30-50% в отдельных клинических и ангиографических подгруппах пациентов [17]. Предлагаются различные определения термина «рестеноз». Наиболее распространенным показателем ангиографического рестеноза является сужение просвета артерии более чем на 50%, которое определяется при повторной ангиографии после успешно проведенной БА через 3-6 месяцев [18].

Доказано, что ответ на повреждение стенки артерии в определенной степени происходит у всех пациентов [19], поэтому для оценки рестеноза в большой популяции больных сегодня используются показатели кумулятивной частоты распределения переменных минимального диаметра сосуда или процент диаметра стеноза сосуда [20].

В настоящее время существует следующее представление о механизме возникновения рестеноза. Травма стенки сосуда, возникающая при выполнении БА, приводит к повреждению эндотелия, разрыву внутренней эластической мембраны, отделяющей интиму от медии, и повреждению мышечного слоя артерии [8, 21]. Десквамация эндотелия и обнажение базальной мембраны сопровождаются немедленной адгезией тромбоцитов на поврежденные и соседствующие с травмой участки стенки сосуда. Биологическая роль этого механизма особенно важна при восстановлении целостности сосудистой стенки. Уже через 20 с тромбоциты и лейкоциты прилипают к обнаженному субэндотелиальному слою. Отмечено, что чем глубже происходит повреждение стенки сосуда, тем чаще встречается скопление агрегатов, вплоть до образования многослойного покрытия из тромбоцитов [22]. Численная плотность тромбоцитов достигает максимума к десятой минуте после деэндотелизации

и сохраняется на этом уровне в течение 24 часов. В дальнейшем адгезивность слоя тромбоцитов, по отношению к форменным элементам быстро падает. Плотность его градуированно снижается, и через 48 часов уже появляются участки, лишенные тромбоцитарной выстилки [23]. Дальнейшая активация тромбоцитов после контакта с медией вызывает их агрегацию и образование тромба [24, 25]. При агрегации тромбоциты выделяют факторы роста (ФР) и интерлейкины, которые активируют, в свою очередь, клеточную пролиферацию [26-28]. В этом процессе принимают участие следующие ФР: фактор роста тромбоцитов (ФРТ), трансформирующие фактор роста-β (ТФР-β) и его три изоформы: β_1, β_2, β_3, фактор роста фибробластов (ФРФ), эпидермальный фактор роста (ЭФР), инсулиноподобный фактор роста (ИПФР) [29-36]. Сами по себе ФР в активной форме существуют крайне непродолжительное время. Период полужизни активной формы ТФР-β, определяемой *in vivo* в плазме крови, составляет всего 2,7 ± 0,4 мин [37]. Эта форма ТФР-β в течение первых 30 мин связывается с рецепторами мембран гладкомышечных клеток (ГМК), внедряясь внутрь клетки, и привносит в нее митогенный сигнал [38]. Свободные рецепторы к ТФР-β на поверхности ГМК в это время блокируются, и клетка становится интактной к митогенному сигналу оставшихся и продуцируемых в дальнейшем ТФР-β [38, 39]. Существенным в понимании процесса миграции и пролиферации эндотелиальных клеток (ЭК) и ГМК является то, что все ФР обладают перекрестной реакцией связывания [40]. «Координированность во времени и пространстве роста тканей организма в соответствии с этапами онтогенеза может обеспечиваться именно установлением определенного соотношения ряда стимуляторов и ингибиторов пролиферации клеток, а также определенной чувствительностью клеток к их воздействиям» (С.И. Кусень, Р.С. Стойка) [41]. Поэтому, даже влияя опосредованно и только на один или два ФР, можно добиться положительного эффекта в угнетении миграции и пролиферации ГМК, что доказано ранее [42].

Миграция ГМК проходит сквозь поврежденную внутреннюю эластическую мембрану в сторону просвета артерии. Развивающееся асептическое воспаление в месте травмы приводит к активации макрофагов, которые подвергаются трансформации, продуцируют экстрацеллюлярный матрикс (ЭМ) и пролиферируют вместе с ГМК в сторону просвета сосуда [28, 29].

Механическое повреждение стенки артерии при БА активирует ренин-ангиотензиновую систему и способствует выделению ангиотензина II (АТ II), принимающему активное участие в процессе цитогенеза. Существует устоявшееся мнение, что частичная десквамация эндотелия под действием АТ II может быть обратимой [43], а антагонисты рецепторов $АТ_1$ могут предотвращать патологическое ремоделирование стенки сосуда [44].

Определено, что восстановление целостности стенки артерии начинается в течение первых 48 часов после травмы. В это время уже видны на цитологических препаратах мигрирующие и пролиферирующие ГМК в поврежденной части сосудистой стенки [45, 46]. С начала второй недели видоизменений и до 4-6 месяцев трансформации тканей сосудистой стенки проходит процесс замещения ЭМ, выделяемого макрофагами и ГМК, на коллагеновые и эластиновые волокна. Это приводит к ремоделированию просвета артерии [47, 48], а также динамически уменьшаются (или отсутствует компенсаторное увеличение) размеры сосуда [14]. Имеются предположения, что попытки уменьшить частоту рестеноза потерпели неудачу отчасти из-за недооценки важности этого фактора [49].

Появлению рестеноза артерий способствуют многие факторы: диабет, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, предшествующий чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) рестеноз артерии [50, 51]. Повторное сужение сосуда чаще развивается в начальном отделе передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой венечной артерии, в КА малого диаметра, при полной окклюзии артерии и продолжительном первичном стенозе [52]. Необходимо учитывать и особенности проведения самой ЧТКА (высокий процент остаточного стеноза после БА и незначительный минимальный диаметр сосуда) [20]. Таким образом, возможность связать эти факторы и предсказать риск развития рестеноза – у многих пациентов чрезвычайно трудные задачи.

Для предотвращения возникновения рестеноза многие клиницисты пытались применять фармакологические средства, но достичь эффекта, к сожалению, практически не удалось никому (табл. 1).

Взаимосвязь между развитием рестенозов и патологоанатомическими изменениями в сосудистой стенке изучена недостаточно. Отмечено, что морфологическое состояние АБ и степень стеноза, вызванного ею, сказываются на непосредственных результатах после БА [68, 69].

Таблица 1. Применение фармакологических препаратов, направленное на снижение частоты развития рестеноза (*p < 0,05)

Исследование	Год	Количество пациентов	Метод	Частота рестенозов, %	
				плацебо/контроль	лечение
Schwartz [53]	1988	374	Аспирин + дипиридамол	39	38
Ellis [54]	1989	416	Гепарин	37	41
Pepine [55]	1990	915	Метилпреднизолон	39	40
CARPORT [56]	1991	649	Вапипрост	19	21
O'Keefe [57]	1991	197	Колхицин	22	22
MERCATOR [58]	1992	735	Цилазаприл	28	28
Serruys [59]	1993	658	Кетансерин	32	32
ERA [60]	1994	458	Эноксапарин	51	52
Leaf [61]	1994	551	Рыбий жир	46	52
Weintraub [62]	1994	404	Ловастатин	42	39
Tardif* [63]	1997	317	Пробукол	39	21
TREAT* [64]	1999	255	Траниласт	39	18
ITALICS* [65]	1998	85	Олигодехоксинукмотит c-mic РНК	38	34
ERASER* [66]	1999	215	Абциксимаб	12	19
TRAPIST [67]	2001	312	Трапидил	24	31

В настоящее время наиболее перспективным методом для снижения частоты развития рестеноза считается внутрисосудистый эндопротез – стент (ажурный каркас), который имплантируется в просвет артерии для поддержания поврежденной стенки и противостояния эластическому сокращению сосуда после ЧТКА. В 1983 г. C.T. Dotter [70] и A. Cragg [71] сообщили о чрескатетерной установке стента собаке в бедренную артерию на месте выполненной БА. Этот метод быстро нашел своих сторонников. В мае 1985 г. в Киеве впервые в мире хирург Николай Леонтьевич Володось [72] установил больному стент в периферическую артерию. Первыми стент в коронарную артерию установили в 1986 г. Jacques Puel [73] в Тулузе и Ulrich Sigwart [74] в Лозанне. Со времени применения данного метода профилактики рестенозов в мире разработано большое количество конструкций эндопротезов. Практически каждый год появляются новые модели, около 30 из них разрешены сегодня для применения в клиниках стран Европы, Азии и Америки [75].

Для доказательства преимуществ установки стента после ЧКВ в сравнении с выполнением рутинной ЧТКА с 1994 по 2000 г. проведено 11 рандомизированных исследований, в которых приняли участие около 7 тыс. пациентов (табл. 2).

Для разработки устройств, подходящих к имплантации в сосудистое русло, было потрачено много времени. Проведено большое количество исследований по тестированию материалов и проектированию оптимальных конструкций стентов. По мнению инженеров, эндопротезы должны быть достаточно жесткими, чтобы оказывать сопротивление силе сжатия стенки артерии, и в то же время гибкими по продольной оси для транспортировки через извитые участки сосуда или имплантации в изогнутые сегменты артерии. Эти свойства должны обеспечиваться архитектоникой каркаса и особенностями материала, из которого будет изготавливаться эндопротез. Кроме того, необходимо, чтобы стент не вызывал тромбообразования на своей поверхности и не подвергался коррозии. Таким образом, на данном этапе проблемы реваскуляризации артериального русла сформулированы следующими требованиями к стентам.

1. Эластичная конструкция.
2. Способность проходить извитые места.
3. Низкий профиль конструкции
4. Рентгенконтрастность.
5. Тромборезистентность.
6. Гидродинамическая совместимость.
7. Биосовместимость.
8. Неограниченная расширяемость.
9. Высокая радиальная прочность.
10. Кольцевая зона действия.
11. Маленькая площадь поверхности.

Материалы, из которых сегодня производят эндопротезы, соответствуют в основном всем вышеперечисленным требованиям. Для изготовления большинства моделей стентов, таких как Wallstent, Palmaz-Schatz, Gianturco-Roubin, NIR, ACS Multilink, AVE Microstent, используется нержавеющая сталь медицинского назначения 316L. Также применяются различные сплавы, в частности тантал в стентах фирм Cordis, Strecke, Wiktor и нитинол для марок Angiomed-USCI, Radius, Cardiocoil. Выпускают стенты из полимеров и магниево-литиевых сплавов [75, 87, 89].

Стенты Palmaz-Schatz, ACS Multilink, beStent, NIR, SCIMED производят из трубчатых заготовок, на которых при помощи лазерных технологий получают прорези различной формы. Wallstent плетут из проволоки, стенты Gianturco-Roubin, Wiktor, Cordis, Strecker, Cardiocoil изготавливают на базе проволочных заготовок. По конструкционным решениям стенты делят на спиральные, сетчатые, кольцевые, трубчатые и смешанные. Каждая конструкция обладает своими преимуществами и недостатками. Трубчатые эндопротезы имеют незначительную продольную гибкость и оказывают большое сопротивление радиальным сокращениям стенки артерии. Проволочные стенты Wiktor, Strecker и Cordis, сегменты которых соединены между собой кольцами с зигзагообразными или синусоидообразными секциями, сохраняя гибкость, в то же время оказывают значительное сопротивление радиальной силе артериальной стенки. Wallstent изготовляют из одножильной проволоки, стент марки Angiomed-USCI – из нескольких, переплетенных между собой [75, 87].

По методу установки в сосуды эндопротезы делятся на саморасширяющиеся (Wallstent, Cardiocoil, Angiomed-USCI) и стенты, конструкции которых расширяются при помощи баллона (Palmaz-Schatz, Gianturco-Roubin, ACS Multilink, beStent, NIR, SCIMED, Cordis, Wiktor и др.). Саморасширяющиеся стенты доставляют на место имплантации с помощью специальной системы, где эндопротез фиксируется в собранном виде. Стент выдвигается из устройства в месте манипуляции и самопроизвольно расширяется, а система доставки извлекается из сосудистого русла. Эндопротезы, расширяющиеся при помощи баллона, доставляются в место ангиопластики на баллон-катетере в сжатом состоянии. Установка происходит при раздувании баллона и растягивании конструкции до нужного диаметра. Для имплантации стентов обоих типов часто требуется проведение предварительной дилатации атероматозно измененного сегмента артерии. Эта процедура помогает

Таблица 2. Возникновение рестенозов при установке стентов в коронарную артерию и при проведении ЧТКА

Исследование	Год	Месяцы	Стент/баллон	Ангиографический рестеноз, %			Повторная реваскуляризация того же сосуда, %		
				стент	баллон	P	стент	баллон	P
STRESS [76]	1994	7	205/202	31,6	42,1	0,046	19,5	23,5	0,72
BENESTENT I [77]	1994	7	259/257	22	32	0,02	13,5	23,5	0,05
TASC I [78]	1995	6	270	31	46	0,01	–	–	–
Verasci [79]	1997	12	60/60	19	40	0,02	10	25	0,05
STRESS II [80]	1998	12	109/89	–	–	–	10	20	–
BENESTENT II [81]	1998	6/12	413/414	16	31	< 0,001	8,0	13,7	< 0,001
OCBAS [82]	1998	6/12	57/59	19,2	16,1	–	17,5	13,5	–
EPISTENT [83]	1997	6	1603/796	–	–	–	8,7	15,4	< 0,001
Erbel (RSS) [84]	1999	6	191/192	18	32	0,03	–	–	–
START [85]	1999	6/48	229/223	29	45	< 0,001	12	24,6	< 0,002
OPUS [86]	2000	6	230/249	–	–	–	3,0	10,1	0,05

частично разрушить АБ, имеющую малоподатливую фиброзную кальцинированную структуру. Для этого обычно проводят ЧТКА с применением баллона высокого давления. Предилатация позволяет создать канал, по которому в дальнейшем эндопротез подается в место имплантации без значительных усилий, приводящих к деформации или сдвиганию стента с баллон-катетера [90].

Риск проведения ЧТКА до использования стентов у больных с различным анатомическим строением артерий описан в рекомендациях Ассоциации американских кардиологов [91, 92]. Классификация поражений КА, основанная на их тяжести [92-94], была пересмотрена в связи с успехами ЧКВ. В большей степени этому послужила способность эндопротезов снижать частоту непосредственных и отдаленных осложнений при ЧКВ [95]. При этих вмешательствах имплантацию стентов проводят с целью снижения вероятности развития рестеноза.

Новый метод лечения ИБС – установка стентов – вызвал возникновение другой патологии – рестеноз в стенте (РвС). В настоящее время это самая существенная проблема в эндоваскулярной хирургии. Возможно, комплексное применение новых инженерных решений, скрупулезное изучение поведения сосудистой стенки после имплантации эндопротеза и патогенетически обоснованная фармакологическая поддержка помогут найти решение этой проблемы. На Международном симпозиуме по коронарной биомеханике и рестенозам в 2003 г. R. Virmani и P. Barragan высказали мнение о том, что «в настоящее время необходимо заменить понятие биосовместимость по отношению к эндоваскулярным протезам на биоадаптацию их к сосудистой стенке. Сосуды нужно рассматривать как орган в целом, а не участок стенки, ответивший на вмешательство» [96].

Клиницисты отмечают большое количество вариантов развития РвС. Установлено, что диффузный тип рестеноза и полная окклюзия наблюдаются у пациентов при повторном вмешательстве на сосудистом сегменте, в который ранее имплантирован стент. Фокальный рестеноз чаще возникает при установке эндопротезов в артерии большого диаметра [97]. При анализе отдаленных результатов после установки стентов 509 больным ИБС было установлено, что рестеноз развился у 25,5% пациентов, причем почти у 60% из них стенокардия отсутствовала [98]. S.K. Sharma и соавт. рассматривали результаты после установки стентов модели Palmaz-Schatz в 109 случаях. Диффузный тип развития РвС был отмечен в 78% случаев, только у 22% случаев повторные сужения носили фокальный характер. Также авторы обратили внимание на то, что при установке нескольких стентов диффузный РвС возникал чаще, чем при установке одного стента [99]. Стенты снижают частоту рестеноза по сравнению с традиционной ЧТКА, однако сужение просвета в самом стенте, обусловленное разрастанием неоинтимы, развивается у 10-58% пациентов [76, 77, 100, 101].

Факторы, которые способствуют развитию РвС у больных практически те же, что и при развитии рестеноза после ЧТКА [20, 50-52]:

- небольшой диаметр сосуда, в который имплантирован эндопротез [102];
- незначительный минимальный диаметр сосуда после ЧКВ [103];
- выраженный остаточный стеноз после установки эндопротеза [104];
- поражение ПМЖВ левой венечной артерии [19];
- длина стента;
- наличие сахарного диабета [84, 103-107].

В результате внутрисосудистого УЗИ коронарной артерии установлено, что РвС может локализоваться внутри эндопротеза из-за разростания неоинтимы или по его краям за счет гиперплазии интимы и ремоделирования просвета артерии [108]. У 115 больных через 6 месяцев после установки Palmaz-Schatz стентов R. Hoffmann и соавт. провели внутрисосудистое УЗИ участков артерий с эндопротезами. Врачи отмечали однородное разрастание соединительной ткани через звенья стента с более выраженной пролиферацией неоинтимы в месте сочленения двух звеньев [109]. Именно место сочленения звеньев стента оказалось самым уязвимым для пролабирования стенки сосуда, приводящей к наибольшему сужению просвета артерии. При другом обследовании частота рестеноза, локализующегося на краях стентов Palmaz-Schatz, достигала 26%. В этом случае главным предвестником краевого РвС была выраженность атеросклеротического поражения в смежном с интервенцией участке сосуда [109]. R. Mehran и соавт. изучили 288 случаев РвС у 245 пациентов и отметили, что частота последующей реваскуляризации сосуда зависела от выраженности и протяженности РвС при [110]:

- фокальном рестенозе (≤ 10 мм длиной) – 19%;
- диффузном рестенозе (> 10 мм внутри стента) – 35%;
- пролиферативном рестенозе (> 10 мм выходящий за стент) – 50%;
- окклюзивной форме рестеноза – 83%.

В настоящее время в клиниках применяют несколько видов различных вмешательств и профилактических мероприятий, направленных на снижение РвС.

I. Медикаментозную поддержку.

II. «Рассекающий» баллон.

III. Повторную баллонную ангиопластику.

IV. Установку стента в стент.

V. Прямую коронарную, ротационную атерэктомию или лазерную ангиопластику.

VI. Брахитерапию с использованием β- или γ-источников радиации.

VII. Имплантацию стентов, которые выделяют цитостатические и цитотоксические вещества.

I. Исследование ERASER (n = 215) дало возможность выявить, что внутривенное введение ингибитора гликопротеина IIb/IIIa абсиксимаба (РеоПро) в стандартной дозировке 0,25 мг/кг массы тела больного при выполнении ЧКВ не способствовало снижению числа РвС. Через 6 месяцев повторный стеноз в эндопротезе развился у 18,9 или 19,4% пациентов. Увеличение количества рестенозов зависило от времени введения препарата (± 12 часов). При проведении КГ с компьютерной обработкой изображения у больных, получавших плацебо, РвС констатирован в 11,6% случаев [66]. J.D. Talley отмечает, что применение таких препаратов, как абсиксимаб, тирофибан и эптифибатид, при проведении ЧКВ не способствует сокращению числа повторных интервенций, связанных с развитием РвС [111]. Ингибиторы

гликопротеина IIb/IIIa влияют только на непосредственные результаты при ЧКВ [112]. Введение больным трапидила в дозе 200 мг в исследовании TRAPIST (n = 312) увеличило число рестенозов до 31%, по сравнению с 24% в контрольной группе пациентов [67]. При проведении исследования ITALICS перед установкой Wallstent непосредственно в место имплантации стента были проведены инъекции ODN c-myc RNA, однако, несмотря на это, степень развития РвС не снизилась [65].

II. Рассекающие баллоны использовали при ЧТКА до появления стентов, сегодня они так же используются довольно широко. Благодаря своим лезвиям он легче проходит через стенозированные участки артерии. Для проведения ангиопластики необходимо более низкое давление в баллоне, так как сами по себе лезвия способствуют направленному рассечению тканей с последующим расширением стенозированного сегмента, предохраняя таким образом сосуд от перерастяжения и предотвращая значительную дессекцию стенок артерии [113]. Рассекающие баллоны, к сожалению, не снижают частоту развития рестенозов, такой вывод сделали R. Bonan и G. Dangas в рандомизировнном исследовании Restenosis Cutting Balloon Evaluation (RESCUT), проведенном в 23 центрах стран Европы [114]. M. Leon и T. Suzuki в рандомизированном исследовании Restenosis Reduction by Cutting Balloon Evaluation (REDUCE II), в котором приняли участие 466 больных, подтвердили это утверждение [115].

В период с 1997 по 2001 г. проведено 34 исследования с целью изучения возможностей борьбы с РвС (табл. 3).

III. Для уменьшения числа РвС проводят рутинную повторную БА [143-146], при этом механизм восстановления просвета сосуда заключается в дальнейшем расширении эндопротеза и выдавливании пролиферирующей ткани через прутья стента [144, 146]. Внутрисосудистое УЗИ после лечения рестенозов в Palmaz-Schatz стентах (n = 64) показало, что увеличение диаметра сосуда достигается за счет дополнительного расширения стента (56 ± 28%) и уменьшения количества неоинтимы (44 ± 28%) [145]. Несмотря на применение высокого давления, после БА остается относительно выраженный резидуальный стеноз. В низкой эффективности рутинной БА при дилатации развившегося РвС можно убедиться, ознакомившись с исследованиями, проведенными D.S. Baim и соавт. [146]. Изучая результаты установки Palmaz-Schatz стентов у 105 больных, они отметили, что через 7 месяцев пришлось проводить повторную БА в стенте у 48% пациентов. Рестенозы после дилатации в стенте были ангиографически задокументированы в 54% случаев. В остальных 13 программах по изучению результатов БА в стенте не удалось доказать ее преимущества как метода лечения РвС [116, 119, 124-133]. L.M. Myllarniemi и соавт. [147] объясняют это явление тем, что травма ранее образованной неоинтимы вызывает повторный пролиферативный ответ ГМК. После второй травмы пролиферативный ответ ГМК, которые расположены в неоинтиме, возрастает в арифметической прогрессии и связан со значительным увеличением эндотелиального Р-селектина и неоинтимального VCAM-1.

IV. Шесть клинических исследований по применению повторной имплантации эндопротеза в стент, как очередного метода борьбы с РвС, не дали положительного

Таблица 3. Эффективность повторного ЧКВ при рестенозе в стенте

Исследование	Год	Агент вмешательства	Количество пациентов	Рестеноз, %	
			плацебо/лечение	плацебо	лечение
Elezi [116]	1999	Стент в стент	273/100	35,8	47,7
Al Sergani [117]	1999	Стент в стент	32	–	31
Antoniucci [118]	2000	Стент в стент	68	–	32
Lee [119]	1998	Ротационная атерэктомия	45/36	47	25
Radke [120]	1999	Ротационная атерэктомия	45	–	45
Sharma (ROSTER) [121]	1998	Ротационная атерэктомия	100	28	26
vom Dahi (ARTIST) [122]	1999	Ротационная атерэктомия	152/146	51,2	64,8
Mehran [123]	2000	Ротационная атерэктомия	130/119	26	28
Jolly [124]	1999	Ротационная атерэктомия	30	–	50
Goldberg (BARASTER) [125]	2001	Ротационная атерэктомия	151/46	52	60
Lee [119]	1999	Баллонная ангиопластика	36/45	25	47
Elezi [116]	1999	Баллонная ангиопластика	100/273	47,7	35,8
Mehran [126]	1997	Баллонная ангиопластика	45/47	38	21
Jolly [124]	1999	Баллонная ангиопластика	116	–	22
Alfonso [127]	1999	Баллонная ангиопластика	56	–	54
Bossi [128]	2000	Баллонная ангиопластика	234	–	24,8
Reimers [129]	1997	Баллонная ангиопластика	124	–	24
Eltchanionoff [130]	1998	Баллонная ангиопластика	52	–	54
Bauters [131]	1998	Баллонная ангиопластика	103	22	17
Dauerman [132]	1998	Баллонная ангиопластика	30/30	28	46
Goldberg (BARASTER) [125]	2001	Баллонная ангиопластика	46/151	60	52
Giri (LARS) [133]	2001	Баллонная ангиопластика	64/93	39,1	45,2
Mahdi [134]	1998	Прямая атерэктомия	45	–	28,3
Dauerman [132]	1998	Прямая атерэктомия	30/30	46	28
Mehran [126]	1997	Лазерная ангиопластика	47/45	21	38
Mehran [123]	2000	Лазерная ангиопластика	119/130	28	26
Köser [135]	2000	Лазерная ангиопластика	89	–	54
Dahm [136]	2000	Лазерная ангиопластика	39	–	23,1
Giri (LARS) [133]	2001	Лазерная ангиопластика	93/64	45,2	39,1
Dangas [137]	2000	Лазерная ангиопластика	99	–	32,1
Waksman (γWRIST) [138]	2000	Внутрикоронарное облучение	65/65	47	39
Waksman (START) [139, 140]	2001	Внутрикоронарное облучение	244/232	45,2	28,8
Leon (Gamma-1) [141]	2001	Внутрикоронарное облучение	252/130	33	55
Ajani (INHIBIT) [142]	2001	Внутрикоронарное облучение	332	50	19

результата [116-118, 148-150]. У 20% больных из 124 пациентов, успешно перенесших повторное ЧКВ по поводу развившегося РвС, возобновилась клиническая симптоматика ИБС. Через 27,4 ± 14,7 месяца повторная реваскуляризация того же сосуда была проведена у 11% больных [151].

Частота возобновления стенокардии у больных ИБС, связанной с появлением рестеноза в стенте после ЧКВ, возрастает при наличии следующих факторов [151]:

- повторного вмешательства в шунтах;
- многососудистого поражения;
- низкой фракции выброса (ФВ);
- менее чем 3-месячного промежутка между имплантацией эндопротеза и повторным вмешательством.

V. Исследование ARTIST [122] было посвящено изучению ротационной атерэктомии в сравнении с ЧТКА при лечении развившегося РвС. В 152 случаях ЧТКА совмещали с ротационной атерэктомией и в 146 – проводили только ЧТКА при РвС. Преимущества методики ротационной атерэктомии не отмечены. Через 6 месяцев при проведении КВГ рестеноз в группе пациентов, подвергшейся ротационной атерэктомии, диагностировали у 64,8% больных, в группе рутинной ЧТКА – у 51,2% больных [122]. Сравнивая между собой наиболее прогрессивные методы ЧКВ, включающие различные коронарные атерэктомии (17 программ) [119-125, 132, 135, 152-160] и применение эксимерного лазера (6 исследований) [123, 126, 133, 135-137] для лечения РвС, оптимального метода не зафиксировано. Имеющиеся данные свидетельствуют о некотором улучшении ангиографических результатов при использовании этих устройств, хотя на сегодняшний день не имеется достоверных сведений о том, что они оказывают существенное влияние на снижение числа РвС.

VI. Идея использования проникающей радиации для подавления роста клеток была заимствована эндоваскулярными хирургами из онкологической практики. Применение радиоактивного облучения внутри КА при ЧКВ ограничивало развитие повторного стеноза [161, 162]. Однако большими проблемами оставались разработка технического обеспечения, вопросы дозировки и времени облучения, а также источник излучения [163-166]. Методы внутрикоронарного облучения быстроживущими изотопами ^{32}P, ^{48}V, ^{90}Y, ^{90}Sr, ^{192}Ir при проведении ЧКВ серьезно изучались [167-171]. В исследованиях WRIST [138], GAMMA-1 [141], INHIBIT [142], ARTISTC & ARREST [172], BETA WRIST [173], PREVENT [174] обследовали более 600 пациентов с РвС, которые подверглись γ- и β-облучению при установке стента. Несмотря на это, единого мнения о правомочности брахитерапии при проведении ЧКВ у клиницистов выработано не было. Исследование SCRIPPS было рандомизированным двойным слепым плацебо контролируемым [175]. Через 6 месяцев у группы больных (n = 26) после внутрипросветного γ-облучения ^{192}Iridium ангиографический рестеноз развился в 17% случаев. В группе плацебо (n = 29) повторное сужение образовалось у 54% (p = 0,01) пациентов. По прошествии трех лет в наблюдаемых группах (p < 0,05) величины существенно изменились – 33,3 и 63,3% соответственно [176]. Развитие поздних окклюзий КА после радиоактивного облучения стенки сосуда, прослеженные при ретроспективном изучении таких исследований, как WRIST, GAMMA-1, ARTISTIC, SVG WRIST, LONG WRIST, High-dose WRIST, BETA WRIST, PREVENT, заставили врачей задуматься о перспективности брахитерапии [177]. R. Waksman и соавт. из 473 больных с РвС 165 рандомизировали в группу плацебо и 388 пациентов – в группу, которой проводили облучение при ЧКВ. Окклюзия артерии через 5,4 ± 3,2 месяца была выявлена у 9,1% больных, перенесших облучение стенки сосуда, у 1,2% – в группе плацебо (p < 0,001). В результате тромбоза КА в группе, подвергшейся воздействию γ- и β- лучей, у 12 пациентов развился ОИМ. У 14 больных возникла нестабильная стенокардия, у 2 – окклюзия артерии протекала асимптоматично [176]. Главным предиктором окклюзии было определено внутрикоронарное радиоактивное облучение. В рандомизированном исследовании START, в которое были включены 476 пациентов, также изучали профилактику возникновения РвС после ЧКВ при помощи проведения облучения γ- и β-источниками [139, 140]. В исследовании по протоколу предусматривалось применение клопидогреля и аспирина в течение 3 месяцев после ЧКВ, поскольку у врачей изначально возникали опасения поздней эндотелизации поверхности стента и области проведения ЧКВ. Изучая поведение стенки сосуда при брахитерапии, было обращено внимание на характерные изменения в его просвете после облучения. Пространство перед стентом и после него повторно стенозировалось на всем его протяжении и имело очертание яйца, вследствие чего этот феномен получил соответствующее название. Его объяснение, как оказалось, было простым. Наведенная радиация в малых дозах оказывает стимулирующее действие на клетки, вызывает их деление, разрастание и образование рестеноза впереди и сзади стента. Непосредственно же в просвете стента брахитерапия настолько значительно подавляет клеточный рост, что замедляет эндотелизацию поверхности стента [178-181]. Это в свою очередь приводит к поздним тромбозам просвета стента после проведения ЧКВ. В сложившейся ситуации пациентам показано проведение антитромбогенной терапии на протяжении 12 и более месяцев, что значительно удорожает лечение. Все перечисленные недостатки брахитерапии сдерживают ее широкое распространение в клинической практике.

VII. Самыми новыми разработками, направленными на предупреждение рестеноза в эндопротезе, являются коронарные стенты, на поверхность которых нанесен полимер, выделяющий (элюирующий) специфические вещества, представляющие собой препараты, обладающие цитотоксическими или цитостатическими свойствами, благодаря которым подавляются пролиферация и деление ГМК. Подобные препараты применяют в большей степени в лечении злокачественных опухолей и в трансплантационной хирургии.

В больнице Ленокс Хилл (штат Нью-Йорк) только у 5% больных (n = 40), страдающих ИБС, было отмечено развитие рестенозов в просвете металлических стентов. Дело в том, что этим пациентам проводили системную химиотерапию в связи с онкологическими заболеваниями,

развившимися у них ранее [182]. В контрольной группе больных (n = 38), которые не получали химиотерапию, после установки стентов рестеноз был зафиксирован у 26% пациентов. Причем у больных, получавших полифункциональные алкилирующие препараты, антрациклиновые антибиотики и растительные алкалоиды, рестенозы отмечены не были. Подобные сообщения вселили надежду инвазивным кардиологам остановить таким образом развитие РвС. По данным M. Moscucci и D.W.M. Muller, только в США в повторной реваскуляризации миокарда по поводу рестеноза после ЧКВ ежегодно нуждаются более 100 тыс. пациентов. Затраты на лечение рестенозов в этой стране в 1996 г. составили более 2 млрд долларов [183].

M. Poon и соавт. установили, что вещество рапамицин (сиролимус) блокирует клеточный цикл деления от G_1 до S фазы и ингибирует пролиферацию и миграцию ГМК [184, 185]. Все исследования, проведенные на животных, дали положительный результат, вследствие чего эта разработка была взята на вооружение для лечения РвС в клинике. В отличие от брахитерапии, которая вызывает замедление эндотелизации поверхности стента и приводит к поздним тромбозам эндопротеза [179], требуя продолжительной антитромбоцитарной терапии, покрытые сиролимусом эндопротезы могут действовать по-иному. Эти имплантанты вызывают очень низкий уровень пролиферации неоинтимы, их установка не сопровождается образованием краевых эффектов или воздействием на нестабильную бляшку под сегментами стента [186].

Также были проведены исследования с паклитакселем, новым противоопухолевым препаратом класса таксан. Он был получен из тихоокеанского тиса и являлся первым препаратом, успешно используемым при лечении рака груди, яичников и других патологий. Таксаны оказывают цитотоксическое действие путем увеличения количества и сосредоточения необыкновенно стойких микротрубочек в цитоплазме. Данные микротрубочки необходимы при клеточном делении, миграции и передаче внутриклеточного сигнала во внеклеточных секреторных процессах. Паклитаксел влияет на клеточную пролиферацию, в основном на ГМК и менее ЭК, миграцию, воспаление и продуцирование ЭМ. Все эти процессы являются важными составляющими возникновения рестеноза. В отличие от других антипролиферативных агентов, паклитаксел очень лиофилен, может быстро включатся в клетку и обладать длительным последующим действием, даже после кратковременного одноразового применения в малых дозах. В экспериментальных исследованиях на животных по развитию рестеноза было установлено снижение неоинтимального стеноза без вмешательства в нормальный процесс эндотелизации [187].

Первый проблеск надежды появился у ученых при проведении пилотного исследования в Сан Пауло (Бразилия) и Роттердаме (Нидерланды). В ходе данного исследования 45 больным ИБС были установлены стенты, которые несли на своей поверхности рапамицин (сиролимус). Пациентам через 6 и 12 месяцев после имплантации стентов было проведено внутрикоронарное УЗИ, показавшее отсутствие разрастания неоинтимы [188, 189]. В дальнейшем под эгидой ведущих фармакологических фирм Boston Scientific и Cordis проведено значительное количество различных исследований, которые смогли дать поразительные результаты (табл. 4).

В 2003 г. стенты с покрытием, драг-элютинг стент (ДЭС), содержащие паклитаксел или сиролимус, были разрешены для выполнения ЧКВ при лечении ИБС в США и странах ЕС, и с этого момента широко применяются.

Эффективность и безопасность новых стентов находятся под пристальным вниманием клиницистов. ДЭС представляют собой новое поколение активных стентов, и отдаленные результаты при их имплантации неизвестны. В различных сообщениях исследователи приводят факты возникновения до 15% поздних тромбозов КА с развитием ОИМ в просвете имплантированного ДЭС [196-199]. Описаны случаи развития аневризм КА в разные сроки в месте имплантации стента и его смещения по просвету сосуда [200-203]. Подобные явления клиницисты объясняют запаздывающей эндотелизацией поверхности эндопротезов из-за действия цитостатиков.

В настоящее время проводятся многоцентровые исследования для оценки эффективности использования активных стентов, в частности REALITY, целью которого является сравнение результатов эффективности использования стентов CYPHER и TAXUS в отдаленном периоде (6, 12 и 24 месяцев). В исследование включены 1 386 пациентов из 90 центров стран Европы, Латинской Америки и Азии. Через 8 месяцев в группе больных, которым был имплантирован стент CYPHER с сиролимусом, зафиксирован ангиографический рестеноз у 9,6% больных, в группе TAXUS с паклитакселем – у 11,1% больных (p = 0,31). После 12 месяцев наблюдения отмечены главные коронарные события (смерть, ОИМ, тромбоз в стенте, кровотечения и реваскуляризация просвета сосуда) у 10,7 и 11,4% пациентов этих групп (p = 0,73) [204, 205].

Развитие РвС в просвете КА, где был размещен эндопротез при имплантации стентов типа CYPHER и TAXUS, отмечено соответственно в 23, 21 случаев и 26, 28% при проведении исследования ISAR-TEST. Больные были разделены на две группы по 225 человек в каждой [206]. Issam D. Moussa и соавт. из Колумбийского медицинского центра провели имплантацию 533 ДЭС, покрытых сиролимусом, рестеноз в эндопротезе был отмечен у 4% пациентов на протяжении года. Успешным

Таблица 4. Снижение рестенозов в стенте под действием цитостатиков

Автор	Действующее вещество	Покрытие	Исследование	Частота рестенозов, %	
				цитостатик	нет
Morice [190]	Сиролимус	Полиэтилметакрилат	RAVEL	0	26,6
Ako [191]	Сиролимус	Полиэтилметакрилат	SIRIUS	3,2	35,4
Park [192]	Паклитаксел	Без покрытия	ASPECT	4	27
Gershlick [193]	Паклитаксел	Без покрытия	ELUTES	3	21
Grube [194]	Паклитаксел	Не описано	TAXUS I	0	11
Kataoka [195]	7-ксенолтаксол	Полиакрилат	SCORE	10,1	36,9

Таблица 5. Производители и продукция активных стентов на 2006 год

Производитель	Название	Действующее вещество	Покрытие
J&J/Cordis	Cypher™	Рапамицин	Есть
Cook	Logic RTX™	Паклитаксел	Нет
Guidant/Cook	Achieve™	Паклитаксел	Нет
Boston Scientific	TAXUS™	Паклитаксел	Есть
Guidant	LifeFlo™	Актиномицин	Есть
Biocompatibies	Нет	Батимастат	Есть
Biocompatibies	Нет	Дексаметазон	Есть
Medtronic	Нет	Анисенсе	Есть
Medtronic/Abbott	Нет	ABT S78	Есть
Jomed	Нет	Такролимус	Есть
Guidant	Нет	Эверолимус	Есть

методом борьбы с РвС оказалась имплантация «голых» металлических стентов в просвет активных стентов [208]. Клиницисты, опасаясь развития поздних тромбозов в просвете КА, проводили антитромбоцитарную терапию тиенопиридинами как минимум в течение 6 месяцев после вмешательства [209], однако этот период является эмпирическим параметром. Предположить реальное время для прекращения использования антитромбоцитарной терапии невозможно. Для предупреждения развития острого тромбоза в просвете стента компании-производители в своих рекомендациях предлагают назначать пациентам антитромбоцитарную и антиагрегационную терапию на год и более [209]. Подобные назначения потенциально опасны возможными кровотечениями и развитием аллергии на препараты.

Широкое использование ДЭС способствовало накоплению новых данных, которые свидетельствуют о том, что их имплантация приводит к положительным результатам в группах риска (диабет, сосуды малого диаметра). Уровень развития РвС при использовании активных стентов достигает 10% против 20-35% в случае металлических стентов без покрытия [210].

Спектр активных стентов за последние годы значительно расширился и в 2006 г. включает следующие [210] (табл. 5).

Отсутствие отдаленных результатов имплантации активных стентов заставляет сдержанно относится к широкому применению ДЭС в отечественных клиниках. Тем более, что стенты и медикаментозное сопровождение после имплантации довольно дороги.

Литература

1. Dotter C.T., Judkins M.P. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: Description of a new technique and a preliminary report of its application // Circulation. – 1964. – Vol. 3. – P. 654-670.
2. Porstmann W. Ein neuer Korsett-Ballonkatheter zur transluminalen Rekanalisation nach Dotter unter besonderer Berucksichtigung von Obliterationen an den Beckenarterien // Rad Diagn. – 1973. – Vol. 14. – P. 239-244.
3. Gruentzig A. Die perkutane Rekanalisation chronischer arterieller Verschlusse (Dotter-Prinzip) mit einem neuen doppellumigen Dilatationskatheter // Fortschr Runtgenstr. – 1976. – Vol. 124. – P. 80-86.
4. Gruentzig A. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis // Lancet. – 1978. – Vol. 1. – P. 263.
5. Kent K.M., Bentivoglio L.G., Block P.C. et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: report from the Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute // Am J Cardiol. – 1982. – Vol. 49. – P. 2011-2020.
6. Block P.C. Mechanism of transluminal angioplasty // Am J Cardiol. – 1984. – Vol. 53. – P. 69C-71C.
7. Waller B.F. Crackers, barkers, stretchers, drillers, scrapers, shavers, burners, welders, and melters the future treatment of atherosclerotic coronary artery disease? A clinical-morphologic assessment // J Am Coll Cardiol. – 1989. – Vol. 13. – P. 969-987.
8. Козлов К.Л. Интервенционная пластика венечных артерий. – СПБ.: ЭЛБИ, 2000. – 230 с.
9. Farb A., Virmani R., Atkinson J.B., Kolodgie F.D. Plaque morphology and pathologic changes in arteries from patients dying after coronary balloon angioplasty // J Am Coll Cardiol. – 1990. – Vol. 16. – P. 1421-1429.
10. Holmes D.R., Vlietstra R.E., Gruentzig A.R. et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute // Am J Cardiol. – 1984. – Vol. 53. – P. 77C-81C.
11. Gruentzig A.R., King S.B. III, Schlumpf M., Siegenthaler W. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty: The early Zurich experience // N Engl J Med. – 1987. – Vol. 316. – P. 1127-1132.
12. Matthews B., Ewels C., Kent K. Coronary dissection: a predictor of restenosis? // Am Heart J. – 1988. – Vol. 115. – P. 547-554.
13. Leimgruber P.P., Roubin G.S., Anderson V. et al. Influence of intimal dissection on restenosis after successful coronary angioplasty // Circulation. – 1985. – Vol. 72. – P. 530-535.
14. Mintz G.S., Popma J.J., Pichard A.D. et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: A serial intravascular ultrasound study // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 35-43.
15. Mata L.A., Bosch X., Corcos T. et al. Clinical and angiographic assessment 6 months after double vessel percutaneous coronary angioplasty // FACC. – 1985. – Vol. 6. – P. 1239-1244.
16. Detre K.M., Holubkov R., Kesley S. et al. Percutaneous Transluminal coronary angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981: the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry // N Engl J Med. – 1988. – Vol. 318. – P. 265-270.
17. Popma J.J., Califf R.M., Topol E.J. Clinical trials of restenosis after coronary angioplasty // Circulation. – 1991. – Vol. – P. 26-1436.
18. Rodriguez A., Santaera O., Larribeau M., et al. Early decrease in minimal luminal diameter after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty predicts late restenosis // Am J Cardiol. – 1993. – Vol. 71. – P. 1391-1395.
19. Kuntz R.E., Baim D.S. Defining coronary restenosis: newer clinical and angiographic paradigms // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 1310-1323.
20. Kuntz R.E., Gibson C.M., Nobuyoshi M., Baim D.S. Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy // J Am Coll Cardiol. – 1993. – Vol. 21. – P. 15-25.
21. Chronos N.A.F., Goodall A.H., Wilson D.J. et al. Profound platelet degranulation is an important side effect of some types of contrast media used in interventional cardiology // Circulation. – 1993. – Vol. 88 (part 1). – P. 2035-2044.
22. Kolarov P., Tschoepe D., Nieuwenhuis H.K. et al. PTCA: periprocedural platelet activation. Part II of the Duesseldorf PTCA Platelet Study (DPPS) // Euro Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 1216-1222.
23. Куприянов В.В., Бобрик И.И., Караганов Я.Л. Сосудистый эндотелий. – К.: Здоров'я, 1986. – 243 с.
24. Den Heijer P., van Dijk R.B., Hillege H.L. et al. Serial angioscopic and angiographic observations during the first hour after successful coronary angioplasty: A preamble to a multicenter trial addressing angioscopic markers for restenosis // Am Heart J. – 1994. – Vol. 128. – P. 656-663.
25. Uchida Y., Hasegawa K., Kawamura K. et al. Angioscopic observation of the coronary luminal changes induced by percutaneous transluminal coronary angioplasty // Am Heart J. – 1989. – Vol. 117. – P. 769-776.
26. Le Breton H., Plow E.F., Topol E.J. Role of platelets in restenosis after percutaneous coronary revascularization // J Am Coll Cardiol. – 1996. – Vol. 28. – P. 1643-1651.
27. Lindner V., Reidy M.A. Expression of basic fibroblast growth factor and its receptor by smooth muscle cells and endothelium in injured rat arteries: An en face study // Circ Res. – 1993. – Vol. 73. – P. 589-595.

Полный список литературы, включающий 210 пунктов, находится в редакции.

Ю.В. Фломин, к.м.н., Харьковская медицинская академия последипломного образования

Как выбрать оптимальный препарат для профилактики и лечения венозного тромбоза, основываясь на научных фактах?

Венозный тромбоэмболизм (ВТЭ) представляет собой заболевание, которое патогенетически объединяет тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА). Частота возникновения ВТЭ в странах Европы и Северной Америке составляет 140-160 случаев ТГВ и около 70 случаев ТЭЛА в год на 100 тыс. жителей [21, 36]. ВТЭ часто поражает как хирургических, так и нехирургических пациентов, является одной из наиболее сложных и актуальных проблем современной клинической практики. Это связано с негативным влиянием ВТЭ на исход основного заболевания, что проявляется главным образом увеличением летальности и числа осложнений [1, 3, 30, 31]. ТГВ чаще поражает нижние конечности, хотя может развиваться и в сосудах других частей тела (венозных синусах головного мозга, венах рук, сетчатки, кишечника). Последствия ВТЭ варьируют от полного растворения кровяных сгустков до моментальной смерти вследствие ТЭЛА, которая нередко бывает первым клиническим проявлением ВТЭ. Серьезность проблемы подтверждается тем фактом, что около 10% летальных исходов в стационаре связаны с ТЭЛА [31]. Симптомы ТЭЛА – тахипноэ, боль в груди, тахикардия, нестабильность гемодинамики – диагностируют не более чем в 1/4 всех ТЭЛА, и клиницисты должны быть очень внимательны при появлении указанных признаков [32]. Частота фатальных ТЭЛА достигает 50 случаев на 100 тыс. населения ежегодно [17]. Ранняя летальность среди пожилых нехирургических пациентов при ТГВ достигает 3,8%, при ТЭЛА – 38,9% [8]. В течение года после ТГВ и ТЭЛА умирают 21 и 39% больных соответственно [27]. Частота рецидивов ВТЭ в виде повторного ТГВ или ТЭЛА составляет 7-13% в течение первого года (обычно через 60-90 дней) и достигает 30% в течение 10 лет после первого эпизода [12, 31, 39]. У выживших пациентов после ТЭЛА часто развиваются легочная гипертензия и правожелудочковая сердечная недостаточность, у 15-50% больных через 6-12 месяцев после ТГВ ног (обычно проявляется эритематозно-цианотичным отеком конечности, болезненностью при пальпации) – посттромботический синдром, который служит причиной хронической венозной недостаточности и нарушения трудоспособности [9, 24, 31]. Тяжелый посттромботический синдром, проявляющийся изнуряющей болью, язвообразованием и выраженным отеком конечности, отмечается у 5-10% больных после острого ТГВ ног [38].

Высокая распространенность и тяжесть последствий ТГВ и ТЭЛА делают профилактику ВТЭ важнейшим компонентом при ведении больных в стационаре. Для первичной и вторичной профилактики ВТЭ применяют антитромботические препараты, которые в настоящее время представлены прямыми и непрямыми антикоагулянтами. Залогом успеха при этом является правильная исходная оценка риска.

Риск ВТЭ и принципы выбора лечебной тактики

Существует множество генетических, медицинских и хирургических факторов, повышающих риск ВТЭ (табл. 1) [5, 6, 9]. Наличие нескольких факторов риска приводит к кумулятивному возрастанию угрозы тромбоэмболических событий.

Таблица 1. Факторы риска ВТЭ

Наследственные и приобретенные тромбофилии	Факторы риска
Волчаночный антикоагулянт, антикардиолипины и антифосфолипидные антитела	Возраст старше 40 лет Продолжительная иммобилизация, беременность, использование эстрогенных препаратов Эпизоды ВТЭ в анамнезе, тяжелые инфекционные и воспалительные заболевания Злокачественные новообразования, опухоли крови Сердечная или легочная недостаточность, инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе Ожирение, варикозное расширение вен, нефротический синдром, сахарный диабет Катетеры в центральных венах, протезы сосудов или клапанов сердца Большие хирургические вмешательства (особенно на органах брюшной полости, таза, конечностях)
Лейденская мутация фактора V (резистентность к активированному протеину С)	
Гепарининдуцированные тромбоцитопении	
Дефицит антитромбина III, плазминогена, протеинов С и S	
Мутации 20210А гена протромбина со склонностью к тромбозам	
Гипергомоцистеинемия, высокие концентрации факторов VIII, IX, XI	

Для выявления пациентов, которым показаны профилактические вмешательства, а также для выбора метода предупреждения, интенсивности и длительности терапии необходимо регулярно оценивать риск развития ВТЭ. На основании величины риска ВТЭ и рекомендации доступных на сегодняшний день международных и национальных руководств выбирают тактику лечебных мероприятий (табл. 2) [1, 10, 34].

Три рассмотренных ниже клинических случая (в ведении подобных случаев автор принимал участие во время стажировки в Канаде), дополненные обзором литературы, иллюстрируют сложность проблемы ВТЭ и роль многих факторов, которые необходимо учитывать при выработке оптимальных антитромботических схем. Анализ клинических случаев был выбран как метод подачи материала в связи с необходимостью, с одной стороны, подчеркнуть разнообразие клинических ситуаций, в которых нужно использовать антикоагулянты, с другой – облегчить понимание и практическую реализацию доказательных принципов ведения больных в повседневной практике.

Таблица 2. Риск ВТЭ у хирургических больных (без профилактики)

Уровень риска	ТГВ голени, %	ТГВ бедра, %	Симптоматическая ТЭЛА, %	Фатальная ТЭЛА, %	Рекомендуемые мероприятия
Низкий (малые операции у пациентов моложе 40 лет без факторов риска)	2,0	0,4	0,2	0,002	Нет необходимости в специфической профилактике Активная ранняя мобилизация
Умеренный (малые операции у пациентов в возрасте 40-60 лет или при наличии факторов риска, большие операции у пациентов моложе 40 лет)	10-20	2-4	1-2	0,1-0,4	НМГ или низкие дозы НФГ каждые 12 часов Эластические компрессионные чулки
Высокий (малые операции у пациентов старше 60 лет или с другими факторами риска, большие операции у больных старше 40 лет или с другими факторами риска)	20-40	4-8	2-4	0,4-1,0	НМГ или низкие дозы НФГ каждые 8 часов Эластические компрессионные чулки
Очень высокий (большие операции у больных старше 40 лет с несколькими факторами риска, необходимостью длительной иммобилизации до и/или после операции)	40-80	10-20	4-10	0,2-5	Высокие дозы НМГ, возможно в комбинации с пероральными антикоагулянтами, устройствами для перемежающейся пневматической компрессии и/или эластичными компрессионными чулками При неэффективности – инфузия НФГ под контролем АЧТВ

Пациентка в возрасте 72 лет доставлена в приемное отделение из-за внезапного падения. В анамнезе у нее артериальная гипертензия (принимает ингибитор АПФ), остеопения (назначены бифосфонаты) и хронический остеоартроз (часто употребляет нестероидные противовоспалительные средства). При поступлении в стационар витальные функции и лабораторные тесты больной в пределах нормы, вес – 65 кг. При рентгенографии выявлен перелом шейки правой бедренной кости. Планируется хирургическое лечение перелома. Какие средства профилактики ВТЭ следует назначить данной пациентке?

Без профилактики ВТЭ у 46-60% пациентов, оперированных по поводу перелома бедра, в течение первых 14 дней развивается ТГВ, у 3-11% больных – ТЭЛА, что приводит к смерти больных в 2,5-7% случаев [43, 45]. В США средняя стоимость стационарного лечения ортопедических пациентов без тромбоэмболических осложнений – 9 345 долларов, в случае ТГВ – 17 114, а при ТЭЛА – 18 521 [37]. Эксперты Американского колледжа торакальных врачей (American College of Chest Physicians – ACCP) в руководстве 2004 года рекомендуют проводить профилактику ВТЭ всем пациентам после операций на костях таза и бедренной кости, что относится к рекомендациям класса 1А и указывает на четко установленную в ходе рандомизированных контролируемых исследований пользу профилактических вмешательств. В настоящее время для профилактики используют нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ), варфарин и фондапаринукс. При анализе данных двух исследований по НФГ и пяти исследований по НМГ (с участием около 500 пациентов) обнаружено снижение относительного риска на 44% относительно контроля для обоих препаратов [17]. ТГВ, по данным стандартной венографии, выявлен у 27% больных основной и у 48% больных контрольной групп. При прямом сопоставлении применения НФГ и НМГ не обнаружено статистически значимых отличий по эффективности и безопасности препаратов (включая кровотечения из раны и частоту инфицирования раны) [35]. Результаты исследований по варфарину свидетельствовали о снижении относительного риска на 48%, однако отсроченное начало действия значительно ограничивает применение этого препарата, поскольку риск ТГВ существенно повышается незамедлительно после перелома [17]. Эффективность фондапаринукса оказалась более высокой – препарат снижал частоту ВТЭ на 56% по сравнению с эноксапарином, причем без увеличения риска кровотечений [15].

Основным побочным действием антитромботических препаратов являются геморрагические осложнения. Их частота возрастает с увеличением дозы препарата и длительности лечения, у людей старшего возраста – при дисфункции печени и/или почек. Риск кровотечения также зависит от времени введения первой дозы антикоагулянта. Первую дозу НМГ рекомендуется вводить либо за 12 часов до операции, либо через 12-24 часа после (если она выполняется срочно), либо половину дозы для пациентов высокого риска (> 3400 анти-Ха МЕ в сутки) через 4-6 часов после хирургического вмешательства [40]. Если операция откладывается, профилактику следует начинать до операции, затем прервать перед вмешательством и возобновить после восстановления параметров гемостаза. Есть сведения о том, что НМГ более негативно влияют на заживление раны, чем механическая профилактика, фондапаринукс и варфарин. Этот эффект может быть связан с ингибированием тромбина, который участвует в заживлении раны [35].

Исходя из вышеизложенного, пациентке можно назначить варфарин, НМГ, НФГ или фондапаринукс. Предпочтение было отдано фондапаринуксу: 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки с ведением первой дозы через 6 часов после операции. В первый послеоперационный день у больной выявлено повышение уровня креатинина, которое произошло на фоне олигоурии. В связи с этим возник вопрос: нужно ли изменить тромбопрофилактику? Поскольку НМГ и фондапаринукс выводятся почками, нарушение их функции может приводить к накоплению препаратов, увеличивать риск осложнений. Так как фондапаринукс противопоказан при снижении клубочковой фильтрации, он был заменен на сниженную дозу эноксапарина (30 мг п/к каждые 24 часа). Параллельно назначен варфарин, что позволило отменить прямые антикоагулянты на 5-й день терапии (международное нормализационное отношение (МНО) > 2). Высокий риск ВТЭ к моменту выписки из стационара вызвал необходимость продлить профилактику до полной мобилизации пациентки. Фондапаринукс – единственный препарат, в отношении которого доказана польза продленного применения при переломе шейки бедра

(введение в течение четырех недель после ортопедической операции снижает риск ВТЭ на 96% по сравнению с введением только в период пребывания в стационаре) [15]. Данные об эффективности НМГ и варфарина после операции на бедре очень ограничены. В одном из исследований оценивали эффективность эноксапарина, который вводили по 40-60 мг в течение пяти недель 900 пациентам после хирургического лечения переломов таза [44]. В исследованиях зарегистрировано всего 0,8% случая ВТЭ и 0 случаев ТЭЛА, однако серьезные кровотечения отмечались у 5% участников исследований, включая 2 случая внутримозговых кровоизлияний и 2,2% случая кровотечений из раны. При сравнении 30-дневного и внутрибольничного применения эноксапарина после протезирования тазобедренного сустава было показано, что при длительном введении частота ВТЭ оказалась ниже на 21% (18 против 39%, $p < 0,001$) [7]. Исходя из непрямых данных, НМГ и варфарин также можно считать приемлемой альтернативой фондапаринуксу.

Пациентке рекомендовано продлить терапию варфарином до четырех недель при еженедельном контроле МНО.

Мужчина в возрасте 48 лет доставлен в стационар в связи с острой болью в грудной клетке, одышкой и отечностью левой ноги. Анамнез жизни не содержал какой-либо существенной информации. Вес пациента – 148 кг, АД – 155/90 мм рт. ст., ЧСС – 104 уд/мин, ЧДД – 24/мин, температура тела – 36,8 °С, сатурация крови кислородом – 93%. Лабораторные анализы, включая МНО и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), были в норме, за исключением гемоглобина – 93 г/л и тромбоцитов – 161 000 в 1 мкл. Газы артериальной крови свидетельствовали о гипоксемии (парциальное давление кислорода – 50 мм рт. ст.) и легком респираторном алкалозе, тест на D-димер выявил его повышенную концентрацию. Вентиляционно-перфузионное сканирование подтвердило большую вероятность ТЭЛА в нижней доле левого легкого, а допплерография – тромбоз общей бедренной вены слева. Пациент госпитализирован для лечения ТГВ, осложнившегося ТЭЛА. Каковы возможности антитромботического лечения?

Инфузия НФГ с последующим переводом на варфарин считается золотым стандартом лечения острого периода ТЭЛА. НФГ отдают предпочтение с учетом лучшего контроля лечения (быстрое начало и окончание действия) и многолетнего опыта применения. В то же время введение НФГ часто сопряжено с непредсказуемостью эффекта, что объясняется низкой биодоступностью (менее 30% при подкожном введении), коротким временем полужизни (30-180 минут), неспецифическим связыванием, быстрым выведением и несовершенством контрольных лабораторных тестов. Эти причины вызывают необходимость постоянного мониторинга АЧТВ (или анти-Ха активности) и коррекции дозы.

Метаанализ 13 исследований показал, что НМГ значительно снижают смертность, столь же эффективны и безопасны, как НФГ, в лечении пациентов с ТГВ, осложненного и неосложненного ТЭЛА [14]. По сравнению с НФГ НМГ обладают лучшей биодоступностью (80-100%), большим временем полужизни (1,7-7 часов) и более предсказуемым дозозависимым эффектом (не требуется лабораторного мониторинга, кроме случаев почечной недостаточности, ожирения, беременности). Более того, НМГ можно применять в амбулаторных условиях, уровень безопасности при этом такой же, что и НФГ в условиях стационара [19, 35].

Поскольку НМГ и НФГ равноценны по эффективности в лечении острого периода ТГВ и немассивной ТЭЛА, то они имеют одинаковый класс доказательности (1А). Ввиду большего удобства предпочтение обычно отдают НМГ. У больных с ожирением (как в случае с нашим пациентом) эноксапарин, вводимый 1 раз в сутки (1,5 мг/кг массы тела), менее эффективен, чем двукратно в дозе 1 мг/кг [32], поэтому при индексе массы тела более 30 предпочитают двукратное введение. Фондапаринукс имеет 100% биодоступность, длинный период полужизни (17-20 часов), в дозе 5-10 мг 1 раз в сутки столь же эффективен, как эноксапарин и НФГ в остром периоде симптоматического ВТЭ. Варфарин не показан для лечения начальной стадии ТГВ или ТЭЛА, но остается препаратом выбора для профилактики рецидивов ВТЭ [10]. Если ТЭЛА связана с легко устранимыми факторами, варфарин назначают на срок около трех месяцев, после первого эпизода идиопатической ТЭЛА – на 6-12 месяцев. Особого отношения требуют пациенты, больные раком: им рекомендуется применять НМГ на протяжении 3-6 месяцев с последующим длительным лечением варфарином. Такая схема более эффективна, чем раннее применение варфарина, поскольку увеличивается выживаемость пациентов без метастазов [29]. Следует помнить, что длительное применение гепаринов может провоцировать остеопению или остеопороз.

Пациенту была назначена инфузия НФГ (80 МЕ/кг болюсно до 30 000 МЕ/сут с поддержанием АЧТВ в пределах 1,5-2,5 от исходного значения). Приемлемой альтернативой могли быть НМГ (100 анти-Ха МЕ/кг эноксапарина 2 раза в сутки) или НФГ п/к (болюс 5000 ЕД в/в + 17 500 ЕД п/к 2 раза в сутки). На 4-й день лечения содержание тромбоцитов снизилось до 77 000 в 1 мкл (на 52%), проведенный специальный тест подтвердил наличие гепарининдуцированной тромбоцитопении (ГИТ).

Тромбоцитопения возникает у 1-30% больных, получающих НФГ. ГИТ представляет собой уникальное гиперкоагуляционное состояние (аутоиммунная реакция агрегации тромбоцитов), манифестирующее локальными и диссеминированными внутрисосудистыми тромбозами в артериях и венах (ТГВ конечностей или мозга, ТЭЛА, острая ишемия конечностей с гангреной и угрозой ампутации, острый коронарный синдром, инсульт, тромбоз почечной артерии), которые могут привести к смерти. Диагностическими критериями ГИТ являются снижение числа тромбоцитов ниже 100 000/мм^3 или не менее чем на 50% относительно исходного, подтвержденное с помощью иммунологических исследований (определение НФГ-ассоциированных антител), и регресс тромбоцитопении после отмены НФГ. При гепаринотерапии важно осуществлять мониторинг уровня тромбоцитов (подсчет не реже 1 раза в 3 дня), чтобы своевременно распознать ГИТ, так как продолжение введения НФГ резко повышает риск развития тромботических осложнений [48]. Частота ГИТ зависит

от используемого гепарина (коровий НФГ > свиной НФГ > НМГ) и вида патологии (хирургическая > терапевтическая > акушерская). В среднем частота составляет 1-5% при НФГ, 0,1-1,3% – при НМГ [47]. В декабре 2006 года FDA (США) распространила предупреждение, что ГИТ может развиваться в течение нескольких недель после окончания введения НФГ. Для правильного выбора лечебной тактики врачи должны проявлять настороженность в отношении ГИТ при сочетании атеротромбоза или ВТЭ с тромбоцитопенией [46]. Более низкая антигенная активность НМГ объясняется более короткими цепями полисахаридов и меньшим количеством сульфидных связей. Несмотря на значительно меньшую частоту ГИТ при применении НМГ, они обладают перекрестной активностью с НФГ-зависимыми антителами, поэтому при развитии ГИТ НМГ не назначают. Молекула фондапаринукса слишком мала, чтобы связываться с фактором IV тромбоцитов, поэтому она не образует комплекса, который реагирует с тромбоцитактивирующими антителами и перекрестно реагирует с ГИТ антителами. До настоящего времени неизвестно ни одного случая ГИТ при применении фондапаринукса.

Стандартная реакция при выявлении ГИТ – замена гепаринов на прямые ингибиторы тромбина (бивалирудин, лепирудин, аргатробан). Эти препараты не имеют структурного сходства с гепаринами и не поддерживают аллергическую реакцию. Аргатробан лицензирован как для профилактики, так и для лечения тромбозов при ГИТ. Отдельные серии наблюдений свидетельствуют о перспективности фондапаринукса и бивалирудина в лечении ГИТ, но пока сведений недостаточно, чтобы рекомендовать их широкое применение.

У данного пациента НФГ был заменен на в/в инфузию аргатробана (2 мкг/кг/мин) под контролем АЧТВ (в 1,5-3 раза выше исходного). В дальнейшем ему необходимо принимать варфарин не менее шести месяцев. Следует отметить, что назначение варфарина на фоне ГИТ увеличивает риск гангрены и связанных с приемом этого препарата некрозов кожи, поэтому его не следует назначать до того, как количество тромбоцитов значительно увеличится (более 150 000 в 1 мкл). Начальная доза варфрарина не должна быть большой (до 5 мг), комбинировать варфарин и аргатробан нужно не менее пяти дней. После достижения МНО > 2, введение аргатробана может быть прекращено [13, 48].

Женщина в возрасте 73 лет поступила с жалобами на прогрессивно нарастающее чувство нехватки воздуха. В анамнезе жизни заслуживает внимания хроническая сердечная недостаточность и недавняя внегоспитальная пневмония. Пациентка перенесла ранее транзиторную ишемическую атаку в каротидном бассейне и принимала аспирин по 100 мг/сут и терапию по поводу сердечной недостаточности. Рост пациентки – 158 см, вес – 78 кг, ЧДД – 32/мин, АД – 110/50 мм рт. ст., температура тела – 38,9 °С, сатурация – 89%. При рентгенографии ОГК выявлены начальные признаки отека легких, двусторонний экссудативный плеврит и инфильтрат в нижней доле правого легкого. Пациентка госпитализирована в отделение интенсивной терапии, где начат мониторинг жизненно важных функций, назначены антибиотики и диуретики. Какие факторы риска ВТЭ есть у этой пациентки? Является ли она кандидатом для антикоагуляции? Если да, то какими препаратами?

У пациентки множественные факторы риска ВТЭ, включая иммобилизацию, возраст старше 60 лет, избыточный вес, острую левожелудочковую недостаточность и катетер в центральной вене (табл. 1). Профилактика ВТЭ рекомендуется терапевтическим пациентам, госпитализированным с декомпенсированной сердечной недостаточностью или острой легочной патологией, или находящимся на постельном режиме, если есть дополнительные факторы риска. Как НМГ (эноксапарин 4000 анти-Ха МЕ или 40 мг п/к 1 раз в сутки; надропарин 40-60 анти-Ха МЕ/кг/сут или 3800 МЕ 1 раз в сутки), так и НФГ (5000 МЕ п/к 2-3 раза в сутки) сокращают частоту ВТЭ у данного контингента больных. В большом рандомизированном исследовании MEDENOX введение 40 мг эноксапарина в сутки сокращало частоту симптоматического ВТЭ с 14,9 до 5,5% ($p < 0,001$), в то время как доза 20 мг/сут не имела значимого преимущества перед плацебо [41]. Метаанализ 7 исследований (15 095 больных) выявил, что применение НФГ достоверно снижает частоту ТГВ на 56%, ТЭЛА – на 52% по сравнению с плацебо. Прямые сравнения показали, что НМГ (в первую очередь, эноксапарин) не уступают НФГ по эффективности, но значительно превосходят его по безопасности (например, частота опасных кровотечений была ниже на 52%) [33]. Фондапаринукс также эффективно уменьшает риск ВТЭ у пациентов с неотложной соматической патологией, однако он не лицензирован для применения у данной категории пациентов. Из представленных на фармацевтическом рынке НМГ следует отдавать предпочтение тем препаратам (эноксапарин) и схемам применения (1-2 раза в сутки не менее 10-14 дней), эффективность которых наиболее доказана [30]. В частности, назначение эноксапаринав в дозе 40 мг/сут позволяло снизить частоту ВТЭ на 40% у пациентов с сердечной недостаточностью по сравнению с НФГ (5000 МЕ 3 раза в день) [26]. Последний факт имеет непосредственное отношение к обсуждаемому случаю.

Пациентке был назначен клексан (40 мг п/к 1 раз в сутки), приемлемой альтернативой в данном случае могли быть НФГ (5000 МЕ п/к каждые 8 часов) и надропарин (0,4 мл п/к 1 раз в сутки). Предпочтение клексану было отдано из-за многолетнего собственного опыта успешного применения препарата. На 2-е сутки лечения пациентка проснулась с плегией в правых конечностях и нарушением речи. С помощью компьютерной томографии выявлен очаг пониженной плотности в корково-подкорковой зоне левого полушария головного мозга, эхокардиоскопии – наличие тромбообразования в левом желудочке. Мониторинг ЭКГ выявил пароксизмы фибрилляции предсердий. Был установлен диагноз кардиоэмболического острого ишемического инсульта (ОИИ). Как изменение клинической ситуации повлияет на антитромботическое лечение?

Иммобилизация у пациентов с поражениями мозга и другими факторами риска сопряжена с очень высоким риском ВТЭ (табл. 2), который без профилактических мероприятий отмечается в среднем у половины (20-70%) пациентов с инсультами, причем в 3-39% случаев ТГВ сочетается с ТЭЛА [25]. Антитромботические средства применяют при ОИИ многие годы, хотя до настоящего времени соотношение пользы и вреда при их назначении остается предметом дискуссий. В крупном исследовании

IST установлено, что при ОИИ результаты применения комбинации НФГ и аспирина не лучше, чем результаты монотерапии аспирином (преимущества профилактики ранних рецидивов ОИИ нивелировались увеличением количества внутримозговых кровоизлияний). В то же время при применении НФГ в течение двух недель после ОИИ в средних (12 500 ЕД п/к 2 раза в сутки), но не в низких (5000 ЕД п/к 2 раза в сутки) дозах зафиксировано значимое снижение частоты ТЭЛА [22]. Согласно последнему Кокрановскому обзору, низкие дозы НФГ позволяют снизить риск фатальных и нефатальных ТЭЛА на 39% (предотвратить 4 случая ТЭЛА из 1000 пациентов), хотя положительного влияния на исход заболевания в целом не установлено [42]. Значение НФГ, как патогенетического лечения в особых клинических ситуациях (прогрессирующий ОИИ, кардиоэмболический ОИИ, ОИИ в вертебробазилярном бассейне), пока не вполне понятно [2, 16]. Кокрановский обзор содержит заключение, что НМГ более эффективны, чем НФГ, в профилактике ВТЭ при ОИИ [11]. В соответствии с последней редакцией Рекомендаций по антитромботической и тромболитической терапии при ОИИ (2004), НМГ или НФГ назначают в комбинации с аспирином с первых суток на 14 дней или до полной мобилизации пациента [4]. Применение НФГ или НМГ с целью профилактики ВТЭ после ОИИ с высшей степенью доказательности (1А) рекомендовали Американская ассоциация инсульта и Европейская инициатива по инсульту в декабре 2006 года на ежегодной сессии Американского гематологического общества, на которой были доложены результаты международного (с участием 15 стран) исследования PREVAIL, в котором сравнивали эффективность и безопасность эноксапарина (40 мг 1 раз в сутки подкожно) и НФГ (5000 ЕД 2 раза в сутки подкожно) у 1 762 пациентов с ОИИ, верифицированным КТ и вызвавшим значительный неврологический дефицит (невозможность передвигаться без посторонней помощи). Лечение начинали в первые 48 часов от начала ОИИ и продолжали 10 ± 4 дня (в зависимости от уровня мобильности пациента). Первичными конечными точками по эффективности были случаи симптоматического и асимптомного ТГВ (подтвержденные визуализацией) и/или ТЭЛА, по безопасности – случаи геморрагических осложнений и летальность в результате всех причин. Результаты показали, что эноксапарин (клексан, «Санофи-Авентис») оказался на 43% эффективнее НФГ (P = 0,0001). Статистическая значимость отличий сохранялась при инсультах различной степени тяжести (менее или более 14 баллов по NIHSSS). Что касается безопасности, то число осложнений было низким, статистически значимые отличия между группами НФГ и эноксапарина отсутствовали. Ведущий исследователь, доктор медицины Д. Шерман из Техасского университета (США), так прокомментировал результаты исследования: «Мы пришли к выводу, что у парализованных пациентов с инсультом, когда имеет место высочайший риск ТГВ и ТЭЛА, эноксапарин значительно эффективнее НФГ в предупреждении ВТЭ. Теперь практические врачи имеют достаточные основания для того, чтобы отдавать предпочтение эноксапарину при инсульте» [23].

Лечение данной пациентки клексаном в дозе 40 мг 1 раз в сутки было продолжено, доза аспирина увеличена до 325 мг/сут. С третьих суток, когда состояние стабилизировалось, пациентка начала принимать варфарин, на 10-е сутки (после достижения стабильного МНО > 2) клексан и аспирин были постепенно отменены, на 18-е сутки – переведена в реабилитационное отделение.

Заключение

ВТЭ постоянно находится в фокусе внимания хирургов, терапевтов, неврологов, специалистов интенсивной терапии, поскольку его формы часто встречаются в повседневной клинической практике, имеют большой диапазон проявлений (от субклинических до внезапной смерти) и существенно влияют на исходы большинства заболеваний. Лучшее понимание факторов риска, доступность надежных методов диагностики и хорошо изученных препаратов значительно повысила результативность борьбы с ВТЭ. На основе научных фактов (данных многочисленных исследований и метаанализов) разработаны современные антитромботические схемы терапии, которые позволяют снизить риск и уменьшить тяжесть последствий таких грозных состояний, как ТГВ и ТЭЛА. Выбор правильного антикоагулянта и оптимальной тактики лечения представляется краеугольным камнем эффективного и безопасного лечения каждого больного, но при этом следует максимально учитывать особенности пациента и базовых препаратов, таких как НФГ и НМГ.

Литература

1. Український національний консенсус. Артеріальні, венозні тромбози та тромбоемболії. Профілактика та лікування: наукове видання / Відповідальний за випуск В.Ю. Лішевська. – К.: ЗАТ «Віпол», 2006. – 72 с.
2. Adams H.P., Adams R.J., Brott T. et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association // Stroke. – 2003. – Vol. 34, № 4. – P. 1056-1083.
3. Agnelli G. Current issues in anticoagulation // Pathophysiol Haemost Thromb. – 2005. – Vol. 34 (Suppl.1). – P. 2-9.
4. Albers G.W., Amarenco P., Easton J.D., Sacco R.L., Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke (the 7th ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy) // Chest. – 2004. – Vol. 126 (Suppl 3). – S483-S512.
5. Alikhan R., Cohen A.T., Combe S. et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study // Arch Intern Med. – 2004. – Vol. 164. – P. 963-968.
6. Anderson F.A. Jr., Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 16-19.
7. Bergqvist D., Benoni G., Bjorgell O. et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement // N Engl J Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 696-700.
8. Bosson J.L., Labarere J., Sevestre M.A. et al. Deep vein thrombosis in elderly patients hospitalized in sabacute care facilities // Arch Intern Med. – 2003. – Vol. 163. – P. 2613-2618.
9. Bramlage P., Pittrow D., Kirch W. Current concepts for prevention of venous thromboembolism // Eur J Clin Invest. – 2005. – Vol. 35 (Suppl.1). – P. 4-11.
10. Buller H.R., Agnelli G., Hull R.D. et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy // Chest. – 2004. – Vol. 126 (Suppl.3). – P. 401S-428 S.

Полный список литературы, который включает 48 пунктов, находится в редакции.

***

Трентал™
Пентоксифілін
Trental™
5 мл
Трентал™
100 мг
Пентоксифілін
Для лікування артеріальних
і венозних розладів кровообігу.
60 таблеток, вкритих оболонкою
Aventis

КОРИНФАР® УНО 40

нифедипин модифицированного высвобождения

Круглосуточная эффективность

- **Эффективно контролирует артериальное давление в течение суток [1]**
- **Увеличивает толерантность к физической нагрузке у пациентов со стенокардией [2]**
- **Однократный прием в сутки [3]**

1. Shimoyama M., Hiroshi O., Shin-ichi Taceda et al. Curr Ther Res, 2001 62(11) P. 733-782
2. Brodenfeldt R., Kleinbloesem C., Bucher B. et al. Munch-med-wohenschr, 139/3, 1997. P. 28–32
3. Інструкція для медичного застосування препарату Коринфар® уно 40

PLIVA cardio

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

Masaki Shimoyama[1], Hiroshi Ochi[1], Shin-ichi Takeda[1],Tetsuya Doi[2], Yoshiharu Kinugasa[2], Akihiro Endoh[3], Toru Kinugawa[3], Kazuhide Ogino[3], Ichiro Hisatome[3], Chiaki Shigemasa[3], Issei Komuro[4]

Влияние нифедипина с контролируемым высвобождением на гипертрофию левого желудочка у пациентов с гипертензией

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) – независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [1-3]. В ходе Фремингемского исследования (The Framingham Heart Study) установлено, что риск развития острого инфаркта миокарда и стенокардии, распространенность внезапной сердечной смерти и тяжесть инфаркта миокарда у пациентов с АГ и ГЛЖ достаточно высоки [4-6]. Результаты исследования указывают на важность лечения таких пациентов с целью дальнейшего предотвращения развития сердечно-сосудистых осложнений, поскольку обратное развитие ГЛЖ может уменьшить заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

В ходе многочисленных исследований доказано, что антигипертензивные препараты способствует уменьшению ГЛЖ, вызванной АГ [7]. Антагонисты кальция считаются препаратами выбора, их рекомендуют многие руководства в качестве первоочередных для лечения АГ. Безопасность и эффективность многих антагонистов кальция всесторонне изучены. В исследованиях было доказано, что амлодипин снижает риск смертности и развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или ишемической болезнью сердца [14-17].

Результаты другого исследования INSIGHT (The International Nifedipine GITS Study of Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) показали, что использование нифедипина контролируемого высвобождения, принимаемого 1 раз в сутки, более эффективно, чем диуретиков и β-блокаторов, для контроля артериального давления (АД) и снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний у пациентов с АГ высокого риска [18]. Именно антагонисты кальция длительного, а не короткого действия являются подходящими средствами для лечения пациентов с АГ и ее осложнениями.

Нифедипин с контролируемым высвобождением с недавнего времени доступен в Японии. Препарат выпускается в виде таблетки, которая состоит из оболочки, действующего вещества и гидрофильного матрикса (расширяющийся слой гидрогеля из оксида полиэтилена и гидроксипропилметилцеллюлозы), который позволяет высвобождаться препарату постепенно, по мере растворения матрикса и защитной оболочки. На сегодняшний день эффективность нифедипина с контролируемым высвобождением у пациентов с АГ и ее различными осложнениями недостаточно освещена, поэтому в данном исследовании мы поставили цель – определить переносимость и эффективность нифедипина с контролируемым высвобождением среди пациентов Японии с первичной АГ и ГЛЖ.

Материалы и методы исследования

Критерии включения в исследование и скрининг

С апреля по июль 1999 года 200 пациентов с АГ были обследованы в отделении общей терапии госпиталя в Йонаго (Япония). Рутинные лабораторные исследования пациентов включали: определение электролитов и креатинина плазмы крови, азота мочевины крови, уровней глюкозы натощак, иммунореактивного инсулина, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности и триглицеридов, рентгенографию органов грудной клетки и электрокардиографию. Ранее не лечившихся пациентов с первичной АГ и ГЛЖ регистрировали по результатам лабораторных тестов в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения [19]. Пациентам не назначали препараты, влияющие на артериальное давление. Диагноз «гипертензия» устанавливали при систолическом артериальном давлении (САД) ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическом (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. Артериальное давление и частоту сердечных сокращений измеряли минимум два раза в разные дни перед началом лечения. Вторичную гипертензию исключали на основании данных истории болезни, физикального осмотра, рутинных лабораторных тестов (включавших измерение активности ренина сыворотки крови, альдостерона, катехоламинов и кортизола), а также экскреторной урографии или почечной ангиографии. Пациентов, имевших сердечную или почечную недостаточность, сахарный диабет, заболевания легких, стенокардию или инфаркт миокарда, в исследование не включали. Письменное согласие на участие в исследовании получено от всех пациентов.

[1] Department of Medicine, Philanthropic Hospital of Yonago
[2] Department of Cardiovascular Medicine, Sanin Industrial and Accidental Hospital
[3] Division of Cardiology, Department of Medicine I, Tottori University, Faculty of Medicine, Yonago
[4] Department of Cardiovascular Science and Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

Для подтверждения ГЛЖ пациентам проводили ЭхоКГ, измеряли массу левого желудочка (МЛЖ), индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ) в соответствии с формулами Американского общества эхокардиографии [20, 21]. Кроме того, измеряли концентрацию предсердного натрийуретического пептида (ПНП) и мозгового натрийуретического пептида (МНП) в плазме крови. Пациентов с асимметричной гипертрофией перегородки в исследование не включали.

Пациентам назначали 40 мг нифедипина с контролируемым высвобождением 1 раз в сутки на протяжении 12 месяцев. Пик концентрации препарата в плазме крови наблюдается через 4-6 часов после приема таблетки и остается на таком уровне минимум 24 часа. Нифедипин GITS отличается от нифедипина с контролируемым высвобождением тем, что вовлекает в процесс осмотическую помпу [33]. Пиковая концентрация препарата нифедипин GITS наблюдается в течение 6 часов после приема и поддерживается в течение 24 часов.

В данном исследовании мы оценивали влияние нифедипина с контролируемым высвобождением на уровень АД у пациентов с гипертензией, осложненной ГЛЖ. Поскольку это открытое исследование, мы не можем говорить о превосходстве данного препарата перед другими антигипертензивными средствами. К тому же, нифедипин GITS не доступен в Японии, и мы не имели возможности сравнить его с нифедипином с контролируемым высвобождением.

Каждый месяц пациенты обязаны были приходить в больницу для проведения физикального обследования, измерения артериального давления и частоты сердечных сокращений. ЭхоКГ, измерение концентрации ПНП и МНП, другие рутинные лабораторные тесты проводили перед началом исследования и после года терапии нифедипином с контролируемым высвобождением. Кардиологи, оценивающие результаты ЭхоКГ и рентгенографии грудной клетки, не были посвящены в цели и дизайн исследования.

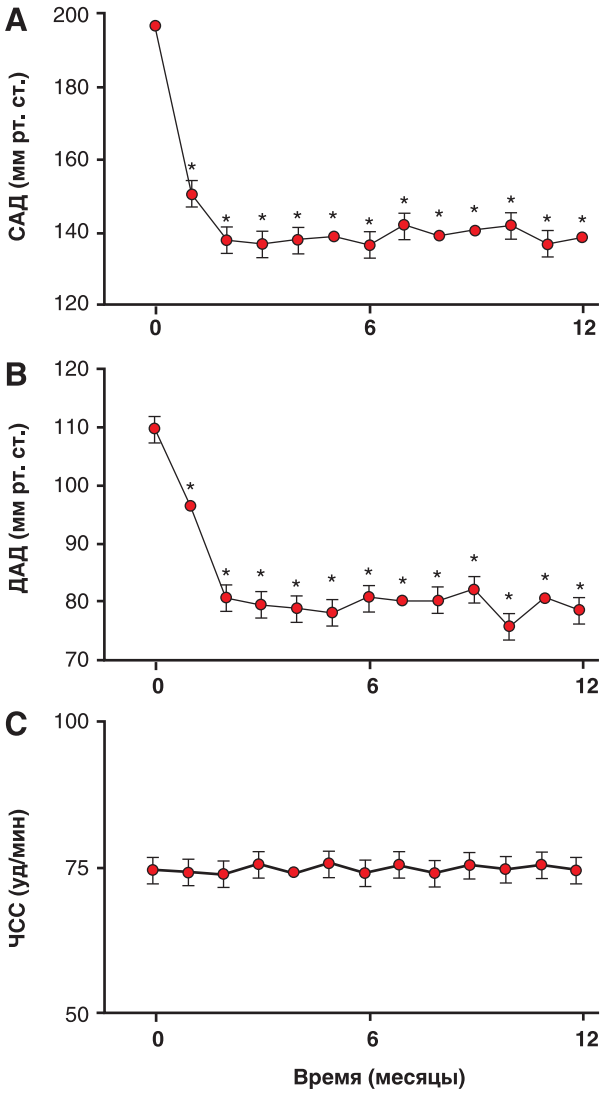
Все результаты исследования оценивали с использованием критерия Стьюдента, показатель $p < 0,05$ указывал на статистическую значимость результата.

Результаты и их обсуждение

В исследование вошли 15 пациентов (6 мужчин и 9 женщин, средний возраст 51 ± 3, от 35 до 64 лет), перед началом терапии у всех пациентов диагностирована АГ (среднее АД – 195,5/110,5 мм рт. ст.) (рисунок). Гиперхолестеринемия выявлена у 5 пациентов, у 2 – отмечена низкая концентрация липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Повышенный уровень триглицеридов и инсулина обнаружен у 8 и 2 пациентов соответственно. Однако липидоснижающая терапия никому из пациентов не назначена, так как показатели гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии были умеренно повышены (ЛПВП – 220-240 мг/дл; триглицериды – 150-230 мг/дл).

Через 2 месяца после начала приема нифедипина с контролируемым высвобождением САД и ДАД снизились до 140/80 мм рт. ст. по сравнению с началом исследования ($p < 0,05$). После 12 месяцев ежедневного приема 40 мг нифедипина с контролируемым высвобождением отмечено достоверное снижение САД и ДАД по сравнению с исходными значениями ($p < 0,001$). Причем антигипертензивный эффект нифедипина с контролируемым высвобождением сохранялся на протяжении всех 12 месяцев лечения. Нифедипин с контролируемым высвобождением не оказывал значимого эффекта на частоту сердечных сокращений, уровень глюкозы в плазме крови и показатели липидного обмена (рисунок, табл. 1). Анализ рентгенограмм органов грудной клетки показал, что отношение поперечного диаметра сердца к поперечному размеру грудной клетки, размеры самого сердца значимо уменьшились – на 13% после лечения ($p < 0,001$) (табл. 2). Ни один из пациентов жалоб на приливы, головную боль, сердцебиение, абдоминальный дискомфорт, отеки не предъявлял. Таким образом, при приеме нифедипина с контролируемым высвобождением побочных эффектов обнаружено не было.

ЭхоКГ обследования показали, что прием нифедипина с контролируемым высвобождением приводил к значимому уменьшению толщины межжелудочковой



Примечания: А – систолическое артериальное давление (САД);
В – диастолическое артериальное давление (ДАД);
С – частота сердечных сокращений (ЧСС);
* $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

Рисунок. Влияние нифедипина с контролируемым высвобождением на основные показатели гемодинамики

перегородки и задней стенки левого желудочка по сравнению с началом исследования (на 25 и 31% соответственно, p < 0,001); МЛЖ и ИМЛЖ также уменьшались – на 41 и 49% соответственно, p < 0,001. Фракция выброса ЛЖ и Е/А коэффициент после приема нифедипина достоверно увеличились (p < 0,05 и p < 0,001 соответственно). Данные ЭхоКГ пациентов представлены в таблице 2.

Перед началом лечения было установлено, что концентрация МНП в плазме крови была значительно выше, чем ПНП; в конце терапии уровень МНП уменьшился на 89% (p < 0,001) и достиг нормы. Прием нифедипина с контролируемым высвобождением приводил также к снижению уровня ПНП в плазме крови на 66% (p < 0,001) (табл. 2).

В нашем исследовании прием нифедипина с контролируемым высвобождением приводил к значимому уменьшению ГЛЖ и дилатации камер сердца, выраженному снижению уровней натрийуретических пептидов и улучшению как систолической, так и диастолической функции желудочков у пациентов с гипертензией и ГЛЖ. Нифедипин с контролируемым высвобождением хорошо переносился пациентами.

Таблица 1. Влияние 12-месячного курса лечения нифедипином с контролируемым высвобождением на биохимические показатели сыворотки крови у пациентов с АГ и ГЛЖ

Показатели	В начале исследования	Через 12 месяцев терапии	Рекомендуемые значения
Глюкоза натощак, мг/дл	94,9 ± 1,9	96,1 ± 1,7	60-110
Иммунореактивный инсулин, мкед/мл	7,87 ± 0,78	9,03 ± 0,95	< 5
Холестерин сыворотки, мг/дл	209,3 ± 7,9	209,1 ± 6,9	120-220
Триглицериды, мг/дл	175,6 ± 13,8	169,0 ± 11,7	50-150
Липопротеины высокой плотности, мг/дл	43,2 ± 3,5	44,4 ± 3,3	40-87
Азот мочевины, мг/дл	14,9 ± 2,9	13,2 ± 3,4	9-24
Креатинин, мг/дл	0,72 ± 0,21	0,73 ± 0,19	0,8-1,2
Натрий, мэкв/л	140,2 ± 2,5	138,9 ± 3,0	135-147
Калий, мэкв/л	3,9 ± 0,9	4,0 ± 0,7	3,6-5,0
Хлориды, мэкв/л	97,5 ± 2,9	95,9 ± 3,7	98-108

Из литературных источников известно, что гипертрофия миокарда часто приводит к дилатационной кардиомиопатии и, в конечном счете, к сердечной недостаточности вследствие постоянной перегрузки сердца [22, 23]. МНП – широко используемый биохимический показатель дисфункции левого желудочка и ГЛЖ, вызванных гипертензией, он имеет диагностическое, терапевтическое и прогностическое значение [29].

Уровни ПНП и МНП в плазме крови у пациентов с первичной АГ и ГЛЖ часто повышены, уровень МНП с уменьшением ГЛЖ снижается [24-28]. Таким образом, регресс ГЛЖ и снижение уровня МНП, наблюдаемые в данном исследовании, позволяют рекомендовать нифедипин с контролируемым высвобождением для лечения ГЛЖ, осложненной гипертензией, а также для предотвращения развития сердечной недостаточности.

Таблица 2. Влияние 12-месячного курса лечения нифедипином с контролируемым высвобождением на гипертрофию миокарда, функцию левого желудочка, размеры сердца и натрийуретические пептиды

Показатели	В начале исследования	Через 12 месяцев терапии	Рекомендуемые значения
Рост, см	162,5 ± 2,1	162,5 ± 2,1	
Вес, кг	63,9 ± 13,0	63,3 ± 6,8	
РД, мм	46,00 ± 1,15	44,07 ± 1,04	41-51
РС, мм	28,33 ± 0,49	25,87 ± 0,49*	30-42
ТМП, мм	13,00 ± 0,52	9,80 ± 0,36**	7-11
ТЗСЛЖ, мм	13,47 ± 0,39	9,33 ± 0,25**	7-11
МЛЖ, г	297,96 ± 17,30	175,19 ± 9,00**	
МИЛЖ, г/м^2	179,79 ± 13,01	105,86 ± 6,75**	
ФВ, %	37,30 ± 1,72	42,47 ± 1,40*	> 28
Соотношение Е/А	0,52 ± 0,05	0,76 ± 0,07**	> 1,0
ДС/ГК, %	55,20 ± 0,75	47,87 ± 0,95**	< 5,0
ПНП, пг/мл	37,27 ± 5,44	12,67 ± 1,03**	< 40
МНП, пг/мл	108,21 ± 19,25	11,32 ± 2,83**	< 20

Примечания: РД – размер левого желудочка в диастоле; РС – размер левого желудочка в систоле; ТМП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; МЛЖ – масса левого желудочка; МИЛЖ – массовый индекс левого желудочка; ФВ – фракция выброса; ДС/ГК – отношение поперечного диаметра сердца к поперечному размеру грудной клетки; ПНП – предсердный натрийуретический пептид; МНП – мозговой натрийуретический пептид; * – p < 0,05 по сравнению с началом исследования; ** – p < 0,001 по сравнению с началом исследования.

В ходе двух недавно проведенных крупных метаанализов клинических исследований по лечению гипертензии установлено, что терапия антагонистами кальция снижает риск развития сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо [31, 32]. Кроме того, антагонисты кальция уменьшают частоту возникновения инсультов по сравнению с диуретиками и β-блокаторами. Однако лечение антагонистами кальция не показало уменьшения частоты возникновения ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности у пациентов с АГ [31, 32]. Во всех крупных исследованиях, в которых изучали антагонисты кальция, оценивали эффект препаратов короткого действия, эффект препаратов длительного действия изучен менее. Для этого требуются дополнительные исследования по изучению эффективности антагонистов кальция длительного действия.

Выводы

Результаты исследования показали, что нифедипин с контролируемым высвобождением хорошо переносят пациенты, он значительно снижает артериальное давление, уменьшает ГЛЖ и дилатацию камер сердца, а также снижает уровень натрийуретических пептидов в сыворотке крови пациентов с гипертензией и гипертрофией левого желудочка. Результаты исследования позволяют утверждать, что антагонисты кальция длительного действия могут быть использованы для лечения пациентов с гипертензией и ГЛЖ.

Литература

1. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results // JAMA. – 1982. – Vol. 248. – P. 1465-1477.

2. Messerti F.H., Ventura H.O., Elizardi D.J. et al. Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy // Am J Med. – 1984. – Vol. 77. – P. 18-22.

3. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension // Ann Intern Med. – 1991. – Vol. 114. – P. 345-352.

4. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in elderly cohort The Framingham Heart Study // Ann Intern Med. – 1989. – Vol. 110. – P. 101-107.

5. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study // N Engl .J Med. – 1990. – Vol. 322. – P. 1561-1566.

6. Vasan R.S., Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview // Arch Intern Med. – 1996. – Vol. 156. – P. 1789-1796.

7. Dahlof B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies // Am J Hypertens. – 1992. – Vol. 5. – P. 95-110.

8. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // Arch Intern Med. – 1997. – Vol. 157. – P. 2413-2446.

9. 1999 World Health Organization-international Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee // Hypertens. – 1999. – Vol. 17. – P. 151-183.

10. Guidelines Subcommittee of the Japanese Society of Hypertension. Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2000) [in Japanese] // Hypertens Res. – 2000. – P. 20001-20125.

11. Psaty B.M., Heckbert S.R., Koepsell T.D. et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies // JAMA. – 1995. – Vol. 274. – P. 620-625.

12. Goldbourt U., Behar S., Reiehcr-Reiss H. et al. Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction. The Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial 2 Study // Arch Intern Med. – 1993. – Vol. 153. – P. 345-353.

13. Furberg C.D., Psaty B.M., Meyer J.V. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 1326-1331.

14. Deanfield J.E., Detry J.M., Lichtlen P.R. et al. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE) Trial // J Am Coll Cardiol. – 1994. – Vol. 24. – P. 1460-1467.

15. Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K. et al. for the Prospective Randomized Amlodiplne Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure // N Engl J Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 1107-1114.

16. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. for the PREVENT Investigators. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 1503-1510.

17. Miller M., Bylngton R., Hunninghake D. et al. for the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) Investigators. Sex bias and underutilization of lipid-lowering therapy in patients with coronary artery disease at academic medical centers in the United States and Canada // Arch Intern Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 343-347.

18. Brown M.I., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 366-372.

19. World Health Organization. Atrial hypertension: Report of a WHO Expert Committee // World Health Organ Tech Res Ser. – 1978. – Vol. 628. – P. 1-12.

20. Sahn D.J., DeMaria A., Kisslo J., Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurement // Circulation. – 1978. – Vol. 58. – P. 1072-1083.

21. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man // Circulation. – 1978. – Vol. 55. – P. 613-618.

22. Katz A.M. Cardiomyopathy of overload: a major determinant of prognosis in congestive heart failure // N Engl J Med. – 1990. – Vol. 322. – P. 100-110.

23. Levy D., Larson M.G., Vasan R.S. et al. The progression from hypertension to congestive heart failure // JAMA. – 1996. – Vol. 275. – P. 11557-11562.

24. Kohno M., Yasunari K., Yokokawa K. et al. Circulating atrial natriuretic polypeptide, in essential hypertension // Am Heart J. – 1987. – Vol. 113. – P. 1160-1163.

25. Kohno M., Horio T., Yokokawa K. et al. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension // Am J Med. – 1992. – Vol. 92. – P. 29-34.

26. Nishikimi T., Yoshihara F., Morimoto A. et al. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension // Hypertension. – 1996. – Vol. 28. – P. 22-30.

27. Kohno M., Horio T., Yokokawa K. et al. Brain natriuretic peptide as a marker for hypertensive left ventricular hypertrophy: changes during 1-year antihypertensive therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor // Am J Med. – 1995. – Vol. 98. – P. 257-265.

28. Suzuki M., Yamamoto K., Watanabe S. et al. Association between elevated brain natriuretic peptide levels and the development of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension // Am J Med. – 2000. – Vol. 108. – P. 627-633.

29. Cowie M.R., Struthers A.D., Wood D.A. et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 1349-1353.

30. Drayer J.l., Hall W.D., Smith V.E. et al. Effect of the calcium channel blocker nitrendipine on left ventricular mass in patients with hypertension // Clin Pharmacol Ther. – 1986. – Vol. 40. – P. 679-685.

31. Pahor M., Psaty B.M., Alderman M.H. et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomized controlled trials // Lancet. – 2000. – Vol. 356 . – P. 1949-1954.

32. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomized trials // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 1955-1964.

33. Grundy J.S., Foster R.T. The nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS). Evaluation of pharmaceutical, pharmacokinetic and pharmacological properties // Clin Pharmacokinet. – 1996. – Vol. 30. – P. 28-51.

Печатается в сокращении.
Впервые напечатана в журнале Curr Ther Res.Clin.-Exp 2001;62(11)773-782

***

Подписной индекс – 95404

Медичні аспекти здоров'я жінки. Видання для лікаря-практика

Медицинские аспекты здоровья женщины

Журнал «Медицинские аспекты здоровья женщины» – издание для врачей, которые рассматривают проблемы женского здоровья в комплексе. Журнал рассчитан на тех врачей, которые лечат не отдельную нозологическую единицу в потоке пациентов, а женщину как целое, с ее физиологическими и психическими особенностями.

Мы надеемся, что наш журнал заинтересует акушеров-гинекологов, урогинекологов, дерматовенерологов, онкогинекологов, онкологов, эндокринологов, кардиологов, генетиков, психиатров, невропатологов, неонатологов, клинических косметологов, клинических фармакологов и поможет им в практической деятельности.

«Медицинские аспекты здоровья женщины» – журнал, придерживающийся принципов доказательной медицины. Публикация отечественных и зарубежных стандартов, а также оперативное доведение их к сведению врачей и организаторов здравоохранения Украины – одна из основных целей издания.

Последипломное образование врачей – смысл существования журнала. Особенно это касается вопросов современной фармакотерапии, поскольку учебные пособия по данному разделу медицины быстро устаревают.

Искренне надеемся, что журнал «Медицинские аспекты здоровья женщины» станет Вашим добрым советчиком на благородном поприще врача!

Присланная в адрес редакции анкета гарантирует получение следующего номера журнала бесплатно

Укажите сведения, необходимые для отправки следующего номера журнала

Ф.И.О. . . . . .

Индекс . . . . . город . . . . . .

село . . . . . район . . . . . .

область . . . . . .

улица. . . . . дом. . . . . корпус. . . . . квартира. . . . . .

Телефон: дом. . . . . .раб. . . . . моб. . . . . .

Заполненную анкету (или ее ксерокопию) пришлите по адресу:

03049, г. Киев, ул. Богдановская, 10, офис 20

E-mail: mazz@medmail.info Тел.: (044) 245-68-99, 246-34-66

www.woman.health-ua.com

лечение
инсульта
деменции
черепно-мозговой травмы

Церебролизин®

Уникальное
НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ
& НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЕ действие

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

БЕЗОПАСНОСТЬ

РС № UA/0761/01/01 от 17.03.04.,
UA/0799/01/01 от 05.04.04.

ЭБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ
Представительство в Украине:
01030, Киев, ул. Б.Хмельницкого, 29/2, офис 12
Тел./факс: +38 044 537-06-40

Ebewe PHARMA

Л.А. Дзяк, д.м.н., профессор, Е.В. Мизякина, к.м.н., Е.С. Цуркаленко, Днепропетровская государственная медицинская академия; Т.А. Вихрова, Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова

Когнитивные нарушения у больных с дисциркуляторной энцефалопатией

Среди сосудистых заболеваний головного мозга дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), в связи с ее высокой медико-социальной значимостью, является одной из актуальных проблем ангионеврологии. В последние годы патологию магистральных артерий головы считают ведущей причиной развития ДЭ [1, 2, 3].

Стремительный рост распространенности цереброваскулярной патологии во всем мире обусловливает значительное снижение высших психических функций, описываемых в отечественной литературе как когнитивные [4, 5, 6]. Поскольку когнитивные нарушения не только одни из центральных проявлений цереброваскулярного процесса, но и, в определенной степени, мера его тяжести, без их оценки невозможно составить правильное представление о состоянии больного, стадии заболевания и его динамике [9, 10].

Любая когнитивная деятельность неминуемо включает механизмы памяти. Нарушения памяти, как правило, сочетаются с неврологическими или нейропсихологическими расстройствами, но могут выступать единственным или основным проявлением заболевания головного мозга [7, 8]. В связи с этим изучение особенностей когнитивных нарушений, включающих мнестические расстройства, у больных с ДЭ представляется особенно актуальным.

Цель нашего исследования – анализ совокупности патологических процессов, определяющих изменения структурно-функциональных характеристик деятельности центральной нервной системы, отражающих особенности когнитивных (мнестических) нарушений у больных с ДЭ.

Материалы и методы исследования

До начала исследования обследовано 112 больных с ДЭ. С учетом выраженности клинических проявлений заболевания пациенты были распределены на три группы: группа А – больные с ДЭ I степени – 16 пациентов; группа Б – с ДЭ II – 34; группа В – с ДЭ III – 62. Чтобы исключить влияние возрастных факторов на изучаемые системы, группа больных ограничена возрастом 40-60 лет, средний возраст их составил от 40 до 55 лет, длительность заболевания – 5,0 ± 1,01 года. Больных наблюдали и лечили в течение месяца. В исследование не включали пациентов с ранее перенесенными психическими заболеваниями, а также с признаками обострения хронических терапевтических заболеваний.

При обследовании использовали формализованную документацию с подробным изложением жалоб, анамнестические сведения, включающие факторы риска, субъективные и объективные признаки болезни; клинические неврологические и нейропсихологические, а также нейровизуализационные и биохимические методы исследования. Для диагностики и оценки тяжести когнитивного дефицита применяли краткую шкалу оценки психического статуса (шкалу Фольштейна, 1975). Объективизировали нарушения памяти и уточняли особенности мнестических нарушений с помощью набора тестов, включающих методики, предметами исследований которых были вербальная, оперативная и зрительная память (методики С.Я. Рубинштейна, 1970; О.А. Короткова, 1986; А.Р. Лурии, 1974, 1976; А. Бентона, 1952; А.Н. Леонтьева, 1972). Для количественной характеристики выраженности мнестических нарушений использовали 4-балльную оценку (Л.Ф. Шестопалова, 2001), где: 0 баллов – нарушения отсутствуют; 1, 2, 3 балла – легкое, умеренное и тяжелое нарушение соответственно.

Для оценки структурных характеристик головного мозга и ликворосодержащих пространств проводили МРТ и КТ; для верификации патологии магистральных артерий головы (МАГ) – ультразвуковую и транскраниальную допплерографию, при необходимости – ангиографию; для уточнения характера поражения сосудов мозга – липидограмму.

В процессе формирования памяти большая роль отводится нейроспецифическим белкам (НСБ): молекулам адгезии нервных клеток (МАНК), глиофибриллярному кислому белку (ГФКБ). Чтобы установить закономерности изменений МАНК и ГФКБ была создана экспериментальная модель, на которой показано участие данных белков в процессе формирования и извлечения энграмм памяти у экспериментальных животных. Эксперимент выполняли на 83 белых половозрелых крысах линии Вистар обоего пола. О формировании энграмм памяти судили по условной реакции активного избегания (УРАИ), об извлечении – по условной реакции пассивного избегания. В качестве исследуемых мозговых образований нами были выбраны фронтальная зона неокортекса (ФК), гиппокамп (Гп) и Варолиев мост (Вм), так как их участие в реализации интегративной функции памяти доказано ранее [12].

Мы изучали динамику изменения уровня МАНК и ГФКБ в сыворотке крови у больных в 1, 14 и 30-е сутки исследования. Количественное определение МАНК и ГФКБ проводили методом твердофазного иммуноферментного

анализа, включавшего ингибирование антител антигеном в жидкой среде. Результаты обрабатывали с помощью методов описательной статистики с использованием стандартного математического обеспечения ПК, в частности программы для работы с электронными таблицами Microsoft Excel в среде Windows XP.

Результаты и их обсуждение

В клинических группах больных наиболее частым видом поражения МАГ был стеноз. Установлена четкая корреляция между характером поражения сосудов и тяжестью клинического течения ДЭ. Основной этиологической причиной поражения МАГ в настоящем исследовании был атеросклероз в сочетании с артериальной гипертензией, подтвержденный данными липидограмм, ультразвуковой допплерографии, при необходимости – ангиографии, в ряде случаев атеросклероз сопровождался аномалиями развития сосудов и экстравазальной компрессией.

При обследовании оценивали жалобы, предъявляемые больными, их соответствие объему неврологической симптоматики. У больных группы А доминировали следующие симптомы: головная боль (91,1%), головокружение (62,2%), утомляемость (52,3%), нарушения сна (53,3%), раздражительность (54,4%), трудности в сосредоточении (93,4%), снижение памяти (70,2%) и настроения (81,3%). Наряду с головной болью ведущими симптомами были снижение памяти и внимания. При анализе этих показателей в клинических группах Б и В отмечено нарастание указанных симптомов по мере прогрессирования заболевания. В группе В снижение памяти наблюдали в 99,9%, внимания – в 100% случаев. Таким образом, исходя из анализа субъективных симптомов заболевания, когнитивные нарушения доминировали во всех клинических группах. Степень выраженности общего когнитивного дефицита по шкале MMSE представлена в таблице 1.

Таблица 1. Степень общего когнитивного дефицита в клинических группах по шкале MMSE

Группа/сутки	А	Б	В
1-е сутки	26,5 ± 1,1	24,5 ± 0,8	23,6 ± 1,5

Средний балл по шкале MMSE в группе А составил 26,5 ± 1,1, в группе Б – 24,0 ± 0,8, что позволило диагностировать у данной категории больных мягкие когнитивные нарушения. Прогрессирование ДЭ сочеталось с достоверным снижением когнитивных функций. Средний балл по шкале MMSE в группе В был равен 23,6 ± 1,5, что указывало на наличие деменции начальной степени.

Учитывая, что в группу В вошли пациенты, в анамнезе которых был перенесенный ишемический инсульт, мы проанализировали степень выраженности когнитивных нарушений в зависимости от пораженного бассейна. В результате выявлен более выраженный когнитивный дефицит у лиц, перенесших инсульт в бассейне левой внутренней сонной артерии и вертебробазилярном бассейне (21,2 ± 0,1 и 22,6), который характеризует деменцию легкой степени выраженности.

Средний балл по шкале MMSE у больных с перенесенным инсультом в бассейне правой внутренней сонной артерии был равен 24,3 ± 0,3, что соответствует легким когнитивным нарушениям. Таким образом, в исследовании показано, что прогрессирование ДЭ сочетается с нарастанием когнитивных нарушений, степень выраженности которых зависит не только от тяжести сосудистого поражения, но и от локализации пораженного бассейна.

При оценке неврологического статуса в клинических группах определяли наличие, характер и выраженность неврологических синдромов. Результаты оценки неврологического статуса показали, что у больных в группе А выявлена органическая микросимптоматика в виде пирамидных нарушений, дискоординаторных явлений, симптомов орального автоматизма. Необходимо отметить, что в данной группе больных неврологическая симптоматика носила рассеянный характер и по своей выраженности была недостаточной для диагностики очерченного неврологического синдрома.

При анализе очаговой неврологической симптоматики у больных в группе Б выделены следующие доминирующие синдромы: дискоординаторный, пирамидный, амиостатический.

Ядром клинической картины в группе В, помимо выявленного когнитивного дефицита, были двигательные нарушения в виде пирамидного синдрома (81%), неуверенной походки (19%), лобной дисбазии (16%), субкортикальной астазии (8%), мозжечковой атаксии (18%) и амиостатического синдрома (5%). Таким образом, анализ неврологического обследования больных в выделенных группах показал, что основой клинической картины ДЭ являются когнитивные и двигательные нарушения, степень выраженности которых определяет стадию течения заболевания.

Существенно дополнило диагностику и уточнило особенности течения ДЭ изучение структурных характеристик вещества мозга ликворосодержащих пространств. В группе А наблюдалось статистически достоверное увеличение размеров желудочковой системы ($p < 0,05$): индекса передних рогов боковых желудочков – до 26,9 ± 0,8; индекса центральных отделов боковых желудочков – до 27,3 ± 0,3; индекса III желудочка – до 4,83 ± 0,5; индекса IV желудочка – до 13,7 ± 0,5 по сравнению с нормативными значениями. При анализе полученных данных выявлено статистически значимое максимальное увеличение ширины сильвиевой щели ($p < 0,01$). Остальные показатели достоверно не отличались от нормы, очаговые изменения вещества головного мозга и явления лейкоареоза у данной группы больных отсутствовали.

Результаты анализа количественных характеристик ликворосодержащих пространств у пациентов клинической группы Б показали статистически значимое увеличение индексов желудочковой системы по сравнению с нормой ($p < 0,01$). Так, индекс передних рогов боковых желудочков был выше нормы на 28%, центральных отделов боковых желудочков – на 20%, задних рогов боковых желудочков – на 18%, то есть данная группа больных характеризовалась наличием признаков слабой внутренней гидроцефалии. Оценка количественных показателей состояния конвекситальных субарахноидальных пространств у данной категории больных выявила достоверные отклонения от нормы ($p < 0,05$), однако

признаков наружной гидроцефалии не обнаружено. При оценке очаговых изменений вещества мозга у больных группы Б установлено наличие лакунарных очагов (диаметром менее 15 мм) у 5 человек (15%), которые располагались в базальных ганглиях, хвостатом ядре, таламусе и внутренней капсуле. Кроме очаговых изменений, обнаружены явления лейкоареоза у 16 больных (50%), из них у 7 пациентов (43,7%) изменения отмечались в перивентрикулярной области (передних и задних рогах, телах боковых желудочков), у 9 лиц (56,3%) – в субкортикальной области (лобной, теменной, височной).

Анализ количественных характеристик желудочковой системы у больных клинической группы В показал статистически достоверное увеличение индексов желудочковой системы по сравнению с нормой ($p < 0,001$), передних рогов боковых желудочков – до 60%, центральных отделов боковых желудочков – до 40%, задних рогов боковых желудочков – до 25%. Индексы III и IV желудочков увеличились до 25 и 15% соответственно. Таким образом, у больных данной клинической группы обнаружены признаки внутренней гидроцефалии умеренной степени выраженности.

У данного контингента больных при анализе изменений количественных характеристик конвекситальных субарахноидальных пространств продемонстрированы значительное их расширение по сравнению с нормой ($p < 0,001$) и наличие признаков наружной гидроцефалии.

При исследовании особенностей очаговых изменений вещества головного мозга выявлено наличие корковых и подкорковых территориальных очагов (диаметром более 15 мм) у 52 больных (84%), лакунарных (диаметром менее 15 мм) – у 12 (19,4%) с локализацией в глубинных отделах долей мозга, внутренней капсуле, базальных ганглиях, таламусе, хвостатом ядре; диффузные изменения белого вещества мозга (лейкоареоз) обнаружены у 28 больных (17,3%). Необходимо отметить, что изменения были отмечены как в перивентрикулярной области, так и в субкортикальной.

Результаты клинического и компьютерно-томографического обследования позволили уточнить патогенетические особенности течения заболевания и формирования механизмов когнитивных нарушений, среди которых мнестические нарушения занимали ведущее место.

Характеристики степени выраженности мнестических нарушений у больных исследуемых групп представлены в таблице 2.

Анализ полученных результатов показал, что в группе А в 1-е сутки исследования имели место четко очерченные мнестические дисфункции, носящие легкую степень выраженности, которые достоверно улучшались на разных этапах исследования. Так, при исследовании слухоречевой памяти отсроченное воспроизведение двух фраз и объем непосредственного воспроизведения улучшались к 30-м суткам исследования ($p < 0,001$). Также возрастали показатели при влиянии гетерогенной интерференции ($p < 0,01$), повышался объем отсроченного воспроизведения ($p < 0,001$). Объем оперативной памяти увеличивался к 30-му дню наблюдения ($p < 0,05$), объем зрительной памяти на данном этапе заболевания не изменялся.

Несколько другие показатели получены нами при анализе результатов исследования вербальной, оперативной и зрительной памяти у больных группы Б. Анализ

Таблица 2. Степень выраженности нарушений вербальной, оперативной и зрительной памяти у больных с ДЭ на 1, 14, 30-е сутки наблюдения

Показатели	1-е сутки	14-е сутки	30-е сутки	Группа
1 – сужение объема непосредственного воспроизведения	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,22	0,9 ± 0,2 **	А
	2,0 ± 0,24 ***	1,8 ± 0,24	1,7 ± 0,17 **	Б
	2,5 ± 0,13 ****	2,3 ± 0,13 *	2,3 ± 0,15 **	В
2 – сужение объема отсроченного воспроизведения	1,4 ± 0,15	1,2 ± 0,15	1,0 ± 0,1 **	А
	2,1 ± 0,14 ***	2,0 ± 0,17	1,8 ± 0,14 **	Б
	2,7 ± 0,08 ****	2,4 ± 0,10 *	2,5 ± 0,10 **	В
3 – влияние гомогенной интерференции	1,1 ± 0,15	1,2 ± 0,1	1,0 ± 0,15	А
	2,1 ± 0,10 ***	2,1 ± 0,10	1,7 ± 0,17 **	Б
	2,6 ± 0,10 ****	2,30 ± 0,10 *	2,3 ± 0,10 **	В
4 – влияние гетерогенной интерференции	1,5 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,1 **	А
	2,2 ± 0,14***	2,3 ± 1,37	1,6 ± 0,21**	Б
	2,8 ± 0,05****	2,8 ± 0,05	2,6 ± 0,10**	В
5 – сужение объема оперативной памяти	1,12 ± 0,3	1 ± 0,185	0,87 ± 0,25**	А
	1,8 ± 0,14 ***	1,7 ± 0,14	1,6 ± 0,14 **	Б
	2,8 ± 0,08****	2,5 ± 0,10 *	2,4 ± 0,13 **	В
6 – эффективность запоминания последовательности информации	1,2 ± 0,55	1,2 ± 0,5	1,1 ± 0,45	А
	1,9 ± 0,34 ***	1,9 ± 0,17	1,9 ± 0,21	Б
	2,3 ± 0,18****	2,2 ± 0,20	2,6 ± 0,03	В
7 – эффективность запоминания 2 фраз непосредственно	0,5 ± 0,25	0,6 ± 0,15	0,5 ± 0,2	А
	1,5 ± 0,10 ***	1,5 ± 0,03	1,3 ± 0,17 **	Б
	1,9 ± 0,15****	1,9 ± 0,13	1,8 ± 0,10	В
8 – эффективность запоминания 2 фраз отсрочено	0,6 ± 0,1	0,4 ± 0,15	0,3 ± 0,1 **	А
	1,3 ± 0,14 ***	1,3 ± 0,10	1,3 ± 0,14	Б
	1,8 ± 0,10 ****	1,7 ± 0,08	1,8 ± 0,05	В
9 – запоминания сюжетов	0,6 ± 0,15	0,7 ± 0,1	0,5 ± 0,2	А
	1,2 ± 0,31 ***	1,0 ± 0,31	1,00 ± 0,31	Б
	2,00 ± 0,20****	2,10 ± 0,18	1,90 ± 0,20	В
10 – объем непосредственного запоминания (зрительная память)	0,8 ± 0,15	0,6 ± 0,1 *	0,6 ± 0,05	А
	1,2 ± 0,17 ***	1,9 ± 0,21	1,00 ± 0,27	Б
	1,90 ± 0,15****	1,80 ± 0,15	2,00 ± 0,10	В
11 – объем отсроченного воспроизведения (зрительная память)	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,4 ± 0,005	А
	1,25 ± 0,21***	2,0 ± 0,27	1,20 ± 0,27	Б
	2,00 ± 0,20****	1,90 ± 0,15	2,10 ± 0,19	В

Примечания: * – статистически значимая связь между показателями на 1-е и 14-е сутки для групп А и В;
** – статистически значимая связь между показателями на 1-е и 30-е сутки для групп А, Б, В;
*** – статистически значимая связь между показателями в течение 1-х суток для групп А и Б;
**** – статистически значимая связь между показателями в течение 1-х суток для групп Б и В.

дисмнестических нарушений показал, что все исследуемые показатели у больных этой группы были достоверно ниже, чем в группе А. Однако у больных группы Б выявлено улучшение объема непосредственного воспроизведения к 30-м суткам исследования ($p < 0,05$), воспроизведения двух фраз в сравнении с 1-ми сутками ($p < 0,05$).

Показатель влияния гомогенного интерферирующего воздействия также возрастал к 30-м суткам ($p < 0,001$), улучшились результаты влияния гетерогенного воздействия интерференции в сравнении с 1-ми сутками исследования к 30-м ($p < 0,001$). Балльная оценка отсроченного воспроизведения, оперативная память были значительно выше к 30-м суткам исследования ($p < 0,05$) в сравнении с исходными данными. При исследовании зрительной памяти объем непосредственного и отсроченного запоминания был значительно ниже, чем в группе А ($1,2 \pm 0,17$, $p < 0,001$; $1,25 \pm 0,21$, $p < 0,001$ соответственно). На протяжении всего исследования данные показатели улучшались недостоверно.

Анализ показателей вербальной, оперативной и зрительной памяти в зависимости от пораженного бассейна у больных группы В не выявил достоверных различий. В связи с этим результаты нейропсихологического исследования были представлены в общей группе.

Для больных группы В были характерны грубые дисмнестические расстройства, которые достоверно

отличались от таковых у больных группы Б. Анализ динамики этих нарушений позволил выделить следующую закономерность. Так, показатели, характеризующие вербальную и оперативную память на протяжении 30 суток наблюдения, претерпевали статистически значимые изменения. Объем непосредственного воспроизведения увеличивался на 30-е сутки исследования ($p < 0,05$). Патологическое влияние гомогенной и гетерогенной интерференции уменьшалось к 30-м суткам наблюдения ($p < 0,001$, $p < 0,001$), объем отсроченного воспроизведения увеличивался к 30-м суткам исследования ($p < 0,0027$). Подобная тенденция сохранялась и у показателей оперативной памяти, которые улучшались на 30-е сутки наблюдения ($p < 0,001$). Зрительная память (кратковременная и долговременная) у больных группы В была значительно снижена в сравнении с группой Б.

Таким образом, на начальном этапе заболевания у больных группы А в легкой степени выраженности страдала вербальная (слухоречевая) и оперативная память при отсутствии нарушений зрительной памяти.

По мере прогрессирования заболевания у больных группы Б степень тяжести нарушений этих видов памяти увеличивалась, достигая показателей умеренного расстройства, отмечалось ухудшение зрительной памяти в легкой степени.

Для группы В были характерны тяжелые мнестические нарушения в отношении слухоречевой и оперативной памяти, нарушения со стороны зрительной памяти достигали степени умеренных расстройств.

Следовательно, синдром мнестических нарушений у больных с ДЭ формируется за счет вовлечения в патологический процесс структур ЦНС, которые обусловливают оптимизацию либо ухудшение реализации интегративной функции памяти.

В проведенных в последние годы исследованиях [11] показана существенная роль НСБ в реализации базовых механизмов памяти. Для уточнения закономерностей изменений НСБ (МАНК, ГФКБ), являющихся маркерами нейронального и астроцитарного пулов клеток в структурах головного мозга лабораторных животных (ФК, Гп, Вм) в процессе формирования и извлечения памятного следа, мы провели эксперимент, в ходе которого были получены результаты, свидетельствующие о возможной нейрохимической и физиологической роли МАНК и ГФКБ в процессах формирования и извлечения энграмм памяти, базирующихся на ремоделировании синаптических контактов. Наличие мозговых образований, обедненных обоими НСБ, позволяет предположить, что МАНК и ГФКБ могут выступать не только объективными показателями мнестических нарушений у больных, но и маркерами эффективности лечения [12].

Результаты наблюдений, полученные в эксперименте, нашли свое отражение при исследовании НСБ (МАНК и ГФКБ) в сыворотке крови у больных с ДЭ, что доказало участие их в формировании мнестических расстройств у данного контингента больных. Изменения концентрации исследуемых НСБ в сыворотке крови больных с ДЭ представлены в таблице 3.

Установлено, что при развитии ишемии мозга запускаются патобиохимические реакции, которые протекают в основных клеточных пулах нервной ткани и вызывают нейрональные нарушения с участием астроцитов и нейроглии.

Таблица 3. Изменения концентрации ГФКБ (ng/ml), МАНК (mkg/ml) в сыворотке крови больных с ДЭ на 1, 14, 30-е сутки исследования в зависимости от стадии заболевания

Серии исследований	Статистические показатели	1-е сутки		14-е сутки		30-е сутки	
		МАНК	ГФКБ	МАНК	ГФКБ	МАНК	ГФКБ
Контроль (n = 10)	Среднее ^{x}	1,58	8,12	1,50	6,09	1,61	7,08
	Отклонение S	0,06	1,16	0,05	1,40	0,09	1,33
Группа А (n = 16)	Среднее ^{x}	0,76	89,08	0,47	80,00	0,86	73,20
	Отклонение S	0,24*	7,49*	0,18*	8,57*	0,12*	6,99*
Группа Б (n = 34)	Среднее ^{x}	8,26	23,24	4,25	23,77	5,14	28,03
	Отклонение S	3,41*	8,87*	1,63*	8,77*	1,21*	7,01*
Группа В (n = 62)	Среднее ^{x}	9,08	29,68	9,98	30,87	8,05	37,21
	Отклонение S	3,58*	8,78*	3,65*	7,93*	2,85*	7,50*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

При исследовании концентрации НСБ (МАНК и ГФКБ) у больных с ДЭ отмечено резкое повышение содержания ГФКБ в сыворотке крови уже на начальных этапах заболевания. Дальнейшее его прогрессирование сопровождается ростом концентрации МАНК, участвующей в регуляции синаптической пластичности и формировании нейрональных сетей, на фоне повышенных показателей, характеризующих содержание ГФКБ в сыворотке крови.

Повышение в сыворотке крови концентрации МАНК, которая локализуется в нейрональном пуле клеток, сопровождается прогрессированием мнестических нарушений у больных. Установленная положительная корреляция между экспрессией МАНК и степенью нарушений памяти может свидетельствовать о непосредственном участии МАНК в пластических перестройках нейрональных паттернов, связанных с формированием мнестической функции. Учитывая значительное содержание МАНК в зонах синаптических контактов, можно предположить, что МАНК принимает участие в структурно-молекулярных перестройках синапсов, изменениях интенсивности синаптической передачи, модификации морфологии синапсов.

Особенностью выявленных в исследовании сдвигов содержания ГФКБ в сыворотке крови больных было то, что уровень маркера астроцитарных клеток, осуществляющих трофические функции по отношению к нейронам, резко увеличивался на начальной стадии заболевания, характеризующейся мнестическими нарушениями легкой степени выраженности, что может свидетельствовать о протекании уже в этот период заболевания интенсивных процессов пластических перестроек синаптических связей. Повышение экспрессии ГФКБ на всех этапах заболевания согласуется с современными данными о том, что клетки астроглии тесно ассоциированы с синаптическими структурами нейронов [13] и имеют рецепторы, которые реагируют на нейротрансмиттерную стимуляцию. Кроме того, повышение содержания ГФКБ в сыворотке крови у больных подтверждает концепцию о том, что астроциты, структурным компонентом которых является этот белок, входят в число клеточных элементов гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и, тем самым, участвуют в нарушении регуляции его проницаемости, начиная с самых ранних стадий заболевания.

Полученные результаты показали, что важным и необходимым компонентом лечения данной категории больных является назначение нейропротективной терапии с применением препаратов, обладающих нейротрофическими и нейромодулирующими свойствами.

Изучение динамики НСБ (МАНК и ГФКБ) в процессе лечения препаратом Церебролизин в дозировке 20 мл инфузионно в течение 30 суток на основе построения статистического распределения содержания ГФКБ и МАНК в сыворотке крови больных с ДЭ, как количественного признака заболевания, выявило достоверное уменьшение содержания ГФКБ в клинической группе А с начальными проявлениями ДЭ. Достоверного улучшения показателей уровней МАНК в сыворотке крови не получено. В клинических группах больных Б и В с более выраженными изменениями когнитивных нарушений устойчивой тенденции к уменьшению отклонений изучаемых НСБ от контроля не выявлено. При этом в группе Б отмечено улучшение нейропсихологического профиля, характеризующего все виды памяти, а в группе В – улучшение оперативной и вербальной памяти. Таким образом, можно сделать вывод, что использование НСБ в качестве оценки эффективности лечения может служить маркером не только структурных, но и нейродинамических процессов. Церебролизин можно рекомендовать к применению уже на начальном этапе развития ДЭ.

Благодаря набору активных субстанций Церебролизин воздействует на различные мишени нейрональных структур и, соответственно, корригирует звенья патологического процесса в мозге, оказывая органоспецифическое мультимодальное действие на головной мозг [14] и обеспечивая метаболическую регуляцию, нейропротекцию, нейротрофику.

Метаболический эффект Церебролизина проявляется за счет увеличения уровня протеина GluT1, регулирующего транспорт глюкозы через ГЭБ, повышения активности эффективного аэробного энергетического метаболизма мозга, улучшения внутриклеточного синтеза белка в мозге (повышает уровень связанных с мембраной рибосом и полисом) [14].

Церебролизин оказывает нейропротекторное действие за счет предотвращения образования свободных радикалов, повышения пластичности нейронов, подавления апоптоза, защиты клетки от токсических и ишемических повреждений (действия лактат ацидоза, глутамата и других возбуждающих аминокислот, свободных радикалов).

В эксперименте изучено влияние Церебролизина на культуру нейронов конечного мозга с глутаматиндуцированной смертью клетки и в комбинации с железоиндуцированным оксидантным стрессом. В присутствии Церебролизина отмечено повышение выживаемости нейронов, что подтвердило выраженность его нейропротективных свойств [15]. В исследовании *in vivo* выявлены защита структуры нейрона и улучшение поведенческих реакций. Церебролизин воздействует на активность каталазы и супероксиддисмутазы, нейтрализует свободные радикалы и уменьшает перекисное повреждение, стабилизирует цитоскелет [16, 17]. Нейропротективное действие Церебролизина также проявляется в снижении активации микроглии. Активированные глиальные клетки вырабатывают провоспалительные цитокины IL-1, ингибируя развитие воспалительных и аутоиммунных реакций.

Церебролизин – единственный ноотропный пептидергический препарат с доказанной нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов нейронального роста, проявляющейся в условиях периферического введения. Препарат способствует увеличению в коре головного мозга клеток-предшественников нейронов и их дифференциации, активизирует ветвление дендритов (спраутинг), стимулирует формирование синапсов и увеличивает их плотность. В результате сложного взаимодействия комплекса факторов, входящих в состав Церебролизина, с нейрональными структурами может быть достигнута нейротрофическая стимуляция различных популяций клеток центральной и периферической нервной систем.

Изучение нейротрофических ростовых факторов продолжается уже несколько десятилетий. За последние пятьдесят лет обнаружены фактор роста нервов (NGF, ФРН), нейротрофический фактор мозга (BDNF), нейтрофины 3 и 4/5 (NT-3, NT-4/5), глиальный фактор (GDNF), цилиарный фактор (CNTF). Эти нейропептиды играют большую роль в росте и поддержании жизнедеятельности клеток центральной и периферической нервной систем, обеспечивают ретро- и антеградный транспорт зрелых молекул к аксону и локальный синтез в прилегающих клетках. Церебролизин восстанавливает функции нейронов, улучшает их выживание и рост, стимулируя нейрогенез и пластичность. Пластичность нейронов под действием Церебролизина повышается за счет формирования межклеточных связей, являясь основой процессов обучения и запоминания.

Таким образом, назначение препарата Церебролизин у больных с ДЭ оправдано уже на начальных этапах заболевания.

Выводы

1. Характер клинических, структурных и биохимических изменений, определяющий закономерности формирования мнестических расстройств, позволяет рассматривать их как результат нарушения структурно-функциональных механизмов, обеспечивающих пластическую синапсомодификацию в нейронах и клетках нейроглии различных структур ЦНС, и уточнить схему диагностических и лечебно-реабилитационных мероприятий у данного контингента больных.

2. Препарат Церебролизин рекомендуется применять в дозировке 20 мл инфузионно в течение 30 дней на ранних этапах заболевания у больных с ДЭ, основными проявлениями которой являются когнитивные и двигательные нарушения.

Литература

1. Волошин П.В., Міщенко Т.С. До питання про класифікацію судинних захворювань головного мозку // Український вісник психоневрології. – 2002. – Т. 10. – № 2 (31). – С. 12-17.

2. Кузнецова С.Н., Глазовская И.И., Кузнецов В.В. Особенности структурной связи между показателями церебральной гемодинамики в различных звеньях каротидного и вертебро-базилярного бассейнов у лиц с высоким генетическим риском развития ишемического инсульта // Проблемы старения и долголетия. – 2000. – Т. 9. – № 4. – С. 380-383.

3. Головченко Ю.И., Адаменко Р.Я., Усатенко А.Г. Восстановительная терапия и социально-трудовая реабилитация больных, перенесших инсульт // Журнал практичного лікаря. – 2001. – № 2. – С. 14-17.

4. Міщенко В.М. Постінсультні стани у хворих на ішемічні порушення мозкового кровообігу / Автореф. дис... канд. мед. наук. – Харків. – 2006. – 20 с.

5. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. – М.: 2002. – 86 с.

6. Яхно Н.Н., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера: патогенез, клиника, лечение // РМЖ: неврология. – 2002. – Т. 10. – № 25. – С. 1143-1146.

7. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Справочное руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-МЕД. – 2003. – 160 с.

8. Сова С. Хронические нарушения мозгового кровообращения // Ліки України. – 2003. – № 12. – С. 24-27.

9. Мищенко Т.С. Диагностика и лечение дисциркуляторных энцефалопатий // Здоров'я України. – 2003. – № 23-24. – С. 16.

10. Жариков Г.А., Рощина И.Ф. Диагностика деменций альцгеймеровского типа на ранних этапах развития // Психиатрия и психофармакология. – 2001. – № 2 (приложение). – С. 3-6.

11. Штарк М.Б. Мозгоспецифические белки (антигены) и функции нейрона // АМН СССР. – М.: Медицина. – 1985. – 320 с.

12. Дзяк Л.А., Дроздов О.Л., Мізякіна К.В. та ін. Відкриття під назвою «Закономерности экспрессии нейроспецифических белков (NCAM и ГФКБ) в структурах головного мозга животных при формировании энграмм памяти» / Диплом № 190 від 26 січня 2002 р.

13. Pellmar T.S. Synaptic transmission in the hippocampus: critical role for glial cells // Glia. – 1994. – Vol. 10. – P. 237-243.

14. Hartbauer M., Hutter-Paier B. Antiapoptotic effect of the peptidergic drug Cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons // Neural Transm. – 2001. – Vol. 108. – P. 459-47.

15. Hutter-Paier B., Grygar E., Fruhwirth M., Temmel I., Windisch M. J Neural Transm. – 1998. – Vol. 53. – P. 363-372.

16. Veinbergs I., Mante M., Mallory M., Masliah. J Neural Transm. – 2000. – Vol. 59. – P. 273-280.

17. Gonzalez et al. J Neural Transm. – 1998. – Vol. 53. – P. 333-341.

***

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

Пациентам с установленным элютинг-стентом необходимо применять антитромбоцитарные препараты не менее года

Пациенты, которым установлены элютинг-стенты для поддержания в открытом состоянии окклюзированных коронарных артерий, должны принимать препараты для снижения риска образования тромбов, по крайней мере, на протяжении года после установки стента. Об этом говорится в новых научных рекомендациях, разработанных совместно Американской ассоциации сердца, Американским кардиологическим колледжом, Обществом кардиососудистой ангиографии и интервенции, Американским колледжом хирургов и Американской ассоциации дантистов.

Коронарный стент представляет собой армированную трубку, используемую для поддержания в открытом состоянии закрытой артерии сердца. Стент помогает артерии находиться в открытом состоянии, при этом улучшается снабжение кровью сердечной мышцы, снимается боль в груди. Элютинг-стенты покрыты лекарственными препаратами, которые медленно высвобождаются и способствуют снижению риска рестеноза или предупреждению повторной окклюзии артерии.

Клопидогрель и тиклопидин тиенопиридиновой группы препаратов, тиенопиридины и аспирин (антитромбоцитарные) назначают перед установкой стента для снижения вероятности образования тромба в стенте, что может привести к недостаточности коронарного кровообращения (ишемии) или смерти. Несмотря на преимущество антитромбоцитарной терапии, иногда ее преждевременно прерывают в течение первого года после имплантации.

Раннее прекращение антитромбоцитарной терапии является независимым предиктором тромбоза в стенте, тромб чаще всего бывает причиной недостаточности коронарного кровообращения и/или смерти. Частота смертельного исхода из-за предполагаемого или документированного тромбоза стента составляет от 20 до 45%.

«Мы предупреждаем пациентов и медицинский персонал о потенциальной опасности: нельзя даже думать о прекращении антитромбоцитарной терапии, это имеет серьезные последствия», – заявляет Cindy Grines, председатель редакционного комитета по рекомендациям (штат Мичиган, США). – Если терапевт, дантист или хирург считают, что прекращение приема антитромбоцитарных препаратов абсолютно необходимо, нужно обязательно проконсультироваться с лечащим кардиологом пациента и восстановить прием препаратов как можно раньше. Пациентам следует отложить выбранную процедуру, если терапевт или дантист считают, что проводить ее с продолжающейся антитромбоцитарной терапией нецелесообразно».

Cindy Grines считает, что важно принимать и аспирин, и тиенопиридин, поэтому терапия и называется двойной антитромбоцитарной, которая наиболее эффективна в предупреждении тромбозов в стенте. Она чрезвычайно актуальна при установке элютинг-стента, когда риск тромбозов остается высоким, по крайней мере, в течение года (риск развития тромбоза при установке непокрытых металлических стентов возникает в течение одного-трех месяцев).

«Элютинг-стенты и хороши, и плохи, – подчеркивает C. Grines. – Они хороши потому, что предотвращают рост тканей, что является причиной повторного сужения артерий (рестеноз), следовательно, реже возникает необходимость в проведении повторной ангиопластики или аортокоронарного шунтирования. Плохо то, что снижение роста тканей означает, что стент контактирует с кровью длительное время и таким образом увеличивается риск ее свертывания».

Исследования, на основании результатов которых разработаны рекомендации, показывают, что тромбоз стентов наблюдается у более 29% пациентов, которые прекратили антитромбоцитарную терапию слишком рано. В исследовании с участием 500 пациентов, которым были имплантированы элютинг-стенты после перенесенного острого коронарного синдрома, смертность в течение последующих 11 месяцев составляла 7,5% при прекращении приема тиенопиридинов по сравнению с 0,7% при продолжающейся терапии. В другом исследовании с участием 652 пациентов с элютинг-стентами установлено, что прекращение приема клопидогреля было связано с увеличением риска тромбозов в стенте в 30 раз.

«Пациенты должны получать необходимую антитромбоцитарную терапию в соответствии с существующими практическими руководствами, – считает президент Американской ассоциации сердца Raymond J. Gibbons. – Пациентам необходимо принимать как аспирин, так и тиенопиридин (чаще всего клопидогрель) не менее года после установки стента. Пациенты не должны прекращать прием ни аспирина, ни тиенопиридинов в течение первого года без консультации с лечащим кардиологом».

Факторы, которые становятся причинами раннего прекращения приема тиенопиридиновых препаратов, таковы:

- высокая стоимость препаратов (около 4 долларов в день только клопидогреля);
- советы терапевта или дантиста прекратить прием перед процедурой;
- недостаточная информированность пациента о важности приема препаратов.

Составители рекомендаций делают следующие уточнения во избежание раннего прекращения двойной антитромбоцитарной терапии.

1. Перед установкой стента врач должен информировать пациента о необходимости постоянного приема антитромбоцитарных препаратов.

2. Если у врача нет уверенности, что пациент будет принимать в течение года тиенопиридиновые препараты или есть другие причины для отмены препаратов, больному необходимо имплантировать непокрытый металлический стент.

3. Пациенту, которому, возможно, потребуется хирургическое вмешательство в течение ближайших 12 месяцев после установки стента, следует установить непокрытый стент или провести баллонную ангиопластику перед установкой стента вместо обычно используемого элютинг-стента.

Медицинские работники должны предупреждать пациентов перед выпиской из госпиталя о цели и важности назначения тиенопиридинов и приема двойной антитромбоцитарной терапии, о рисках, связанных с ранним ее прекращением. Пациенту необходимо связаться с лечащим кардиологом в случае прекращения антитромбоцитарной терапии, даже если он получил рекомендацию прекратить ее от другого медицинского работника.

Врачи, которые проводят инвазивные или хирургические манипуляции, должны понимать потенциальный катастрофический риск раннего прекращения тиенопиридиновой терапии и должны связаться с лечащим кардиологом пациента для решения вопроса об оптимальном ведении больного.

Необязательные процедуры, которые могут привести к риску кровотечения, должны быть отложены на месяц после проведения полного курса тиенопиридиновой терапии, а также после установки элютинг-стента пациенту, который не имеет высокого риска кровотечения, и хотя бы месяц после установки непокрытого стента.

Если пациенту с установленным элютинг-стентом необходимо провести манипуляцию при обязательной отмене тиенопиридиновой терапии, нужно продлить прием аспирина, если это возможно. Возобновить прием тиенопиридинов следует как можно быстрее после манипуляции (в противном случае, могут возникнуть поздние тромбозы в стенте).

Медицинская промышленность, страховые компании, фармацевтическая промышленность должны сделать все, чтобы стоимость препарата не становилась причиной раннего отказа пациента от тиенопиридиновой терапии, которая может привести к последующим катастрофическим сердечно-сосудистым осложнениям.

http://www.americanheart.org

В.А. Визир, д.м.н., профессор, И.Н. Волошина, к.м.н.,
Н.А. Волошин, д.м.н., профессор, И.Б. Приходько, к.м.н.,
Запорожский государственный медицинский университет

Гепатопротекция у больных ишемической болезнью сердца

Распространенность заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС) в Украине составляет третью часть в структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы [6]. Главными причинами смертности при ИБС являются инфаркт миокарда и внезапная (аритмическая) смерть, поэтому длительная, патогенетически обоснованная многокомпонентная терапия данной патологии жизненно необходима. Во многих крупных рандомизированных исследованиях доказана эффективность антиагрегантной липидоснижающей гипотензивной антиаритмической терапии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых катастроф, однако вопросы безопасности применяемых препаратов, особенно при их комбинировании, освещены недостаточно [6, 10, 15]. Пациенты с ИБС, получающие длительную терапию тремя-четырьмя препаратами, обеспокоены экстракардиальным влиянием данных лекарственных средств, особенно на функцию желудочно-кишечного тракта и почек. Многие пациенты, получив от врача ответ, что польза от медикаментозной терапии гораздо больше, чем наносимый вред печени, самостоятельно нарушают комплайенс на амбулаторном этапе, занимаются самолечением либо не принимают некоторые препараты. В результате, постулируемые отечественные и международные рекомендации о как можно более длительной антиишемической терапии становятся формальностью, что неблагоприятно сказывается на заболеваемости и смертности населения [6, 9, 13].

Учитывая детоксикационную роль печени, можно утверждать, что не существует лекарственных препаратов, которые в определенных условиях не вызывают нарушений ее функций [2, 8]. В современных литературных источниках отмечено увеличение числа лекарственных поражений печени, связаных с широкой доступностью медикаментов, которые отпускают в аптеках без рецептов. Известно, что вероятность побочных реакций возрастает с ростом количества одновременно принимаемых лекарств. Если больной принимает одновременно шесть или более препаратов, вероятность побочного действия может составлять до 80% [2, 12]. В большинстве случаев гепатобилиарные осложнения реализуются изолированным повышением уровня аминотрансфераз без отчетливых клинических проявлений или сопровождаются умеренным астеническим и диспептическим синдромами [8, 14].

Бессимптомное повышение уровня аминотрансфераз наблюдается при использовании таких лекарственных средств, как амиодарон, статины, аспирин, обязательных для лечения ИБС. Практически во всех крупномасштабных исследованиях по применению амиодарона у больных ИБС отмечена достоверно большая частота нарушений функции печени по сравнению с плацебо. Так, в исследовании ATMAI (Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators) проанализированы основные побочные эффекты амиодарона, о которых сообщалось в шести двойных слепых плацебо контролируемых испытаниях [9]. Амиодарон повышал риск развития гипотиреоза, отношение шансов (ОШ) составило 7,3: гипертиреоза – 2,5, легочных инфильтратов – 3,1, брадикардии – 2,6, нарушений функции печени – 2,7. Через два года в группе амиодарона от лечения отказались больше больных, чем в группе плацебо (41 и 27% соответственно), главным образом из-за побочных эффектов. В метаанализе ATMAI использованы данные по каждому больному, но многофакторный регрессионный анализ проведен не был. В исследовании CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators) до завершения испытания исключены 42,3% больных, получавших амиодарон, и 28,5% – плацебо. Большая часть Δ 14% разности между этими показателями обусловлена побочными эффектами амиодарона [11]. В многоцентровом исследовании КОРСАР-СН (КОРдарон при жизнеопасных Сердечных АРитмиях при Сердечной Недостаточности), проводившемся в Украине, частота побочных эффектов амиодарона, потребовавшего его отмены, составила 4,9%. Следует отметить, что исследование проводилось в течение трех недель, чего явно недостаточно для оценки безопасности длительного применения препарата [4].

Изолированное повышение активности аминотрансфераз при длительном приеме лекарственных средств, метаболизирующихся в печени, впоследствии может способствовать развитию тяжелых гепатитов с трансформацией в цирроз [8, 14], бессимптомное течение которого отмечается у более 30% пациентов. В связи с этим наличие изолированного цитолитического синдрома может быть расценено как возможный маркер лекарственной патологии печени. Для коррекции медикаментозного поражения печени рекомендуется назначать гепатопротекторы, воздействующие на основные патогенетические механизмы повреждения органа [7, 8]. Одним из высокоэффективных гепатопротекторов является тиотриазолин, обладающий одновременно антитоксическим, мембраностабилизирующим, антиоксидантным, репаративным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием на печень [3].

Цель настоящего исследования – оценка влияния длительной терапии амиодароном на функцию печени у больных ишемической болезнью сердца и возможности проведения коррекции выявленных нарушений гепатопротектором тиотриазолином.

Материалы и методы исследования

До начала исследования было обследовано 52 пациента (39 мужчин и 13 женщин) с документированной ИБС, которые согласно отечественным и международным рекомендациям получали комбинированную медикаментозную терапию на протяжении трех месяцев и более [6, 10, 15]. Средний возраст больных составил 56,7 ± 3,4 лет. Критерием включения пациентов в исследование служил длительный прием трех препаратов и более, среди которых обязательным был амиодарон для лечения манифестных аритмий. В таблице 1 представлена частота различных форм ИБС обследованных больных. Критериями исключения являлись документированные гепатиты и цирроз печени различной этиологии, диагностированные до приема препаратов для лечения ИБС.

Таблица 1. Формы ишемической болезни сердца обследованных пациентов

Диагноз	Число наблюдений (n = 52)	
	Абс. число	%
ИБС, постинфарктный кардиосклероз, желудочковая экстрасистолия	11	21,2
ИБС, постинфарктный кардиосклероз, персистирующая форма фибрилляции предсердий	8	15,4
ИБС, диффузный кардиосклероз, персистирующая форма фибрилляции предсердий	9	17,3
ИБС, стабильная стенокардия напряжения III ФК, желудочковая экстрасистолия	14	26,9
ИБС, стабильная стенокардия напряжения III ФК, персистирующая форма фибрилляции предсердий	10	19,2

Для оценки функционального состояния печени были проанализированы в начале и через три месяца терапии уровни билирубина, активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы, показатели тимоловой пробы. Всем больным проводили ультразвуковое исследование печени. При превышении указанных показателей референтных значений на фоне проводимой терапии пациентам дополнительно назначали тиотриазолин 600 мг/сут (по 2 таблетки 3 раза в день) в течение 21 дня, после чего повторно анализировали лабораторные показатели. Результаты обрабатывали методами вариационной статистики, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что базисная терапия ИБС у каждого пациента состояла в среднем из четырех основных препаратов (табл. 2). Амиодарон назначали всем пациентам, вторым по частоте назначения был аспирин, далее – β-блокаторы, статины, нитраты, иАПФ и антикоагулянты. Базисная терапия предписывалась согласно действующим отечественным и международным рекомендациям, в которых постулируется неопределенно длительный прием данных препаратов.

До назначения базисной терапии у больных ИБС субъективных и объективных признаков поражения печени не отмечалось. Через три месяца приема

Таблица 2. Удельный вес назначения препаратов в группе наблюдения

Препарат	Число наблюдений (n = 52)	
	Абс. число	%
Амиодарон	52	100
Аспирин	40	76,9
β-блокаторы	37	71,2
Статины	32	61,5
Нитраты	20	38,5
иАПФ	19	36,5
Антикоагулянты	12	23,1
Другие группы препаратов	9	17,3

препаратов на тяжесть в правом подреберье жаловались 6 пациентов (11,5%). Увеличение размеров печени и признаки различных форм стеатоза, верифицированные при проведении ультразвукового исследования, зарегистрировано у 14 больных (26,9%), бессимптомный цитолитический синдром – у 25 больных (48%). Динамика основных лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Динамика показателей функции печени на фоне лечения базисными препаратами

Классы	До лечения базисной терапией	Через 3 месяца лечения	Референтное значение
Общий билирубин, мкмоль/л	13,4 ± 2,1	19,8 ± 2,7	До 20,5
Тимоловая проба, ед. SH	2,3 ± 0,5	6,4 ± 0,6*	0-4
АлАТ, ммоль/л	0,45 ± 0,03	1,12 ±0,04*	0,10-0,68
АсАТ, ммоль/л	0,32 ± 0,02	0,85 ± 0,03*	0,10-0,45
Щелочная фосфатаза, нмоль/с/л	2054 ± 56,5	2212 ± 58,6	740-2290

Примечание: * $p < 0,01$ по сравнению с показателем до лечения.

Как видно из приведенных данных, достоверное увеличение уровней аминотрансфераз и тимоловой пробы, являющееся критерием цитолитического синдрома, отмечено у 31 пациента (59,6%). Также имела место тенденция к повышению уровней общего билирубина и щелочной фосфатазы, однако их значения на фоне базисной терапии не превышали референтных. Базисные препараты при этом не отменяли, поскольку в этом случае значительно возрастал потенциальный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, продолжение терапии представлялось обоснованным и рациональным.

В качестве гепатопротектора и стабилизатора клеточных мембран 31 пациенту с документированными нарушениями функции печени в дополнение к базисной терапии ИБС был назначен тиотриазолин. В результате гепатопротекторной терапии обнаружена положительная динамика клинических и лабораторных симптомов, через 21 день приема тиотриазолина у большинства пациентов уменьшилась выраженность астенического синдрома. На тяжесть в правом подреберье жаловался только один больной, но отмечал уменьшение выраженности болевого синдрома. Размеры и эхоструктура печени, подтвержденные ультразвуковым исследованием, нормализовались у 10 пациентов. Анализ динамики лабораторных показателей на фоне приема тиотриазолина свидетельствовал о достоверном снижении уровней аминотрансфераз и тимоловой пробы, причем их значения были сопоставимы с исходными показателями (табл. 4).

Таблица 4. Динамика показателей функции печени на фоне применения тиотриазолина

Показатель	Через 3 месяца лечения базисной терапией	На фоне лечения базисной терапией + тиотриазолин	Исходное значение
Общий билирубин, мкмоль/л	19,8 ± 2,7	14,6 ± 2,2	13,4 ± 2,1
Тимоловая проба, ед. SH	6,4 ± 0,6	2,5 ± 0,4*	2,3 ± 0,5
АлАТ, ммоль/л	1,12 ± 0,04	0,52 ± 0,05*	0,45 ± 0,03
АсАТ, ммоль/л	0,85 ± 0,03	0,46 ± 0,04*	0,32 ± 0,02
Щелочная фосфатаза, нмоль/с/л	2212 ± 58,6	2203 ± 51,3	2054 ± 56,5

Примечание: * $p < 0,01$ по сравнению с показателем до лечения.

Таким образом, применение тиотриазолина на фоне базисной терапии у больных ИБС способствовало достоверному снижению количества побочных эффектов, обусловленных проводимой многокомпонентной терапией. Это объясняется, прежде всего, особенностями механизмов взаимодействия изучаемых препаратов.

В данном исследовании амиодарон получали все пациенты, поэтому выявленные изменения следует рассматривать с точки зрения влияния этого препарата на метаболизм клеток печени. Амиодарон медленно всасывается в желудочно-кишечном тракте, связывается с белками плазмы крови, максимальная концентрация его в плазме достигается в течение несколько часов после приема. Препарат депонируется в жировой ткани, скелетных мышцах, печени и других органах, период его полувыведения колеблется от нескольких недель до трех месяцев [1], что обусловливает медленное начало действия и длительный эффект. Накапливаясь в митохондриях гепатоцитов, препарат подавляет метаболизм жирных кислот и вызывает стеатоз печени (теория «первичного толчка») [1, 5, 8, 13]. Амиодарон также нарушает процессы переноса электронов в дыхательной цепи, что способствует выработке супероксиданионов, инициирующих оксидативный стресс, приводящий к повреждению печени и развитию стеатогепатита (теория «второго толчка»). Препарат значительно повышает продукцию митохондриями активных форм кислорода и в 5-10 раз интенсифицирует активность оксидативного стресса. Активные формы кислорода потенцируют перекисное окисление липидов, при этом высвобождаются продукты перекисного окисления, повреждающие мембраны гепатоцитов и других клеток печени. В дальнейшем активные формы кислорода и продукты пероксидации повреждают дыхательную цепь и митохондриальный геном, что приводит к апоптозу и некрозу вследствие энергетического дисбаланса. Активные формы кислорода также оказывают стимулирующее влияние на звездчатые клетки, что в итоге вызывает фиброз, при микроскопическом исследовании устанавливают крупнокапельное ожирение гепатоцитов.

Мелкокапельное ожирение гепатоцитов может развиться и на фоне приема аспирина, который в данном исследовании был вторым по частоте назначения [8]. Жировые капли не повреждают непосредственно гепатоциты, однако в ряде случаев вызывают воспалительные изменения, подобные алкогольному гепатиту: набухание гепатоцитов и отложение в них телец Мэллори, инфильтрацию нейтрофилами и перицеллюлярный фиброз. Эти осложнения можно трактовать как неалкогольный стеатогепатит, который является предцирротическим состоянием [8].

Статины нередко повышают чувствительность рецепторов гепатоцитов к липопротеидам низкой плотности, в результате чего увеличивается захват клетками печени жирных кислот, что вызывает гиполипидемический эффект. Избыток жирных кислот в гепатоцитах в условиях повышенной активности процессов оксидативного стресса приводит к накоплению недоокисленных жирных кислот внутри гепатоцитов, которые оказывают повреждающее действие на мембраны гепатоцитов, что приводит к цитолизу.

Таким образом, длительное применение комбинации амиодарона, аспирина и статинов может потенцировать негативные эффекты относительного повреждающего влияния на печень, вызывая, по меньшей мере, стеатогепатит. Учитывая тот факт, что основным патофизиологическим компонентом стеатогепатита является оксидативный стресс, при котором значительно снижен уровень супероксиддисмутазы, назначение эффективной антиоксидантной и антиапоптической терапии актуально и рационально. При добавлении тиотриазолина к базисному лечению ИБС в данном исследовании значительно улучшались клинико-биохимические показатели функционирования печени. Это объясняется способностью препарата «улавливать» активные формы кислорода, которые в большом количестве вырабатываются в митохондриях гепатоцитов под влиянием амиодарона. Подобное действие тиотриазолин проявляет благодаря наличию в его структуре тиогруппы, которая придает молекуле высокие восстановительные свойства и способность принимать электроны от активных форм кислорода [3]. Активируя внутриклеточные антиоксидантные ферменты, тиотриазолин способствует более экономному расходованию эндогенного токоферола и предотвращает процессы окисления липидов, которые накапливаются в большом количестве в гепатоцитах под влиянием аспирина, статинов и амиодарона. При этом жирные кислоты представляют угрозу для клеточного функционирования при условии активации их окисления. Отчетливый гепатопротекторный эффект тиотриазолина продемонстрирован во многих экспериментальных и клинических исследованиях, проведенных в различных регионах Украины [3]. В работах, выполненных под руководством профессора В.Н. Хворостинки, по сравнению действия тиотриазолина и карсила сделано заключение, что больным с диффузными поражениями печени и преимущественным нарушением пигментного, белкового и ферментативного обменов предпочтительнее назначать тиотриазолин [7].

Таким образом, в традиционной кардиологической практике необходимо оценивать возможные взаимодействия традиционных препаратов при длительном применении для лечения ишемической болезни сердца, в частности амиодарона с другими препаратами, которые могут существенно влиять на эффективность и безопасность лечения.

Выводы

1. Базисная терапия ишемической болезни сердца, применяемая длительное время, может вызывать нарушение функции печени по типу неалкогольного стеатогепатита или малосимптомного цитолитического синдрома.

2. При длительном приеме базисных препаратов для лечения ишемической болезни сердца целесообразно назначение эффективных гепатопротекторов, имеющих патогенетическое обоснование (тиотриазолин).

3. Тиотриазолин достоверно уменьшает количество и выраженность побочных эффектов препаратов, традиционно применяемых в терапии ишемической болезни сердца, что позволяет рекомендовать его для гепатопротекции у больных ишемической болезнью сердца.

Литература

1. Бобров В. А. Клиническая фармакодинамика и фармакокинетика амиодарона и тактика его применения // Ліки. – 2003. – № 2. – С. 44-48.
2. Вікторов О. П., Порохняк Л. А. Побічний вплив ліків на печінку // Ліки. – 1996. – № 1. – С. 3-13.
3. Мазур И. А., Волошин Н. А., Чекман И. С., Зименковский Б. С., Стец В.Р. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение. – Запорожье, 2005, 160 с.
4. Воронков Л.Г., Дзяк Г.В., Целуйко В.И., Поливода С.Н. и др. Организация и результаты многоцентрового исследования КОРСАР-СН // Український кардіологічний журнал. – 2005. – №1. – С. 62-67.
5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Лебедева О.В. и др. Амиодарон (Кордарон): место в современной антиаритмической терапии // Клиническая фармакология и терапия. – 1999. – № 8 (4). – С. 71-77.
6. Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращання. Аналітично-статистичний посібник для лікарів-кардіологів, ревматологів, терапевтів загальної практики / Під ред. В.М. Коваленка. К., 2004. – 124 с.
7. Хворостинка В. Н. Эффективность применения тиотриазолина при хронических гепатитах и циррозах печени (клинический отчет, представленный в Фармакологический комитет). Харьковский медицинский институт, 1992.
8. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей / (пер. с англ.) Под ред. З.Г. Апросиной, М.А. Мухина. – М., Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
9. Amiodarone Trials Meta-Analyssis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 1417-1424.
10. ACC/AHA 2002 Guidelines Update for the management of patients with chronic stable angina-summary article. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines [Committee on management of patients with chronic stable angina] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 149-158.
11. Cairns J.A., Connolly S.J., Roberts R., Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT: Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 675-682.
12. DeLeve L.D., Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease // Gastroenterol Clin N Am. – 1995. – Vol. 24. – P .787-810.
13. Goldschlager N., Epstein A.E., Naccarelli G. et al. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone // Arch Intern Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 1741-1748.
14. Madan K., Batra Y., Panda S.K. et al. Role of polymerase chain reaction and liver biopsy in the evaluation of patient with asymptomic transaminitis: implication in diagnostic approach // J Gastroenterol Hepatol. – 2004. – Vol.19. – P.1291-1299.
15. O'Rourke R.A. Optimal medical management of patients with chronic ischemic heart disease // Curr Probl in Cardiol. – 2001. – Vol. 26. – P. 193-238.

***

•дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест•

Неинвазивнные обследования для прогнозирования внезапной коронарной смерти эффективны

На научной сессии Американской ассоциации сердца (Чикаго, ноябрь 2006 г.) ученые из медицинского центра университета Кливленда (штат Огайо, США) представили результаты исследования ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator), согласно которым безопасные и неинвазивные методы обследования не менее эффективны для прогноза внезапной коронарной смерти, чем инвазивные и более дорогостоящие процедуры, обычно используемые для определения необходимости применения дефибриллятора.

В ходе исследования сравнивали диагностическую ценность двух методов в отношении прогноза внезапной коронарной смерти и дефибрилляционного шока: исследование зубцов Т – неинвазивный тест, при котором измеряют вариабельность каждого комплекса на электрокардиограмме, и инвазивное электрофизиологическое обследование.

Все исследованные 566 пациентов (84 % из них – мужчины), средний возраст которых составлял 65 лет, проходили лечение в 42 медицинских центрах США, Германии, Израиля; имели поражение сердца в результате коронарной болезни без проявлений аритмии.

Вероятность возникновения нарушения ритма считали высокой, если результаты двух исследований были положительны, низкой – в норме, средней, если результат одного из двух исследований был положительный.

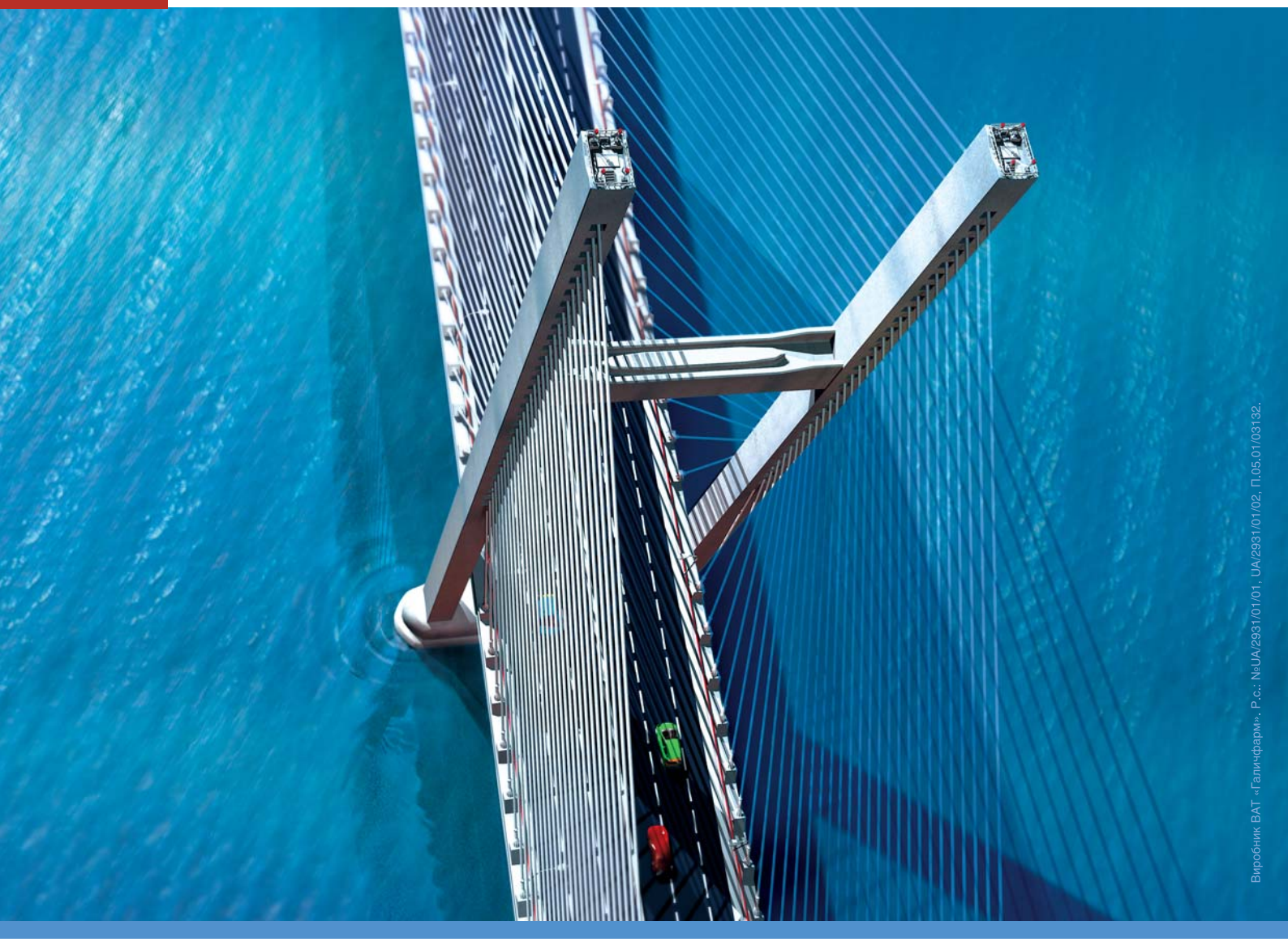
Авторы исследования пришли к выводу, что прогностическая ценность двух методов практически одинакова, однако оценка зубца Т с использованием компьютерной программы, анализирующей малейшие его изменения на электрокардиограмме в каждом комплексе, более дешевый метод, имеет более низкий риск и требует меньше времени.

«Впервые обратили внимание на связь между изменениями формы зубца Т и риском внезапной коронарной смерти сто лет назад, но только сегодня стало возможно с помощью современных компьютерных технологий регистрировать эти изменения для получения очень важной прогностической информации, используя старую, добрую электрокардиограмму», – подчеркнул главный автор исследования David S. Rosenbaum.

http://scientificsessions.americanheart.org

Тіотриазолін

таблетки 0,1 г №50,
розчин для ін'єкцій 1% 2 мл №10,
розчин для ін'єкцій 2,5% 2 мл № 10



Виробник ВАТ «Галичфарм». Р.с.: №UA/2931/01/01, UA/2931/01/02, П.05.01/03132.

ПОДВІЙНА ОПОРА, ПОДВІЙНИЙ ЕФЕКТ!

Міст не стоятиме міцно на одній опорі, потрібно щонайменше дві – не обов'язково бути архітектором, щоб це зрозуміти. Таку ж важливу підтримку для організму людини забезпечує ТІОТРИАЗОЛІН. Він є справжньою подвійною опорою для організму, водночас забезпечуючи гепато- і кардіопротективний ефект за рахунок антиоксидантної і протиішемічної дії.

В 2006 році понад мільйон українських пацієнтів було успішно проліковано ТІОТРИАЗОЛІНОМ*, що доводить високий рівень ефективності і безпечності ТІОТРИАЗОЛІНУ при використанні в кардіології, гастроентерології, хірургії, ендокринології та терапії.

ТІОТРИАЗОЛІН проявляє наступні ефекти:

- антиоксидантний
- протиішемічний
- мембраностабілізуючий
- антиангінальний.

* дані корпорації «Артеріум»

Додаткова інформація по продукту
8 800 307 0000*
* дзвінки зі стаціонарних телефонів у межах України безкоштовні

Ближче до людей
ARTERIUM

Н.К. Мурашко, к.м.н., Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Можливості ОФЕКТ у виборі тактики лікування хронічних порушень мозкового кровообігу

За останні роки методи радіонуклідної діагностики зайняли перше місце серед інших способів неінвазивної оцінки стану головного мозку. Саме однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) дає можливість одержати інформацію щодо різних аспектів функціонування головного мозку, зокрема метаболічної активності клітин, перфузії мозкової тканини, васкуляризації, експресії рецепторів тощо. [1, 2]. Неінвазивність дослідження та адекватна оцінка змін кровопостачання зробили цей метод найбільш інформативним для різної церебральної патології, а забезпечення вірогідного прогнозу результатів лікування – необхідним у клінічній практиці [4].

Місце зниження перфузії є головною мішенню терапевтичного впливу і може оцінюватися за допомогою ОФЕКТ [2, 5]. Відновлення адекватного кровотоку і функціональної активності нейронів у цій зоні може сприяти зменшенню розмірів необоротної поразки мозку, обсягу і виразності неврологічного дефіциту, а отже поліпшенню результату захворювання.

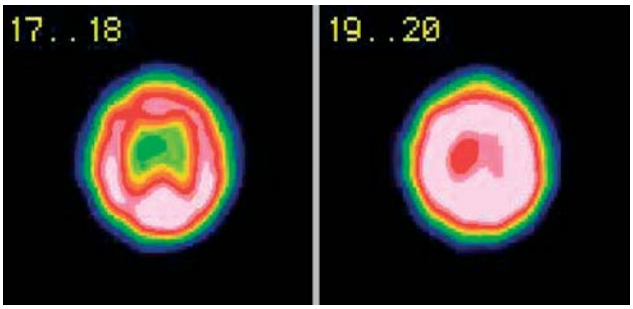
Мета роботи – дослідити можливість та доцільність застосування ОФЕКТ у діагностиці та вибору тактики лікування хронічної гіпертензивної енцефалопатії (ХГЕ).

Матеріали і методи дослідження

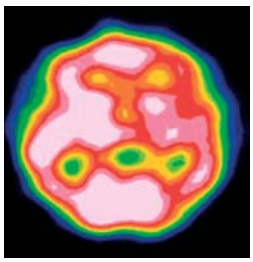
З метою вивчення особливостей лікування ХГЕ при застосуванні ОФЕКТ із перфузійними радіофармпрепаратами (РФП) обстежено 38 пацієнтів. Для верифікації діагнозу усім були проведені клініко-неврологічні, психодіагностичні та інструментальні обстеження (ультразвукова допплерографія екстракраніальних та інтракраніальних судин, електроенцефалографія, ехо-енцефалографія, добове моніторування артеріального тиску). Емісійну томографію проводили на дводетекторному однофотонному емісійному томографі E.Cam (Siemens), у якості РФП було застосовано ^{99m}Tc-ЕЦД виробництва Polatom (Польща). Кожному хворому РФП уводили у ліктьову вену активністю 555-740 МБк у 3-5 мл фізіологічного розчину. Через 5 хвилин проводили ОФЕКТ. Кожне дослідження включало збір 64 або 120 проекцій при матриці збору 64 х 64 або 128 х 128. Реконструкцію зрізів проводили в аксіальній, фронтальній та сагітальній проекціях із застосуванням фільтру Low-Pass Cosine. Проводили візуальну оцінку одержаних томограм кожного хворого з визначенням зон або вогнищ зниженої радіоактивності, зумовлених зниженням перфузії. У разі наявності таких вогнищ проводили напівкількісну оцінку коефіцієнта асиметрії (КА), який обчислювали за загальноприйнятими методиками щодо радіоактивності у зоні дослідження (вогнища зниженої радіоактивності) до радіоактивності контрлатеральної ділянки. Крім цього, всім пацієнтам проводили оцінку об'ємного мозкового кровотоку (ОМК) у півкулях головного мозку математичним способом за методикою N. Lassen [3, 6, 7], результати якої можуть бути представлені в абсолютних величинах рівняння:

ОМК = А х (Ci/Cref) : [l + A – (Ci/Cref)] х OMKref,

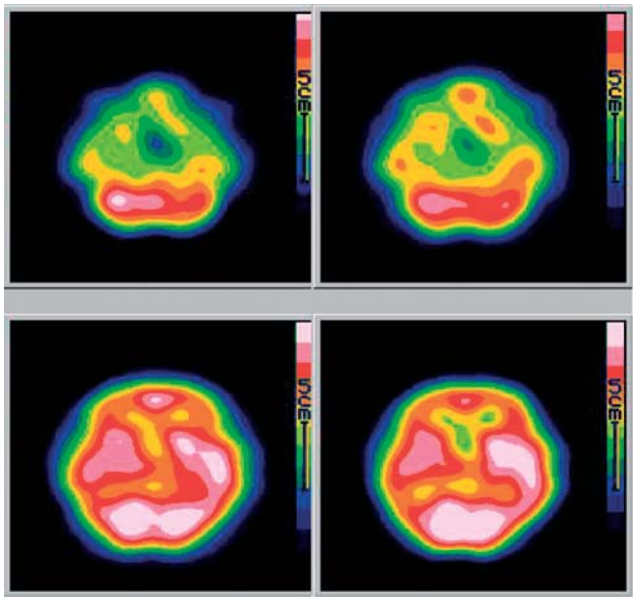
де ОМК – об'ємний мозковий кровоток у зоні дослідження, мл/100 г/хв; А – емпіричний коефіцієнт (дорівнює 1,5), який регламентує процес переходу радіоіндикатора із крові у мозкову тканину, швидкість зворотної перфузії у кров та конверсію РФП із ліпофільної у гідроксильну форму безпосередньо у мозковій тканині; Ci – значення інтенсивності зображення зони дослідження на моніторі, імп./піксель; Cref – значення інтенсивності зображення референтної зони (мозочка) на моніторі, імп./піксель; OMKref – об'ємний кровоток у референтній зоні (мозочок) становить 55 мл/100 г/хв. Таке математичне обчислення ОМК було застосоване N. Lassen лише в дослідженні з ^{99m}Tc-ГМПАО, однак дослідження, проведені A. Pupi et al. [4], вказують на високу кореляцію кінетики ^{99m}Tc ГМПАО та ^{99m}Tc-ЕЦД, що дозволило нам використати цю методику у дослідженні з церебральної перфузії з ^{99m}Tc-ЕЦД.



Мал. 1. ОФЕКТ хворого П., 1056. Гіпоперфузія вогнищевого характеру півкуль головного мозку справа (проекція семіовальних центрів)



Мал. 2. ОФЕКТ хворого Т., 452. Асиметрія радіоактивності в півкулях головного мозку, зумовлена зниженням перфузії в басейні правої ВСА



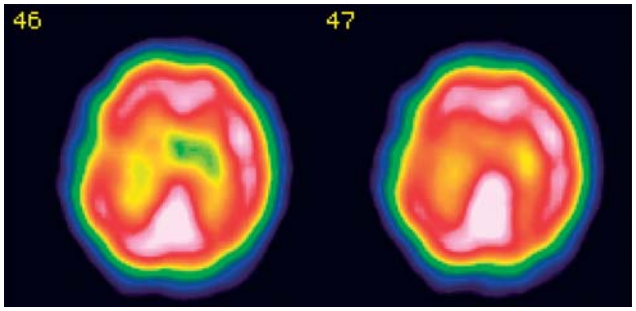
Мал. 3. ОФЕКТ хворого К., 504. Асиметрія радіоактивності в півкулях головного мозку, зумовлена зниженням перфузії в басейні правої ВСА (лівосторонній кросцеребелярний діашиз)

Результати та їх обговорення

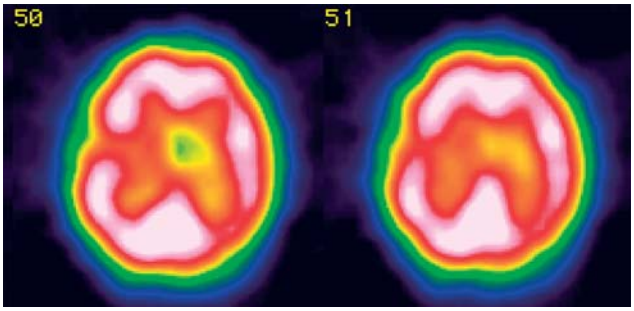
Було проведено оцінку даних ОФЕКТ у 38 хворих з ХГЕ (19 жінок та 19 чоловіків) віком від 45 до 60 років. Рівень перфузії головного мозку у цих пацієнтів до лікування у правій гемісфері становив 37,0 ± 2,7 мл/100 г/хв, у лівій – 35,9 ± 3,1 мл/100 г/хв, що свідчить про помітне їх зниження щодо показників вікової норми (43,1 ± 3,8 мл/100 г/хв та 42,2 ± 3,3 мл/100 г/хв відповідно). Серед них у 37,8% виявлено зниження перфузії вогнищевого характеру в проекції семіовальних центрів півкуль головного мозку (мал. 1).

У 49% хворих виявлено асиметрію кровопостачання в басейнах внутрішньої сонної арерії (ВСА) (мал. 2).

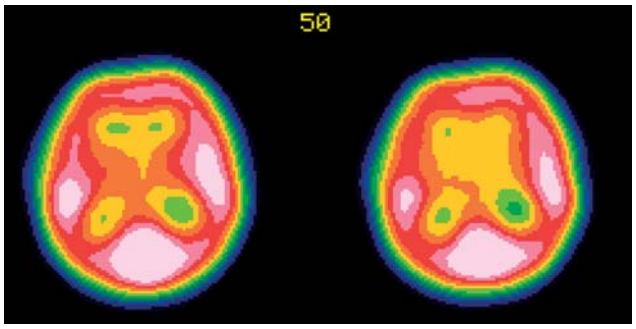
У 32% хворих виявлено візуальні ознаки зміненої перфузії, відмічалось одностороннє зниження радіоактивності у вертебробазилярному басейні головного мозку, що могло бути ознакою зниження кровопостачання цього відділу. Однак, враховуючи відсутність змін, які виявлялися при УЗД цих ділянок головного мозку, можна з упевненістю говорити про наявність кросцеребелярного діашизу, або так званого феномена Монакова (мал. 3). Цей феномен зумовлений депресією



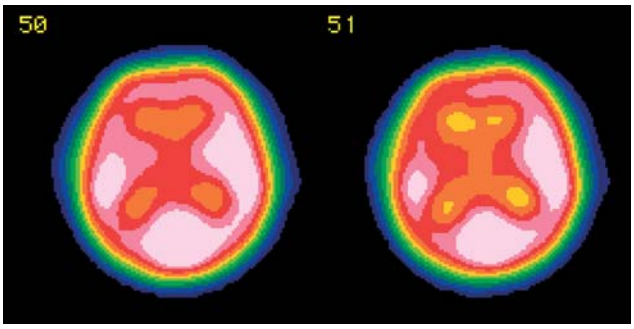
Мал. 4. ОФЕКТ хворого А., 421. Асиметрія радіоактивності в півкулях головного мозку, зумовлена зниженням перфузії в басейні правої ВСА до лікування



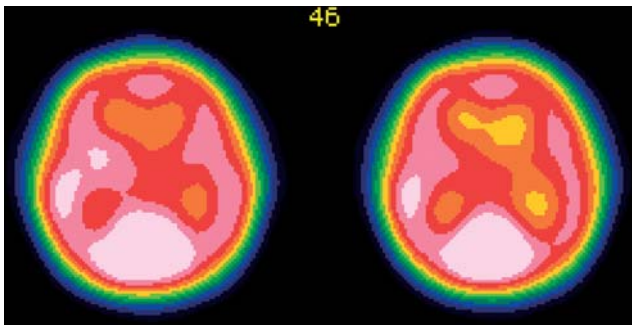
Мал. 4.1. ОФЕКТ хворого А., 421. Зменшення зони зниженої перфузії в басейні правої ВСА в півкулях головного мозку після лікування кавінтоном



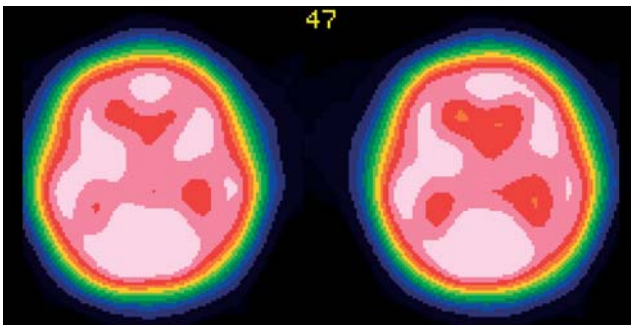
Мал. 5. ОФЕКТ хворого С., 211. Асиметрія радіоактивності в півкулях головного мозку, зумовлена зниженням перфузії в басейні правої ВСА до лікування



Мал. 5.1. ОФЕКТ хворого С., 211. Зменшення зони зниженої перфузії в басейні правої ВСА в півкулях головного мозку після лікування кавінтоном



Мал. 6. ОФЕКТ хворого М., 177. Асиметрія радіоактивності в півкулях головного мозку, зумовлена зниженням перфузії в басейні лівої ВСА до лікування



Мал. 6.1. ОФЕКТ хворого М., 177. Зменшення зони зниженої перфузії в басейні лівої ВСА в півкулях головного мозку після лікування кавінтоном

метаболізму в інтактних ділянках головного мозку, розташованих на відстані від вогнища ішемії, котрі функціонально пов'язані з пошкодженою зоною. Чинником такого феномена також вважають пригнічення інтегральної синаптичної активності [1, 2].

Розробка нових і вдосконалення вже існуючих методів лікування цереброваскулярних захворювань привели до появи багатьох досліджень, кожне з яких вносить свій вклад у розуміння корекції хронічних захворювань головного мозку, пов'язаних з артеріальною гіпертензією.

Ця робота спрямована на розкриття нових сторін оцінки комплексної дії кавінтону в аспекті його вазоактивного, гемокорегуючого та нейропротекторного ефекту при хронічних порушеннях мозкового кровообігу. Протягом 10 діб усі хворі з ХГЕ отримували виключно інфузії кавінтону – 20 мг у 500 мл фізіологічного розчину 1 раз на добу та обов'язкову антигіпертензивну терапію (іАПФ + діуретик). Для оцінки ефективності монотерапії кавінтоном враховували показники клінічних та параклінічних методів обстеження. Особливо показовими в ефективності лікування були дані ОФЕКТ, де після проведеної монотерапії відмічалося збільшення ОМК у правій гемісфері – 38,0 ± 2,4 мл/100 г/хв, у лівій – 36,1 ± 3 ,2 мл/100 г/хв, що корелювало з регресом неврологічної симптоматики (мал. 4, 4.1, 5, 5.1, 6, 6.1).

Висновки

Проведені дослідження підтверджують високу інформативність ОФЕКТ із перфузійними радіоіндикаторами як метод ефективної діагностики порушень кровопостачання головного мозку у хворих з ХГЕ. Середній ОМК у півкулях головного мозку досліджених хворих свідчить про загальне зниження мозкової перфузії, що, по-перше, має одностороннє зниження кровопостачання у каротидних басейнах, по-друге, є наявність ознак зниження перфузії в проекції білої речовини півкуль, зокрема в проекції семіовальних центрів. Кросцеребелярний діашиз є важливою ознакою порушення мозкового кровопостачання в каротидних басейнах. Отримані показники ОМК свідчать про існування більш інформативних підходів не тільки у верифікації характеристик та маркерів цієї патології, а й у виборі тактики лікування. Після проведення курсу монотерапії кавінтоном відмічалося об'єктивне підвищення ОМК у хворих з ХГЕ, що підтверджує позитивний вплив препарату на мозкову гемоперфузію у найбільш ішемізованих ділянках головного мозку за короткий термін лікування. Це дозволяє продовжити дослідну роботу із вдосконалення та розкриття нових фундаментальних сторін дії кавінтону в аспектах його вазоактивного, нейропротективного і гемокоректорного ефектів при хронічних порушеннях головного мозку.

Література

1. Верещагин Н.В., Борисенко В.В., Власенко А.Г. Мозговое кровообращение. Современные методы исследования в клинической неврологии. – Г., Интер-Весы, 1993. – 208 с.
2. Радионуклидная диагностика для практических врачей / Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И.Чернова. – Томск. – 2004. – 394 с.
3. Lassen N.F., Andersen A.R., Friberg L., Paulson O.B. II J. Cerebr. Blood Flow Metab. – 1998. – Vol. 5. – P. S13-S22.
4. Pupi A., Castagnoli A., De Cristofaro M.T., Bacciottini L., Petti A.R. Quantitative comparison between 99mTc-HMPAO and 99mTc-ECD: measurement of arterial input and brain retention // Eur J Nucl Med. – 2004. – 21 (2). – P. 124-130.
5. Semenchuk M.R., Sherman S. Effectiveness of tizanidine in neuropathic pain: an open-label study. J Pain 2000 Winter; 1 (4): 285-92.
6. Koster K., Brass L.M., Hoffer P.B. et al. Value of 99mTc-HMPAO SPECT imaging in patients with TIA or acute stroke and normal CT // Anon.-Radiological Society of North America 74th scientific assembly and annual meeting. – 1998. – P. 266.
7. Smith F.W., Sharp P.F., Gemmell H. et al. Technetium labelled HMPAO studies in patient with cerebrivascular diseases // Anon. The 72nd scientific assembly and annual mmeeting of the RSNA. – 1986. – P. 158.

***

•дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест•

Депрессия повышает риск инсульта в четыре раза

По данным Фремингемского исследования, лица моложе 65 лет с симптомами депрессии подвергаются повышенному риску развития инсульта или транзиторной ишемической атаки.

Доктор Margaret Kelly-Hayes и сотрудники Бостонского университета на протяжении восьми лет обследовали 4 120 пациентов. Уровень депрессии оценивали по стандартной шкале (CES-D). Среди обследованных лиц было зафиксировано 144 инсульта и 84 транзиторных ишемических атаки. Проанализировав полученные данные, исследователи пришли к выводу, что у лиц моложе 65 лет при наличии депрессии (16 баллов и выше по шкале CES-D) повышается вероятность развития острого нарушения мозгового кровообращения в 4 раза по сравнению с пациентами этой возрастной категории без симптомов депрессии. Подобная тенденция сохраняется и после учета таких факторов риска инсульта, как высокое артериальное давление, сахарный диабет, курение.

M. Kelly-Hayes и ее сотрудники полагают, что существует множество возможных путей влияния депрессии на развитие инсульта. И при этом не последнюю роль играют низкая приверженность к проводимому лечению, соблюдению рекомендаций относительно диеты, физической активности, а также особенности образа жизни, связанные с подавленным настроением и негативно сказывающиеся на состоянии здоровья.

http://stroke.ahajournals.org

Ефективне лікування порушень мозкового кровообігу

ОПТИМАЛЬНА ПОСЛІДОВНІСТЬ:

КАВІНТОН

ВНУТРІШНЬОВЕННІ ІН'ЄКЦІЇ

протягом 10-14 днів

КАВІНТОН®

ФОРТЕ

1 таблетка по 10 мг 3 рази на день

не менше 3-х місяців

ГОСТРИЙ РОЗУМ, ВІДМІННА ПАМ'ЯТЬ

Реєстр. свід. № П.02.03/06101; Р. 08.01/03580 від 30.08.2001

Представництво в Україні:
01054, м.Київ,
вул.Тургенєвська, 17-б
Реклама розміщена за сприяння
ТОВ «Гедеон Ріхтер Укрфарм»

РІХТЕР ГЕДЕОН Рт.

Тел.:(044) 492-99-11, 492-9919
факс: 492-99-10
E-mail: ukraine@richter.kiev.ua,

Інформація для лікарів

Ю.М. Сіренко, д. м. н., професор, С.А. Поліщук, Г.Д. Радченко, Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» АМН України, м. Київ

Використання сучасних технологій вимірювання артеріального тиску для оцінки ураження судин

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається основним чинником розвитку серцево-судинних та судинно-мозкових ускладнень в індустріалізованих країнах світу [2, 3]. Основним методом діагностики і контролю ефективності лікування АГ є вимірювання артеріального тиску (АТ). У повсякденній практиці це кількаразове вимірювання АТ на прийомі у лікаря – визначення так званого офісного АТ.

Підвищення АТ реєструють у 15-30% дорослого населення [1-4]. Проте існують значні розбіжності цього показника в різних країнах світу: від 6% у країнах Африки до 30-35% у Скандинавських країнах. За даними офіційної статистики МОЗ, у 2005 році в Україні зареєстровано 10 696 231 хворих на АГ, що становить більше 28% дорослого населення.

Дуже часто протягом тривалого часу свого існування у конкретного хворого АГ проявляється єдиною ознакою – підвищеним АТ, а виникнення клінічної симптоматики та скарг у пацієнта означає розвиток уражень органів-мішеней. Тому єдиним діагностичним заходом для своєчасного виявлення АГ є обов'язкове вимірювання АТ медичним персоналом у всіх осіб, які звернулися за медичною допомогою до лікарів усіх спеціальностей, а також при профілактичних оглядах.

Згідно із сучасними тенденціями значна увага приділяється стратифікації ризику виникнення серцево-судинних та судинно-мозкових ускладнень. Ступінь ризику визначається не тільки ступенем підвищення АТ, а й наявністю факторів ризику, ураженням органів-мішеней, пов'язаних з АГ. Ураження периферичних артерій в усіх сучасних класифікаціях віднесено до уражень органів-мішеней, і його наявність переводить пацієнта у розряд високого та дуже високого ризику. З іншого боку, АГ є фактором виникнення та прогресування уражень периферичних судин, і за її наявності у таких хворих значно збільшується ризик виникнення тяжких серцево-судинних та судинно-мозкових ускладнень та смерті.

Простим неінвазивним методом виявлення у пацієнтів ураження периферичних судин є визначення гомілково-плечового індексу. За даними різних рекомендацій та експертів, цей метод є найбільш доступним для скринінгу таких хворих [16, 17, 21, 25]. Однак у реальних умовах під час прийому пацієнтів українські лікарі цей метод застосовують рідко через певну трудомісткість, оскільки витрачається багато часу на вимірювання тиску звичайним мембранним сфігмоманометром на одній руці, а потім на іншій; потім на одній нозі, потім на іншій. Крім того, за час, затрачений на виконання цих процедур, рівень АТ може мати природний рівень коливань, що значною мірою знижує його діагностичні можливості.

Заборона ртуті та технологічні винаходи в галузі виробництва медичної техніки у багатьох країнах сприяла розвитку та поширенню напівавтоматичних та автоматичних приладів для вимірювання АТ методом осциллометрії. У напівавтоматичних приладах нагнітання повітря в манжету проводить користувач самостійно, за допомогою груші, в автоматичних – електричний компресор. Застосування автоматизованого нагнітання повітря та стандартне однотипне виконання випуску повітря з манжети при кожному вимірюванні дозволяє уникнути суб'єктивних факторів, які можуть спотворювати результати вимірювання при застосуванні звичайного вимірювання АТ. Було проведено немало дискусій щодо використання осциллометрії як методу вимірювання АТ в умовах клінік та вдома. Крапку в цих дискусіях було поставлено з впровадженням стандартів якісних випробувань в умовах клінічних апробацій. На даний момент можна говорити, що деякі з автоматичних осциллометричних приладів мають точність на рівні ртутних сфігмоманометрів. Крім того, автоматичні прилади дозволяють документувати результати вимірювання (друкувати, вносити у пам'ять, комп'ютерну базу даних, передавати через засоби зв'язку тощо) і таким чином підвищувати діагностичну значимість проведення дослідження. Автоматичні та напівавтоматичні прилади безпечні і зручні. У більшості випадків помилка при автоматичному вимірюванні буде меншою, ніж при ручному.

Мета даної роботи – дослідити частоту ураження периферичних артерій за допомогою визначення гомілково-плечового індексу у хворих на АГ 1-3-го ступеня старшої вікової категорії (> 55 років) із використанням автоматичних приладів для вимірювання АТ.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були хворі на АГ віком від 55 років, які звернулися до поліклініки та відділення симптоматичних АГ Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» АМН України – 150 осіб (по 50 пацієнтів з рівнем підвищення АТ 1-го, 2-го та 3-го ступенів), а також 20 здорових осіб того ж віку. До дослідження включали тільки тих пацієнтів, які не мали клінічних симптомів ураження периферичних судин. Не включали хворих зі стійкими порушеннями ритму серця (фібриляцією передсердь, частою шлуночковою екстрасистолією та ін.).

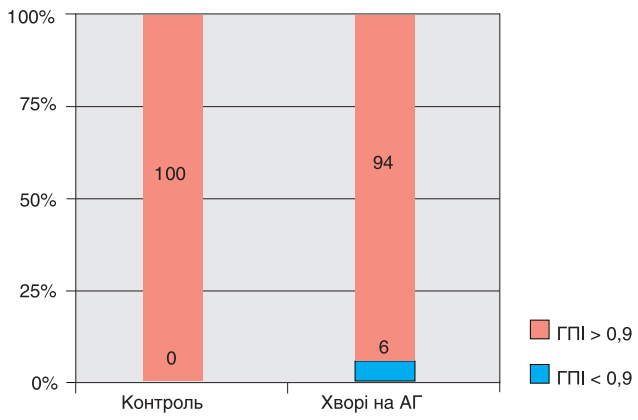


Рисунок. Частота виявлення уражень судин нижніх кінцівок у хворих на АГ

Програма дослідження, крім загально-клінічних та стандартних лабораторних процедур, включала одночасне вимірювання АТ на обох руках у положенні сидячи (тричі з обчисленням середньої величини). При цьому визначали руку, на якій АТ був вищим. Наступним кроком було одночасне вимірювання АТ на руці з більшим рівнем АТ та на нозі в положенні лежачи (тричі з обчисленням середньої величини на одній, а потім тричі на іншій нозі). Після цього проводили обчислення гомілково-плечового індексу як співвідношення середнього рівня систолічного АТ (САТ) окремо на правій та лівій гомілці до середнього рівня САТ на плечі руки з вищим АТ. При його величині менше 0,9 діагностували стенотичне ураження артерій на відповідній стороні [23, 25].

Вимірювання АТ проводили у ранковий час з 8-ї до 10-ї години після 5-хвилинного відпочинку у спеціальній лабораторії з наявністю зручних крісел та кушетки [1, 4]. Вимірювання АТ на руці проводили за допомогою апарата Omron HEM-907, на гомілці – Omron M-7 (виробництва компанії OMRON, Японія). Схема проведення дослідження наведена на рисунку.

Використання автоматичних вимірювачів АТ дозволило значно спростити метод визначення гомілково-плечового індексу, при цьому максимально знизивши похибку, пов'язану з процедурою вимірювання. На нашу думку, в амбулаторних умовах виконувати це дослідження зможе спеціально навчена медична сестра або навіть лаборант. При цьому найбільш складний елемент – навчити правильно накладати манжету. Для проведення ж вимірювання достатньо лише одночасно натиснути на дві кнопки.

При виборі приладів для вимірювання АТ під час проведення цього дослідження ми спиралися на дані виробників цих апаратів, за якими на сьогоднішній день рекомендовано лише кілька моделей приладів для професійного використання медичними працівниками з діагностичною та науковою метою. В Україні для цього на період проведення дослідження було зареєстровано лише один апарат – Omron HEM-907. За даними виробника й указаного ресурсу, апарат Omron M-7 має відповідний рівень точності та якості (за тестами ESH), що дозволило його також рекомендувати для моніторування АТ як у клінічних, так і в домашніх умовах.

Ехокардіографічне дослідження проводили усім хворим за стандартною методикою в М-режимі на апараті Sonoline-01 (виробництва фірми Siemens, Німеччина). Масу міокарда визначали за рекомендацією Penn-Convention. Індекс маси міокарда лівого шлуночка визначали при співвідношенні маси міокарда лівого шлуночка до площі поверхні тіла [13].

Біохімічні аналізи виконували на автоматичному фотометрі Livia (Cormay, Польща) в Національному науковому центрі «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» АМН України. Визначали рівень креатиніну, глюкози та холестерину сироватки крові.

Статистичну обробку результатів проводили після створення баз даних у системах Microsoft Excel та Access. Середні показники обстежених пацієнтів визначали за допомогою пакету аналізу у системі Microsoft Excel. Усі інші статистичні розрахунки проводили за допомогою програми SPSS 13.0. Достовірність різниці середніх значень між групами визначали методом незалежного t-тесту для середніх за допомогою програми SPSS 13.0.

Результати дослідження

Частота виявлення гомілково-плечового індексу менше 0,9 серед безсимптомних хворих на АГ становила 6%. У контрольній групі осіб зі зниженим рівнем гомілково-плечового індексу виявлено не було. Різниці у частоті виявлення зниженого рівня гомілково-плечового індексу між хворими на АГ з різним ступенем підвищення АТ у нашому дослідженні виявлено не було.

Для детального аналізу ми розділили усіх хворих на АГ залежно від величини гомілково-плечового індексу на дві підгрупи: до підгрупи А увійшли хворі (n = 141) з величиною індексу > 0,9, до підгрупи Б (n = 9) – з величиною індексу відповідно < 0,9. Дані про основні демографічні та клінічні параметри хворих підгруп А і Б наведено в таблиці. Як видно з таблиці, хворі обох підгруп не різнилися за віком, статтю, величиною індексу маси тіла, частотою паління та вмістом загального холестерину у сироватці крові. При цьому слід зазначити, що пацієнти в обох підгрупах мали значно підвищений рівень загального холестерину в сироватці крові порівняно з нормою. Також не було виявлено різниці між підгрупами за величиною індексу маси міокарда.

У хворих з ураженням периферичних судин спостерігалася тенденція до більшого терміну існування АГ з моменту діагностики і достовірно частіше (в 6 разів) зустрічався цукровий діабет 2-го типу. Принциповим було те, що за рівнем САТ пацієнти обох груп не відрізнялися, але ступінь підвищення діастолічного АТ

Таблиця. Клінічна характеристика хворих на АГ у підгрупах

Показник	Величина показника M ± m, n (%)	
	Підгрупа А (n = 141)	Підгрупа Б (n = 9)
Чоловіки, n (%)	78 (55,3)	6 (66,7)
Жінки, n (%)	63 (44,7)	3 (33,3)
Середній вік, роки	64,5 ± 1,1	66,5 ± 2,1
Тривалість АГ, роки	15,5 ± 1,1	19,5 ± 2,2
Індекс маси тіла, кг/м^2	30,0 ± 0,6	28,8 ± 0,9
Цукровий діабет, n (%)	10 (7)	4 (44,4)*
Паління, n (%)	21 (14,9)	1 (11,1)
САТ, мм рт. ст.	159,4 ± 2,9	162,1 ± 4,2
ДАТ, мм рт. ст.	103,2 ± 1,2	78,0 ± 4,6 *
ЧСС, уд/хв	72,1 ± 1,8	68,3 ± 2,2
Індекс маси міокарда лівого шлуночка, г/м^2	130,4 ± 8,0	126,6 ± 10,1
Креатинін, мкмоль/л	88,2 ± 3,1	99,4 ± 3,6 *
Загальний холестерин, ммоль/л	6,5 ± 0,2	6,7 ± 0,5

Примітка: * – достовірність різниці показника між підгрупами (p < 0,05).

(ДАТ) у підгрупі А був достовірно вищий 103,2 ± 1,2 та 78 ± 4,6 мм рт. ст. ($p < 0,01$). Це означає, що хворі у підгрупі Б мали переважно ізольовану систолічну АГ, при якій спостерігається високий рівень пульсового АТ.

Іншим важливим показником, за яким достовірно відрізнялися підгрупи хворих, був рівень креатиніну сироватки крові. При тому, що його вміст в обох підгрупах був у межах нормальних величин, у пацієнтів з ознаками ураження периферичних артерій він був на 7% вищим, ніж в осіб без ознак ураження ($p < 0,05$).

Таким чином, факторами, які асоціювалися з ураженням периферичних артерій у хворих на АГ віком від 55 років, були цукровий діабет, ізольована систолічна АГ та більш високий рівень креатиніну сироватки крові.

Обговорення результатів

Як було зазначено вище, ризик розвитку серцево-судинних і судинно-мозкових ускладнень у хворих на АГ визначається як рівнем підвищення АТ, так і наявністю уражень органів-мішеней. При цьому тривалий час ознаки ураження органів-мішеней не мають наявних клінічних ознак і можуть бути виявлені тільки при інструментальному дослідженні. Виявлення ураження судин переводить пацієнта з АГ у групу високого та дуже високого ризику і, відповідно, визначає більш агресивну тактику його лікування. Проведене дослідження не тільки показало можливості використання простого неінвазивного методу визначення ураження периферичних судин у хворих на АГ, а також окреслило можливі категорії пацієнтів, у яких його слід проводити (вік від 55 років, ізольована систолічна АГ, цукровий діабет, ознаки ураження нирок).

Дані досліджень свідчать, що виявлення уражень периферичних артерій методом виявлення низького гомілково-плечового індексу асоціюється з підвищенням ризику розвитку серцево-судинних та судинномозкових ускладнень на 22-35%, у тому числі смерті – на 32% [11, 16, 20]. Виявлення низького рівня гомілково-плечового індексу також часто поєднувалося з ураженням сонних та стегнових артерій (потовщення інтима-медіа), ознаками уражень органів-мішеней (ішемічна хвороба серця та інфаркт міокарда, інсульт та транзиторна ішемічна атака) [5, 6, 19].

За даними E. Selvin, T Erlinger., знижений рівень гомілково-плечового індексу зустрічається у 4-5% у загальній популяції осіб віком від 40 років [22]. У осіб віком від 70 років його поширеність зростає до 10-15% [22]. У нашому дослідженні у хворих віком від 55 років частота виявлення зниженого рівня гомілково-плечового індексу становила 6%. Зниження величини гомілково-плечового індексу частіше спостерігається у чоловіків, ніж у жінок (удвічі), у хворих на цукровий діабет, ніж без нього (11 проти 4%) [18, 22, 23]. Вважають, що частота виявлення низького гомілково-плечового індексу зростає у тих, хто палить, та за наявності атеросклеротичних уражень іншої локалізації [6, 9, 20]. Крім того, встановлено, що у більшості хворих з ураженням периферичних артерій виявляється супутня АГ [7, 9, 22].

Розвиток ізольованої систолічної АГ, з одного боку, пов'язаний зі змінами пружно-еластичних властивостей артерій, тобто її поява свідчить про значне ураження стінок магістральних артерій. З іншого боку, при ізольованій систолічній АГ високий пульсовий АТ є додатковим чинником подальшого прогресування ураження периферичних судин [2, 4, 8, 10, 12, 14]. Таким чином, у даної категорії хворих є всі підстави для включення в програму обстеження пошуку ознак ураження артеріальних судин, у тому числі визначення гомілково-плечового індексу.

Добре відомо, що цукровий діабет значно підвищує ризик розвитку уражень артерій як у хворих на АГ, так і без неї. За даними I. Vicente та співавт., частота виявлення зниженого гомілково-плечового індексу у хворих на цукровий діабет становить близько 20% і не залежить від наявності клінічних проявів інших серцево-судинних уражень [23]. Більше того, є дослідження, які свідчать, що у пацієнтів з метаболічним синдромом ще до стадії розвитку цукрового діабету ураження периферичних артерій і низький рівень гомілково-плечового індексу зустрічається набагато частіше, ніж у загальній популяції – до 22,5% [24].

Відповідно до сучасної класифікації АГ наявність діабету переводить пацієнта у статус високого або дуже високого ризику. При цьому лікувальна програма включає досягнення більш низького цільового АТ та необхідність його більш жорсткого контролю [1, 4]. При аналізі бази дослідження ABCD було встановлено, що при недостатньому контролі АТ (група менш жорсткого контролю) у хворих з низьким гомілково-плечовим індексом залишається високим ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Водночас при ефективному контролі АТ (група жорсткого контролю) низький гомілково-плечовий індекс не асоціювався з підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних ускладнень [15]. Автори підкреслюють, що інтенсивний контроль АТ у хворих на цукровий діабет (у даному дослідженні менше 125/75 мм рт. ст.) дозволяє значно знизити ймовірність розвитку серцево-судинних ускладнень навіть при високому та дуже високому ступені ризику.

За даними I. Vicente та співавт., у пацієнтів з цукровим діабетом та низьким гомілково-плечовим індексом частіше спостерігався підвищений рівень креатиніну у сироватці крові. Зв'язок уражень периферичних артерій з порушенням функції нирок був виявлений і в нашому дослідженні. За даними спостереження за 13 655 хворими, у загальній популяції дослідження ARIC початково знижений гомілково-плечовий індекс був предиктором підвищення вмісту креатиніну протягом наступних 3 років [18]. За наявності діабету на фоні АГ збільшується ризик розвитку уражень інших органів-мішеней і, в першу чергу, нирок. На нашу думку, саме цукровий діабет і є ключовим моментом, що поєднує ураження нирок та периферичних судин. Іншими чинниками, які пов'язані з ураженням нирок та периферичних судин, згідно з нашим дослідженням, можуть бути тривала АГ та високий рівень пульсового АТ.

Таким чином, використання автоматичних вимірювачів АТ Omron HEM-907 та Omron M-7 дозволяє зробити визначення гомілково-плечового індексу простим доступним амбулаторним неінвазивним методом визначення ураження периферичних судин у хворих на АГ. Наш досвід дозволяє рекомендувати більш широке використання цього методу в практиці лікарів сімейної медицини, терапевтів та кардіологів як для діагностики ураження периферичних артерій, так і для стратифікації ризику у пацієнтів з АГ.

Висновки

1. Застосування приладів автоматичного вимірювання АТ (Omron HEM-907 та Omron M-7) дозволяє не тільки визначати ступінь підвищення артеріального тиску, але й просто і доступно оцінювати ураження судин за допомогою визначення гомілково-плечового індексу.

2. Ознаки ураження периферичних судин (гомілково-плечовий індекс становить менше 0,9) реєструвалися у 6% пацієнтів із різним ступенем АГ і не спостерігалися в жодного з обстежених без артеріальної гіпертензії.

3. Найчастіше ознаки ураження периферичних судин відмічалися у пацієнтів віком від 55 років з ізольованою систолічною АГ, з цукровим діабетом та підвищеним рівнем креатиніну сироватки крові.

Література

1. Свіщенко Є.П., Багрій А.Е., Єна Л.М., Коваленко В.М. та ін. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К.: «Віпол», 2004. – 84 с.

2. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія. – К.: Моріон, 2002. – 204 с.

3. Смирнова І.П., Горбась І.М., Кваша О.О. Артеріальна гіпертензія: епідеміологія і статистика // Український кардіологічний журнал. – 1998. – № 6. – С. 3-8.

4. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J Hyperension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011-1053.

5. Agnelli G., Cimminiello C., Meneghetti G. et al. Low ankle-barchial index predicts an adverse 1-year outcome after acute coronary and cerebrovascular events // J Thromb Haemost. – 2006. – Vol. 4. – P. 2599-2606.

6. Allison M., Laughlin G., Barrett-Connor E. Association between the ankle-brachial index and carotid intimal medial thickness in the Rancho Bernardo Study //Am J Cardiol. – 2006. – Vol. 98. – P. 1105-1109.

7. Fowkes F., Thorogood M., Connor M. et al. Distribution of subclinical markers of cardiovascular risk, the ankle brachial index, in a rural African population: SASPI study // Eur J Cardivas Prev Rehabil. – 2006. – Vol. 13. – P. 964-969.

8. Guijarro C., Mesa N., Jimenez J. et al. Similarities and differences among patients with symptomatic atherosclerosis affecting several territories. The AIRVAG cohort (Integral Attention to Global Vascular Risk) // Med Clin (Barc). – 2006. – Vol. 127. – P. 605-611.

9. Kennedy M., Solomon C., Manolio T. et al. Risk factors for declining ankle-brachial index in men and women 65 years or older: the Cardivascular Health Study // Arch Intern Med. – 2005. – Vol. 165. – P. 1896-1902 .

10. Koji Y., Tomiyama H., Ichihashi H. et al. Comparison of ankle-brachial pressure index and pulse wave velocity as markers of the presence of coronary artery disease in subjects with a high risk of atherosclerotic cardiovascular disease // Am J Cardiol. – 2004. – Vol. 94. – P. 868-872.

11. Lamina C., Meisinger C., Heid I. et al. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up // Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 2580-2587.

12. Le Faucheur A., Noury-Desyaux B., Jaquinandi V. et al. Simultaneous arterial pressure recording improve the detection of endofibrosis // Med Sci Sports Exerc. – 2006. – Vol. 38. – P. 1889-1894.

13. Lenter C. Geigy Scientific Tables. CIBA-GEIGY Corporation: Basel, 1990. – 278 p.

14. Li B., Gao H., Li X. et al. Correlation between brachial-ankle pulse wave velocity and arterial compliance and cardiovascular risk factors in elderly patients with arteriosclerosis // Hypertens Res. – 2006. – Vol. 29. – P. 309-314.

15. Mehler P., Coll J., Estacio R. et al. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 753-756.

16. Menke A., Muntner P., Wildman R. et al. Relation of borderline peripheral arterial disease to cardivascular disease risk // Am J Cardiol. – 2006. – Vol. 98. – P. 1226-1230.

17. Murabito J., Guo C., Fox C. et al. Heritability of ankle-brachial index: the Framingham Offspring study // Am J Epidemiology. – 2006. – Vol.164. – P. 963-968.

18. O'Hare A., Rodriguez R., Bacchetti P. Low ankle-brachial index associated with rise in creatinine level over time: results from the atherosclerosis risk in communities study // Arch Intern Med. – 2005. – Vol. 165. – P. 1481-1485.

19. Papamichael C., Lekakis J., Stamatelopoulos K. et al. Ankle-brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease // Am J Cardiol. – 2000. – Vol. 86. – P. 615-618.

20. Resnick H., Lindsay R., McDermott M. et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 733-739.

21. Schroder F., Diehm N., Kareem S. et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease // J Vasc Surg. – 2006. – Vol. 44. – P. 531-536.

22. Selvin E., Erlinger T. prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000 // Circulation. – 2005. – Vol. 110. – P. 738-743.

23. Vincente I., Lahoz C., Taboada M. et al. Ankle-brachial index in patients with diabetes mellitus: prevalence and risk factors // Rev Clin Esp. – 2006. – Vol. 206. – P. 225-229.

24. Wei Y., Hu D., Zhang R. et al. Metabolic syndrome complicated by peripheral arterial disease: clinical study of 2115 cases // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2006. – Vol. 86. – P. 2114-2116.

25. Wyman R., Keevil J., Busse K. et al. Is the ankle-brachial index a useful screening test for subclinical atherosclerosis in asymptomatic, middle-aged adults? // WMJ. – 2006. – Vol. 105. – P. 50-54.

О.В. Пиптюк, д.м.н., С.М. Геник, д.м.н., професор, В.А. Левицький, д.м.н., професор, Івано-Франківський державний медичний університет

Патогенетичні основи дистрофічних змін у тканинах при хронічній критичній ішемії нижніх кінцівок

На хронічні облітеруючі захворювання аорти і артерій нижніх кінцівок страждає 2-3% від загальної чисельності населення, що становить більше 20% від усіх видів серцево-судинної патології. Головною особливістю даної патології є неухильно прогресуючий перебіг, що характеризується наростанням виразності «переміжної кульгавості» із переходом у постійний больовий синдром чи гангрену, яка виникає в 15-25% хворих [6].

Оптимальна комплексна лікувальна тактика у даної категорії хворих можлива лише при глибоко вивченому патогенезі розвитку хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок (ХКІНК). При значній кількості робіт, присвячених різним аспектам ХКІНК, багато сторін патогенезу даного захворювання залишаються недостатньо вивченими, а патогенетичні механізми формування ішемії більшість дослідників розглядає як окремі нозологічні форми ускладнень. У перерахованих класифікаціях і патогенетичних характеристиках ХКІНК відсутні, як мінімум, п'ять ланок розвитку дистрофічно-некротичних змін у тканинах:

1) функціональний стан еритроцитів у системному і периферичному кровоплині, тоді як ступінь деформування еритроцитів є інформативним показником прооксидантно-антиоксидантної рівноваги [2];

2) стан кісткової тканини, внутрішньокістковий тиск при ішемії не вивчені, тоді як об'ємна швидкість колатерального кровоплину визначається станом внутрішньокісткового кровоплину і більшість порушень кровопостачання кінцівки супроводжується підвищенням внутрішньокісткового тиску [10];

3) практично відсутні роботи про взаємозв'язок компонентів кислотно-лужної рівноваги, цитокінів і стану кістковомозкового кровотворення, що не дозволяє розробити комплексні патогенетичні схеми лікування;

4) стан еритропоетину, який впливає на різні ланки еритропоезу, зокрема на реактивні клітини, дозволяючи їм диференціюватися в попередники еритроцитів;

5) недостатньо описані біохімічні механізми формування тяжких форм хронічної ішемії, особливості патогенезу розвитку неоангіогенезу при них.

Мета дослідження

Вищевказані обставини послужили підставою для вивчення ролі метаболічних, кислотно-лужних, цитокінових порушень, морфологічного стану еритроцитів і кістковомозкових взаємозв'язків у патогенезі розвитку ішемії кінцівки.

Матеріали і методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилися 73 пацієнти чоловічої статі віком від 65 до 68 років. Основним клінічним проявом, який мав місце у відібраних для дослідження хворих, була наявність постійного «болю спокою» у дистальних відділах нижніх кінцівок. Визначення клініко-патогенетичних варіантів ішемії, оцінку тяжкості перебігу процесу проводили відповідно до загальноприйнятих у клінічній практиці критеріїв і положеннями, регламентованими консенсусами з критичної ішемії [7].

Результати

Аналіз клінічної картини уражень нижніх кінцівок та результати інструментального і лабораторного обстежень дозволили виділити ведучі клінічні симптоми та варіанти перебігу критичної ішемії. Початок захворювання у 70,0 ± 3,7% пацієнтів був поступовим, ішемічний больовий період у хворих з IIIБ стадією ішемії в середньому був вірогідно довшим, ніж при IIIА стадії на 17,7 доби. Симптоми і синдроми даного періоду реєстрували з однаковою частотою при ішемії, окрім м'язово-суглобового болю, на який скаржилися частіше хворі з IIIБ стадією ішемії. З появою ішемічного синдрому, з опусканням кінцівки з ліжка погіршання самопочуття відзначали в себе 42,9% пацієнтів, і значно частіше дана ознака спостерігалася у хворих із IIIБ стадією ішемії.

Вихідні дані регіонарного систолічного тиску достовірно були знижені при IIIА стадії на 63,9%, при IIIБ стадії – на 80,3% порівняно з контрольною групою (до контрольної групи увійшли практично здорові чоловіки віком 19-23 років). При зниженому менше норми щиколотково-плечовому індексі при IIIА стадії на 57,1% і при IIIБ стадії – на 79,8%. Індекс місцевої перфузії був зменшений порівняно з нормою на 59,1% ($P < 0,001$), а постішемічний приріст кровоплину становив менше норми на 26,17%. Максимальне значення перфузії і ступінь приросту кровоплину щодо вихідного рівня тим менше, чим тяжча декомпенсація регіонарного кровообігу.

Судинні порушення кровопостачання призводять до порушення венозного відтоку в кістковій тканині, підвищення внутрішньокісткового тиску і тривалого подразнення внутрішньокісткових рецепторів (ВКР) із формуванням больового, м'язово-тонічного, ангіоспастичного і гіпотрофічного синдромів, які з'являються ще задовго до типової клінічної картини. Клінічно це маніфестує безперервним тупим нічним болем, який

пов'язаний із венозним стазом у субхондральній спонгіозній частині кістки [10]. У хворих із IIIA стадією ішемії відмічено збільшення внутрішньокісткового тиску порівняно із нормою на 115%, що вказує на блокування відтоку крові при збереженому внутрішньокістковому кровотоці. При IIIБ стадії відмічено статистично достовірне різке зниження даного показника на 93%, що вказує на різке погіршання внутрішньокісткового кровоплину. Таким чином, показник внутрішньокісткового тиску є інтегральним і відображає ступінь кровонаповнення кінцівки. Інтенсивність внутрішньокісткового кровоплину, зумовлена особливостями гістологічної структури і кровопостачання кісткового мозку, є досить високою і набагато перевищує м'язовий кровоплин [3]. Навіть при тяжких ішемічних порушеннях у м'яких тканинах кінцівки зміни кістковомозкового кровоплину відповідають більш легким ступеням ішемії, що пояснюється особливостями гістологічної структури і кровопостачання кісткового мозку [3].

Гіпоксія і асоційовані з нею патобіохімічні та імунологічні зміни призводять до порушень системних і локальних механізмів регуляції кісткового метаболізму [14].

Окрім порушення вищевказаного показника, спостерігається розходження у швидкості проведення ультразвуку по великогомілковій кістці між контрольною групою і при ішемічних станах. Датчики розташовували на здоровій і ушкодженій кінцівках на віддалі 50 мм один від одного в ділянці середньої третини великогомілкової кістки. Використовували методику виміру швидкості поширення ультразвуку вздовж кортикального шару передньої поверхні великогомілкової кістки. З метою диференціальної діагностики вимірювали швидкість поширення ультразвукової хвилі у здорових чоловіків віком 20-23 років (n = 30), і результати враховували як норму. За результатами кількісної ультразвукової остеометрії великогомілкової кістки показники у хворих із IIIA стадією ішемії на відносно здоровій кінцівці були вищими ніж у контрольній групі на 48,5%, на хворій кінцівці – на 81,3%. У хворих із IIIБ стадією ішемії час проходження ультразвуку на відносно здоровій кінцівці становив на 110%, а на хворій – на 202% менше норми ($P < 0,05$). Отже, час розповсюдження ультразвуку по кістковій тканині вказує на те, що при збільшенні ступеня ішемії густина кісткової структури зменшується, що є індикатором розвитку периферичного ішемічного остеопорозу, ступінь якого залежить від порушення кровопостачання кінцівки. Отримані показники підтверджені рентгеноденситометрією, за допомогою якої було виявлено зниження кісткової маси у хворих із IIIA стадією ішемії до 38 ± 0,2% ($P < 0,05$), у хворих із IIIБ стадією ішемії – до 47 ± 0,3% ($P < 0,05$).

Таким чином, на різних стадіях ішемії відбувається значне порушення внутрішньокісткового венозного кровоплину і кісткової цілісності, цей симптомокомплекс супроводжує весь період порушення кровопостачання.

Система крові завдяки своїм інтеграційним і гемостазіологічним функціям здатна реагувати практично на будь-які зміни в організмі [2]. На основі результатів обстежень показники гемоглобіну були менше норми вдвічі, а ступінь насичення еритроцитів гемоглобіном при IIIA стадії становить менше норми на 4,8% ($P < 0,05$), при IIIБ стадії – на 7% ($P < 0,05$). Отримані результати поряд з іншими показниками відображають функціональну неспроможність еритроцитів при ішемії, що призводить до вторинної дихальної недостатності.

Загальним показником, що враховує стан оксидантної і антиоксидантної систем є фактор антиоксидантного стану організму, чим він менший, тим більший патогенний вплив вільних радикалів [4, 13]. При госпіталізації хворих із IIIA стадією ішемії відзначено наростання вмісту малонового диальдегіду (МДА) в еритроцитах на 74,5% ($P < 0,05$), при зниженні активності супероксиддисмутази (СОД) на 12,3% ($P < 0,05$). Разом з тим активність другого ензиму антирадикального захисту каталази (КТ) була збільшена в центральній крові при зменшенні в периферичній нижче контрольного рівня на 14,1%. Рівень антиоксидантного стану (АОС) був зниженим у центральній крові на 45,5% ($P < 0,05$) і в периферичній – на 58,1% ($P < 0,05$) порівняно з донорами. На фоні цього спостерігалося підвищення вмісту церулоплазміну (ЦП) в плазмі крові системного кровоплину на 33,3% і в периферичній крові на 48,1% ($P < 0,05$), що вказує на підсилення його продукції при даній формі ішемії кінцівки. При IIIБ стадії відмічено дефіцит АОС, при збільшенні ЦП у системному кровотоці (СК) на 20,7% і різкому зменшенні його показників у регіонарному кровотоці (РК) на 21,7% ($P < 0,01$). Клінічною ознакою ішемії тканин кінцівок є біль і порушення кровопостачання, а біохімічною – гіпоксія і активація перекисного окислення ліпідів [9]. На початкових етапах захворювання цей процес стримується системою антирадикального і антиперекисного захисту клітин. Однак у результаті наростання дефіциту базального кровоплину підсилюється гіпоксія, гіпоксемія і, як наслідок, подальше зниження pH середовища. При цьому спостерігається гальмування активності одного з ферментів антирадикального захисту – СОД. Результатом цих та інших процесів є зниження ефективності системи АОС і посилення надмірної ліпопероксидації клітинних мембран. Посиленню процесів ПОЛ сприяє також наростання дефіциту ЦП у плазмі. У результаті гіпоксії в організмі хворих ХКІНК розвивається порушення процесів окисного фосфорилювання, генерації активних форм кисню, виникає вторинне пошкодження тканин кінцівки. При порушеннях тканинного метаболізму розвивається метаболічний ацидоз із надлишковим утворенням і нагромадженням нелетючих кислот, які призводять до розладу мікроциркуляції, зміни реологічних властивостей крові [1]. При госпіталізації у хворих із IIIA стадією ішемії в системному кровотоці визначено незначне статистично недостовірне зниження pH, одночасно в регіонарній крові вказаний показник був нижчим щодо аналогічного показника у донорів. Якщо вміст CO_2 крові в центральному кровоносному руслі недостовірно збільшується, то в периферичному він зростає на 2,6% ($P < 0,05$). При цьому спостерігається незначне зменшення рівня бікарбонату в СК. Більше цей показник проявляється в регіонарному кровотоці, де його дефіцит становить 9,5% ($P < 0,05$). Одночасно наростає дефіцит буферних основ у системному кровотоці в 6,3 раза, в регіонарному кровотоці – у 8,9 раза. Отже, при IIIA стадії ішемії у хворих спостерігається компенсований ацидоз у системному кровотоці, при субкомпенсованому метаболічному ацидозі – в регіонарному.

У хворих із IIIБ стадією ішемії порушення кислотно-лужної рівноваги були більш значущими. Так, при збільшенні парціальної напруги вуглекислого газу в системному кровотоці на 10,2% рівень актуального бікарбонату зменшувався на 28% (P < 0,05). Дефіцит буферних основ порівняно з контролем збільшувався в системному кровотоці в 9,4 раза, в регіонарному – в 9,9 раза (P < 0,05).

Вказані порушення при визначеній стадії ішемії, на наш погляд, виходять за межі компенсаторних і функціональних можливостей буферних систем, що потребує медикаментозної і хірургічної корекції.

У формуванні реологічних властивостей крові найважливіша роль належить еритроцитам, а їхня властивість змінювати свою форму зумовлює вихід молодих фракцій еритроцитів із синусоїдів кісткового мозку в судинне русло, впливає на градієнт вісьового гематокриту в капілярах [12]. Детальні кількісні дані про стан еритроцитів можна отримати за допомогою еритроцитометрії з представленням даних у вигляді кривої Прайс-Джонса [6]. При IIIА стадії ішемії середній діаметр еритроцитів (СДЕ) у системному кровотоці на 1,4% (P < 0,05) менший порівняно з контрольними цифрами, що характеризує збільшення частки мікроцитів. У регіонарному кровотоці відмічено зменшення СДЕ на 5,5% порівняно зі здоровими донорами (P < 0,05). Аналіз морфологічних показників еритроцитів кісткового мозку вказує на те, що СДЕ при IIIА стадії ішемії на 7,6% нижчий за аналогічний показник контрольної групи. До контрольної групи увійшли хворі із гострою травмою, яким перед проведенням скелетного витягу здійснювали аспірацію суспензії кісткового мозку із внутрішньої кісточки великогомілкової кістки. Отримані результати вказують на підсилений периферичний еритропоез в умовах ішемії з виходом у кров молодих фракцій. Виявлена нами величина СДЕ вказує на значне пригнічення еритропоетинової діяльності кісткового мозку в умовах декомпенсації кровопостачання. Отримані результати свідчать, що при тривалій ішемії кісткового мозку виникає необхідність відновлення його еритропоетинової діяльності, що є важливим чинником підтримки необхідної перфузії мікроциркуляторного русла.

Цитокінова мережа є саморегулюючою системою, порушення в якій призводить до надлишкового чи недостатнього синтезу цитокінів, що у свою чергу викликає різноманітні патологічні процеси [8]. Відомостей про кістковомозкове кровотворення і стан цитокінової системи при ішемії у вітчизняній літературі практично немає. Нами встановлено, що найменша кількість інтерлейкіну 8 (IL-8) була в кістковому мозку кінцівки контрольної групи – 5,6 ± 0,9 пг/мл, найбільша – у периферичній крові кінцівки – 13,4 ± 4,1 пг/мл. При дослідженні концентрації IL-8 у сироватці крові було встановлено, що в більшості донорів ці рівні дуже низькі і не перевищують порогу чутливості використовуваних імуноферментних тест-систем. При IIIА стадії ішемії відбувається достовірне підвищення рівня IL-8 у системному кровотоці в 4,4 раза, що можна пояснити активацією клітин моноцитарно-макрофагальної природи у відповідь на відносну недостатність кровопостачання. У регіонарному кровотоці сироваткові концентрації IL-8 були збільшеними порівняно із системним кровотоком на 22,8%, а в кістковому мозку – в 12,1 раза. При проведенні дослідження IL-8 у плазмі регіонарної крові хворих із IIIБ стадією ішемії було виявлено збільшення його рівня щодо IIIА стадії і зниження стосовно крові донорів. Плазмові рівні IL-8 кісткового мозку також були зниженими порівняно з плазмою системного кровоплину.

Отриманий рівень базальної природньої цитотоксичності вказує на різко виражений дисбаланс показника в системному і регіонарному кровотоці, що може бути зумовлено вираженими ішемічними змінами в тканинах, зниженням рівнів комплексу механізмів зворотнього зв'язку, збільшенням концентрацій протизапальних цитокінів у сироватці крові. Збільшення концентрації ІЛ-8 у сироватці корелює з клінічними проявами активності запалення і проявляється больовим синдромом, порушенням функції кінцівки, тканинною інфільтрацією. Це може підтверджувати наявну в літературі гіпотезу про участь високих концентрацій прозапальних цитокінів у поглибленні ішемії на фоні декомпенсації функції кісткового мозку [15]. Отримані результати свідчать про наявність виражених змін продукції цитокінів при значних порушеннях кровопостачання тканин кінцівки.

Представником групи цитокінів, які регулюють еритропоез, забезпечують підтримку необхідного об'єму еритроцитарної маси відповідно до потреб організму в кисні, є еритропоетин (ЕПО). Еритропоетинзалежна еритроїдна диференціація нормального еритропоезу кісткового мозку – складна і гетерогенна система, в якій клітини визначеної стадії диференціювання кожного паростка кровотворення становлять лише незначну частину [14]. У здорових осіб рівень ЕПО в плазмі крові залежить від співвідношення між продукцією і використанням білка і знаходиться в межах 0,01-0,03 МЕ/мкл. При визначенні циркулюючого біологічно активного ЕПО у плазмі крові донорів виявлено, що його рівень у системному кровотоці становить 14,1 ± 3,9 мОд/мл, у регіонарному – 16,4 ± 2,0 мОд/мл, при концентрації в регіонарному кістковому мозку – 16,6 мОд/мл. При IIIА стадії ішемії в системному кровотоці рівень продукції ЕПО збільшується на 304,4%, у регіонарному – на 152,0%, у кістковому мозку – на 197,5% (P < 0,05) порівняно з контрольними цифрами. Секреція еритропоетину залежить від загальної кисневої ємності крові, рівня гемоглобіну, його здатності зв'язувати і віддавати кисень, і визначається кількістю кисню в крові і потребою у ньому тканин. Отримані результати вказують, що при відносно компенсованому кровоплині в системній, регіонарній крові і кістковому мозку відбувається виражена реакція організму на тканинну гіпоксію. Підвищення активності гормона у кістковому мозку на 45,5%, ніж у крові ушкодженої кінцівки, вказує на гіперфункцію кісткового мозку при ішемії.

У групі хворих із IIIБ стадією ішемії в системному кровотоці показник ЕПО перевищує аналогічний у групі контролю на 95,9% і є нижчим, ніж при IIIА стадії ішемії на 208,4% (чутливість Cytelisa TM – IL-8 становить 9,2 пг/мл, діапазон визначення 15,6-100 пг/мл, перехресні реакції < 0,5% проти стандартів цитокіну, серединні варіації ± 7,4%, між серіями ± 10,9%). Отримані дані можуть вказувати на виснаження продукції ЕПО внаслідок тривалості захворювання

або відсутності «інформації» про ішемію з ушкодженої кінцівки за рахунок блоку відтоку з неї. Одночасно в кістковому мозку ушкодженої кінцівки спостерігалося достовірне зниження рівня ЕПО, який був меншим за контрольний на 9,2%. При цьому необхідно відмітити, що цей показник є вищим на 13,4% від показника у регіонарному кровотоці. Отримані дані рівня ЕПО в кістковому мозку при ішемії IIIA і IIIБ стадії, на нашу думку, більш реально відображають його кількість саме в кістковому мозку, ніж у периферичній крові, оскільки кровопостачання кісткового мозку при ішемії є вищим порівняно із м'якими тканинами.

Дискусія

Складна сукупність патогенетичних механізмів запускається неефективним використанням кисню при збільшенні в тканинах концентрації продуктів порушеного метаболізму, які становлять багатокомпонентний ендотоксемічний фактор із місцевим і загальним впливом.

Схематично отримані результати можна представити так: порушення кровопостачання → міофасциальний набряк → порушення мікроциркуляції → порушення венозного відтоку крові → порушення кісткового кровоплину → підвищення внутрішньокісткового тиску → збільшення набряку → порушення кровотворної функції кісткового мозку → пригнічення мієлоїдної і кровотворної функції кісткового мозку. Вищеперераховані патологічні зміни в сукупності призводять до виникнення дистрофічно-некротичних процесів, що клінічно проявляється порушенням функції нижніх кінцівок, яке можна представити наступним чином: стеноз або оклюзія артеріальної ланки кровопостачання → біль при навантаженні «переміжна кульгавість» → зниження фізичної активності → постійний біль → больовий, м'язово-тонічний, ангіоспастичний і гіпотрофічний синдроми → формування патологічних контрактур суглобів → набряк м'яких тканин дефіцит функції м'язів, що забезпечують вертикальне положення тіла → психоемоційні порушення → формування патологічних станів систем і органів → стійкий больовий синдром.

Далі патологічне причинно-наслідкове коло замикається, що погіршує перебіг основного захворювання. Прогноз подальшого перебігу хвороби будується на оцінці резервних можливостей організму (кількість рівнів ураження судинного русла кінцівки), ступені розвитку колатерального кровообігу і швидкості розвитку декомпенсації. Інтегральним тестом, що визначає функціональний резерв мікроциркуляторного русла ішемізованої кінцівки, є тест на реактивну постоклюзійну гіперемію. При прирості напруги кисню після усунення штучної оклюзії менше ніж на 15% зменшується можливість врятування кінцівки від ампутації. При більш високих цифрах доцільно проводити комбіноване лікування. При показниках нижче тих, які були вказані, за нашими даними, є прямі показання до первинної ампутації кінцівки у зв'язку з незворотністю дистрофічно-некротичних процесів, які відбулися в кінцівці.

Висновки

Хронічна критична ішемія нижніх кінцівок – багатокомпонентний симптомокомплекс порушення шляхів притоку і відтоку крові, трофічних порушень м'яких тканин, кісткової структури і кістковомозкового кровотворення, який призводить до порушення ходьби, болю, набряку і розвитку незворотніх некротичних змін.

Список літератури знаходиться в редакції.

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 щиру 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 доктор Януш Стонжка

За додатковою інформацією звертайтеся:
тел.: (0322) 786-298
e-mail: lubkul@mail.lviv.ua
www.kchir.paiz.com.pl

Здоровье
фармацевтическая компания
ISO 9001 ISO 14001
Здоровье — качество Твоей жизни!

В рамках государственной программы
«Предупреждение сердечно-сосудистых заболеваний
и заболеваний сосудов головного мозга 2005 - 2010»

Фармацевтическая компания «Здоровье» выпустила

ВАЗОСТАТ-ЗДОРОВЬЕ
(Симвастатин)

Пункт №4 програми говорить про необхідність: «...впровадження сучасних технологій та новітніх методів лікування з масовим застосуванням ефективних препаратів вторинної профілактики з доведеною здатністю зменшувати рівні серцево-судинної смертності та частоти ускладнень - статинів... Що дасть змогу суттєво знизити інвалідність та передчасну смертність від серцево-судинних та судинно-мозкових причин, підвищити тривалість та якість життя хворих... підвищити прихильність населення до заходів вторинної профілактики»

10 мг
20 мг

61013, г. Харьков-13, ул. Шевченко, 22
E-mail: market@zt.kharkov.ua
http://www.zt.com.ua
Тел. (057) 719-98-91, 757-55-54; факс (057) 719-98-91

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

У страдающих мигренью высок риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

На научной сессии Американской ассоциации сердца (Чикаго, ноябрь 2006) были представлены результаты исследования, которые свидетельствуют о том, что пациенты, страдающие мигренью, имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь, инфаркта миокарда.

В исследовании принимали участие 20 084 человека. В течение первых пяти лет учитывали жалобы пациентов на мигренозные боли, в последующие пять лет регистрировали случаи впервые возникших сердечно-сосудистых заболеваний.

У 1449 участников исследования с выявленой мигренью в последующем наблюдали 2 236 случаев сердечно-сосудистых событий. Контролировали и принимали во внимание при учете результатов такие факторы риска, как повышенное артериальное давление и гиперхолестеринемия. Согласно полученным данным и у мужчин, и женщин при наличии мигрени повышался риск ишемического инсульта на 12 %, реваскуляризации – на 5 %, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – на 7 %, хотя ни один из этих результатов не был статистически значимым.

Мигрень – не столь обязательный фактор риска, как высокое артериальное давление, гиперхолестеринемия, курение или ожирение, но люди, страдающие мигренью, должны быть особенно внимательны к своему здоровью, избегать основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний или стараться их снизить. Врачи, в свою очередь, обязаны акцентировать на этом внимание пациентов.

«Данное исследование подтверждает то, что мигрень связана с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, но механизмы этого пока не ясны. Определенная роль, возможно, принадлежит повышению факторов свертываемости крови и тромбообразованию, генетическому фактору (повышенный уровень гомоцистеина). Дальнейшие исследования помогут понять, каким образом мигрень связана с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, и позволят разработать превентивные меры», – считает главный автор исследования Tobias Kurth (Гарвардская медицинская школа, Бостон).

http://scientificsessions.americanheart.org

І.М. Скрипник, д.м.н., професор, Г.В. Невойт, к.м.н.,
Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Плеотропні ефекти симвастатину та додаткові кроки до оптимізації комплексного лікування хворих на ішемічну хворобу серця

Згідно із сучасними світовими рекомендаціями щодо лікування і профілактики серцево-судинних захворювань, невід'ємною частиною комплексної терапії хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) є призначення гіполіпідемічних засобів, зокрема статинів [5, 6]. Результати значної кількості мультицентрових досліджень, проведених протягом останніх 20 років, довели безперечну ефективність і доцільність застосування препаратів даної групи як для первинної профілактики серцево-судинних захворювань – WOSCOP, AF/Tex CAPS, ASCOT-LLA, так і вторинної – 4S, CARE, LIPID, HPS [12-17, 19-21].

Характеризуючи терапевтичні проблеми сьогодення, слід зауважити, що XXI сторіччя – епоха поліморбідності сучасного пацієнта [9]. В даному аспекті статини привертають увагу не лише як препарати, здатні оптимізовувати ліпідний профіль хворих, а і як засоби, що володіють низкою плеотропних ефектів, що не пов'язані із основним механізмом їх дії. Перш за все це нормалізація функції ендотелію, гальмування проліферації міоцитів, вплив на апоптоз, протизапальна, антитромботична, антиоксидантна активність препаратів даної групи. На сьогоднішній день виявлено понад 20 плеотропних ефектів статинів, у тому числі здатність зменшувати вірогідність розвитку багатьох злоякісних новоутворень, попереджувати остеопороз та виникнення судинної деменції, хвороби Альцгеймера [2]. Вищезазначені ефекти статинів розширюють показання для призначення препаратів цієї групи у хворих на ІХС із супутніми захворюваннями інших органів і систем.

У більшості країн світу статини є фармакологічною групою препаратів № 1. У розвинутих країнах їх призначають найчастіше, рівень їх продажу лідирує. За даними Intercontinental Marketing Services Health (IMS Health), щорічно статинів продається на 30,2 млрд доларів [10]. Ситуація в Україні значно відрізняється, оскільки статини призначають менше ніж 1% хворих.

Вагомим аргументом при відмові від адекватного використання статинів лікарями-практиками є проблема поліморбідності, особливо серед осіб похилого віку, які становлять переважну більшість хворих на ІХС.

В основному статини не призначають як засоби з потенційно гепатотоксичною дією, оскільки вони здатні на фоні пригнічення функціонування детоксикаційних систем організму хворих призвести як до медикаментозного ураження гепатоцитів, так і до зміни фармакокінетики інших ліків, призначених хворому на ІХС із супутньою патологією.

Враховуючи вищезазначене, для підвищення ефективності лікування хворих на ІХС із застосуванням статинів, метою нашого дослідження було оцінити вплив комплексного лікування із застосуванням симвастатину і комбінації симвастатину з урсодезоксихолевою кислотою на функціональний стан гепатоцитів і літогенні властивості жовчі.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 65 хворих на ІХС (стенокардія напруги I-II функціонального класу, атеросклеротичний і післяінфарктний кардіосклероз [11,5%]) часто у поєднанні з хронічним холециститом із підвищеними літогенними властивостями жовчі/біліарним сладжем (63%) на стадії стійкої/нестійкої ремісії (57 чоловіків і 8 жінок, середній вік – 65,4 ± 4,6 роки).

Всім хворим на ІХС призначали по 1 таблетці симвастатину, вкритій оболонкою, у дозі 0,02 г на ніч – препарат вітчизняного виробництва з оптимальним співвідношенням ціна/якість – «Вазостат-Здоров'я» (Фармакологічна компанія «Здоров'я», Україна), оскільки:

- під час лікування симвастатином були отримані найбільш значущі клінічні результати при найбільшій кількості обстежуваних;
- препарати симвастатину – найпоширеніші у світовій медичній практиці (було проліковано близько 40 млн хворих, максимальний термін лікування – 10 років) [1, 11];
- результати Скандинавського дослідження, присвяченого симвастатину (4S), додатково продемонстрували, що застосування даної субстанції зменшує витрати на лікування серцево-судинних захворювань; у ході фармакоекономічного аналізу вартості лікування в Австрії, Бельгії, Іспанії, Італії, Люксембурзі, Нідерландах, Португалії, Франції доведено, що терапія симвастатином значно дешевша, ніж лікування аторвастатином ($p = 0{,}0001$-$0{,}0032$) [10, 18, 20];
- висока вартість оригінальних статинів щодо мінімального грошового прожиткового рівня в Україні (переважна більшість хворих, які потребують їх призначення, – особи похилого віку із соціально незахищених верств населення), а також необхідність у довготривалому/пожиттєвому прийомі даних препаратів зумовлюють доцільність використання якісних генеричних засобів.

Хворі I групи ($n = 31$) отримували виключно препарат «Вазостат-Здоров'я» у складі базисної терапії, що включала модифікацію способу життя, призначення антиагреганта (ацетилсаліцилової кислоти – «Кардіомагніл» у дозі 75 мг/добу), антиангінальної терапії (ізосорбіду-5-мононітрату – «Моносан» по 20-40 мг/добу, триметазидину – «Кардазин-Здоров'я» по 60 мг/добу), β-блокатора (бісопрололу – «Коронал» у дозі 5-10 мг/добу),

фармакологічний контроль артеріального тиску – за показанням. Протокол передбачав:

а) продовження лікування «Вазостатом-Здоров'я» в добовій дозі 20 мг за умови досягнення через 1,5 місяця цільових рівнів показників ліпідного обміну;

б) у динаміці дослідження не повинні призначатись інші гіполіпідемічні, протигрибкові засоби, антибіотики, цитостатики, непрямі антикоагулянти, інші препарати, які б могли вплинути на результат.

Беручи до уваги що:

• метаболізм і трансформація симвастатину відбувається у печінці по шляху цитохрому P_{450} (CYP) 3A4, при цьому до гепатоцитів він потрапляє у вигляді закритих лактонових форм і тільки після першого проходження перетворюється в активну форму відкритої кислоти, яка і діє як інгібітор ключового ферменту синтезу холестерину на стадії мевалонової кислоти 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим-А-редуктази, в результаті чого і зменшується вміст холестерину в печінці, компенсаторне відновлення/збільшення рецепторів ліпопротеїдів низької щільності в печінці, підвищення їх захвату, печінкового кліренсу та зниження рівня атерогенної гіперліпідемії [7];

• більшість хворих похилого віку з ІХС мають супутні захворювання, у яких відмічається погіршена переносимість лікарських препаратів, підвищений ризик виникнення побічних ефектів і ускладнень внаслідок вікових змін у детоксикуючих системах організму [9], то у дослідженні брали участь хворі на ІХС із супутньою патологією органів шлунково-кишкового тракту, а саме хронічним холециститом і, відповідно, підвищеними літогенними властивостями жовчі (фізико-хімічна стадія холестеринового калькульозу).

До комплексної терапії хворих II групи (n = 34) було включено урсодезоксихолеву кислоту (з розрахунку 10 мг/кг ваги тіла хворого) в середньому по 1 капсулі у дозі 0,25 г 3-4 рази на день після прийому їжі – «Урсосан» (PRO.MED.CS Praha a.s., Чехія). Зазначену субстанцію призначали, з одного боку, як єдиний ефективний регулятор фізичних властивостей жовчі, зменшуючи явища біліарного сладжу, з іншого – як гепатопротектор, здатний сприяти адекватній функціональній і метаболічній активності гепатоцитів, зменшувати потенційний негативний метаболічний вплив на клітини печінки [8]. Інші гепатопротекторні та жовчогінні засоби не призначали.

Як невід'ємна складова статини включені в діючі на сьогоднішній день міжнародні рекомендації з лікування пацієнтів, хворих на ІХС [3-5]. Здійснення клінічного дослідження в групі хворих на ІХС без призначення статинів ми розцінюємо як неетичне і як таке, що не відповідає сучасним стандартам та принципам лікування даного захворювання. Тому в дослідженні проведено порівняння результатів монотерапії препаратом урсодезоксихолевої кислоти у хворих на хронічний холецистит з підвищеними літогенними властивостями жовчі/біліарним сладжем – III група (n = 29).

До групи практично здорових пацієнтів увійшли 18 осіб (17 – чоловічої і 1 – жіночої статі). Загальний курс лікування усіх хворих становив 90 днів.

З метою оцінки функціонального стану печінки/гепатоцитів вивчали основні гематологічні константи, в тому числі: вміст білірубіну, загального білка, загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої (ХС ЛПВЩ) та низької щільності (ХЛ ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ), протеїнограму, активність аланін- (АлАТ) та аспартатамінотрансфераз (АсАТ), гамма-глютамілтранспептидази (ГГТП), тимолову пробу в крові за загальноприйнятими методиками. Як надчутлива використовувалась ферментна діагностика порушень функцій печінки. З метою оцінки стану детоксикуючої функції печінки визначали активність аргінази крові (Храмов В.А., Листопад Г.Г., 1973). Оцінку білково-синтетичної функції печінки здійснювали за активністю орнітиндекарбоксилази крові (Храмов В.А., 1997).

Властивості жовчі оцінювали за результатами мікроскопічного (виявлення мікрокристалів холестерину), біохімічного (за вмістом холестерину [ХС]), ультразвукового (консистенція, наявність ознак підвищення літогенності і біліарного сладжу) досліджень, загальних жовчних кислот (ЗЖК), холато-холестеринового коефіцієнта (ХХК).

Таблиця 1. Основні біохімічні показники крові обстежених пацієнтів, M ± m

Біохімічний показник	Практично здорові (n = 18)	I група (n = 31)		II група (n = 34)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Білірубін загальний,мкмоль/л	15,8 ± 0,4	14,2 ± 2,6	18,8 ± 3,6	14,8 ± 2,6	16,2 ± 2,8
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,60 ± 0,2	6,2 ± 2,2	6,8 ± 2,6	6,8 ± 2,2	5,8 ± 1,6
ЗХС, ммоль/л	3,9 ± 0,8	8,6 ± 2,2*	3,9 ± 0,8**	7,2 ± 1,8*	3,1 ± 0,9**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	2,12 ± 0,8	0,51 ± 0,08*	0,68 ± 0,08	0,48 ± 0,12*	0,86 ± 0,08
ХЛ ЛПНЩ, ммоль/л	2,1 ± 0,5	4,8 ± 0,8*	2,6 ± 0,7	5,1 ± 0,6*	2,2 ± 0,6**
ТГ, ммоль/л	0,6 ± 0,8	1,8 ± 0,4*	1,4 ± 0,6	1,6 ± 0,6*	1,2 ± 0,4
АсАТ, ммоль/год × л	0,18 ± 0,1	0,19 ± 0,16	0,19 ± 0,14	0,16 ± 0,16	0,18 ± 0,18
АлАТ, ммоль/год × л	0,52 ± 0,12	0,54 ± 0,16	0,56 ± 0,18	0,52 ± 0,12	0,56 ± 0,14
ГГТП, ммоль/год/л	4,9 ± 1,4	4,8 ± 1,2	4,6 ±1,4	4,2 ± 1,8	4,8 ± 0,6
Тимолова проба, Од	2,1 ± 1,2	2,4 ± 1,2	2,6 ± 2,4	2,4 ± 2,2	2,2 ± 1,2
Загальний білок, г/л	65,0 ± 4,6	72,0 ± 2,8	68,20 ± 3,6	70,6 ± 3,8	68,8 ± 4,8
Альбуміни, %	57,4 ± 5,3	48,8 ± 4,8	48,6 ± 4,6	46,4 ± 5,4	56,6 ± 4,2
α_1-глобуліни, %	7,2 ± 0,34	6,8 ± 0,2	6,8 ± 0,4	6,8 ± 0,6	6,8 ± 0,4
α_2-глобуліни, %	6,9 ± 0,2	6,8 ± 0,6	7,2 ± 0,6	6,8 ± 0,4	6,91 ± 0,04
β-глобуліни, %	9,2 ± 0,2	10,2 ± 0,2	11,2 ± 0,4	11,6 ± 0,2	10,9 ± 0,2
γ-глобуліни, %	15,4 ± 0,3	19,1 ± 0,2*	19,1 ± 0,2	21,9 ± 0,9*	17,5 ± 0,55**

Примітки: * – достовірні відмінності (p < 0,05) показників практично здорових осіб та хворих дослідних груп; ** – достовірні відмінності (p < 0,05) показників до і після лікування.

Ультрасонографічне дослідження печінки і жовчновивідних шляхів здійснювали на ехоскопі EUB-315 компанії Hitachi (Японія).

Проведено математико-статистичний аналіз отриманих результатів. Достовірність різниць визначали за допомогою критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

За результатами загальноклінічних лабораторних досліджень у динаміці лікування не було встановлено клінічно значущих відхилень. Результати дослідження біохімічних показників до і після лікування наведені в таблиці 1.

У динаміці лікування препаратом «Вазостат-Здоров'я» вдалося досягти цільових рівнів за плазмовими показниками ЗХС і ХЛ ЛПНЩ у 95,4% хворих (табл. 1) за відсутності клінічно значимих змін з боку активності трансаміназ, ГГТП, тимолової проби і рівнів білірубіну крові у всіх осіб. Отримані дані свідчать про відсутність негативного впливу призначеної терапії, у тому числі «Вазостату-Здоров'я» на функціональний стан печінки за рутинними методами. При цьому у хворих II групи спостерігалася тенденція до більш суттєвого зниження за основними показниками ліпідного профілю, що може бути розцінено як адитивний вплив симвастатину і урсодезоксихолевої кислоти на метаболізм ліпідів.

До лікування у всіх хворих виявлено зниження активності ключового ферменту детоксикаційної системи гепатоцитів – аргінази крові, вірогідне зниження активності ключового ферменту білково-синтетичного процесу – орнітиндекарбоксилази крові за відсутності змін вмісту загального білка в сироватці крові (табл. 2), що свідчить про пригнічення функціонального стану гепатоцитів, можливою причиною якого можуть бути як вікові зміни в функціонуванні органів і систем [9], так і наявність супутніх захворювань органів травлення. У динаміці лікування у хворих I групи встановлено пригнічення активності аргінази крові на 24,4% як можливий наслідок збільшення систематичного метаболічного навантаження на гепатоцити внаслідок застосування симвастатину. Одночасно у хворих II групи, які отримували комбіновану терапію з включенням урсодезоксихолевої кислоти, активність аргінази крові підвищилася на 41% і досягла рівнів норми. Даний результат демонструє можливість нівелювання потенційно негативних впливів на ступінь детоксикаційної активності гепатоцитів шляхом уведення до лікувального комплексу у якості гепатопротектора урсодезоксихолевої кислоти і свідчить про доцільність комбінованого застосування зазначених субстанцій.

Таблиця 2. Показники стану детоксичної та білково-синтетичної функцій гепатоцитів у обстежених хворих, M ± m

Біохімічний показник	Практично здорові (n = 18)	I група (n = 31)		II група (n = 34)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Аргіназа, ммоль/год/л	1,33 ± 0,08	0,82 ± 0,06*	0,62 ± 0,08**	0,78 ± 0,08*	1,1 ± 0,08**
Орнітіндекарбоксилаза, нкат/л	1,95 ± 0,13	1,57 ± 0,11*	1,68 ± 0,11	1,49 ± 0,15*	1,88 ± 0,11**

Примітки: * – достовірні відмінності (p < 0,05) показників практично здорових осіб та хворих дослідних груп; ** – достовірні відмінності (p < 0,05) показників до і після лікування.

Активність орнітиндекарбоксилази в динаміці лікування у хворих I групи достовірно не змінювалася, що відображає відсутність негативного впливу призначеної терапії з включенням «Вазостату-Здоров'я» на білково-синтетичну функцію гепатоцитів. Зростання активності ферменту у хворих II групи може пояснюватися гепатопротекторним впливом урсодезоксихолевої кислоти [8] на перебіг метаболічних, зокрема білково-синтетичних процесів.

До лікування у всіх хворих мало місце достовірне підвищення літогенних властивостей жовчі: наявність в її осаді кристалів холестерину (++ – +++) при мікроскопії та «замазкоподібна» жовч у жовчному міхурі за результатами ультрасонографії.

Після курсу лікування у хворих II групи спостерігалося достовірне підвищення вмісту ЗЖК на 37% (p < 0,01), зменшення вмісту холестерину, нормалізація ХХК (рис. 1, 2). При порівняльному аналізі показників II і III (контрольної) груп отримана достовірна різниця за зростанням ЗЖК на 14,3% (p < 0,05) при одночасному зниженні на 25,4% концентрації ХС (p < 0,05) у хворих, які отримували симвастатин і урсодезоксихолеву кислоту.

У результаті проведеного 3-місячного лікування препаратом «Вазостат-Здоров'я» у комбінації з урсодезоксихолевою кислотою при мікроскопії міхурової жовчі кристали холестерину не визначались, ультрасонографічні ознаки застою жовчі були відсутні.

Дані результати свідчать про наявність плеотропної дії препарату «Вазостат-Здоров'я» (симвастатину) щодо метаболізму холестерину жовчі, з одного боку, з іншого – про синергізм механізмів дії симвастатину і урсодезоксихолевої кислоти та взаємне потенціювання їх фармакодинамічних ефектів при комбінованому призначенні. Позитивна динаміка зазначених показників у хворих I групи виявилася статистично недостовірною, що може свідчити про недостатній вплив монотерапії статинами на підвищений літогенний профіль жовчі.

Переносимість терапії на підставі суб'єктивних і об'єктивних ознак оцінена хворими I і II груп як «дуже добра» у 80,6 і 79,4% відповідно, «добра» – у 19,4 і 20,6% відповідно. Побічних ефектів препаратів у динаміці дослідження зареєстровано не було. Скарги хворих були зумовлені проявами переважно основного захворювання – ІХС.

Висновки

1. «Вазостат-Здоров'я» (симвастатин) у дозі 20 мг/добу виявляє високу клінічну ефективність і безпечність, має хорошу переносимість.

2. Під час терапії «Вазостатом-Здоров'я» не було виявлено клініко-лабораторних ознак гепатотоксичності за рутинними методами.

3. Пригнічення активності детоксикуючої системи гепатоцитів на ферментному рівні нівелюється призначенням гепатопротектора урсодезоксихолевої кислоти («Урсосана»), що обґрунтовує доцільність комбінованого їх призначення.

4. Комбінована терапія симвастатином і урсодезоксихолевою кислотою здатна найбільш ефективно корегувати підвищені літогенні властивості жовчі, що особливо доцільно враховувати за наявності у хворих супутньої/поєднаної патології з боку біліарного тракту.

Таким чином, клінічну гепатотоксичність препарату «Вазостат-Здоров'я» (симвастатин) не встановлено.

Аддитивність і синергізм його фармакодинамічного впливу щодо урсодезоксихолевої кислоти обґрунтовують доцільність більш широкого його призначення і дозволяє рекомендувати комбіноване застосування цих препаратів у хворих на ІХС. Особливо рекомендовано призначати «Вазостат-Здоров'я» та урсодезоксихолеву кислоту в осіб похилого віку з ІХС із наявністю поєднаної патології (ознак підвищення літогенних властивостей жовчі).

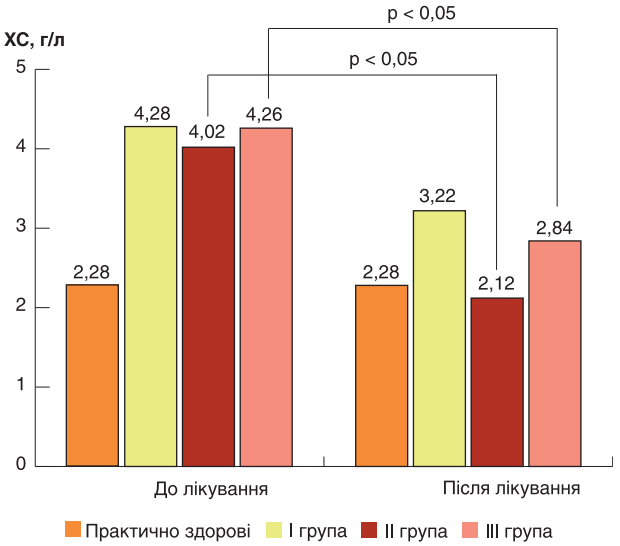


Рис. 1. Вміст холестерину в жовчі обстежених хворих у динаміці лікування

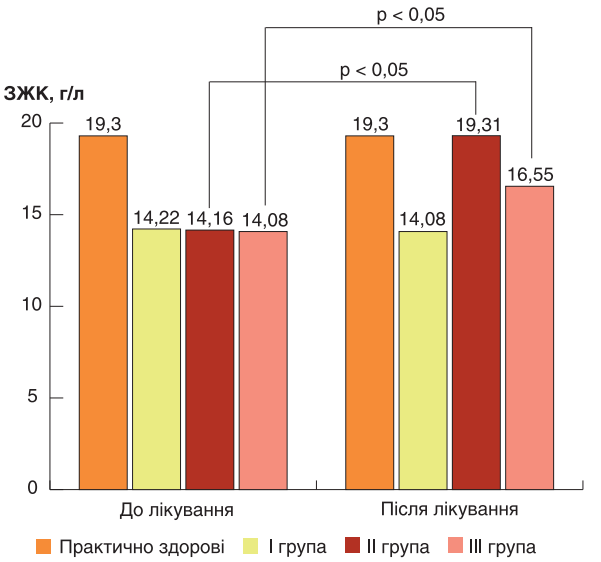


Рис. 2. Вміст загальних жовчних кислот у жовчі обстежених хворих у динаміці лікування

P.S. *Після завершення ряду мультицентрових досліджень питання щодо сприятливого позитивного впливу симвастатину на прогноз хворих з атеросклерозом, в першу чергу коронарним, можна вважати остаточно вирішеним [4, 11]. Подальше з'ясування позитивних клінічних плеотропних механізмів дії статинів є додатковим аргументом для адекватного їх призначення і відкриває нові шляхи для оптимізації лікування хворих на ІХС із супутньою патологією інших органів та систем.*

Відсутність підтвердження клінічно значущої гепатотоксичної дії статинів у якості монотерапії, за результатами ряду крупних клінічних досліджень і власних даних, наявна можливість попередження їх негативного впливу на гепатоцити шляхом призначення гепатопротекторів, зокрема урсодезоксихолевої кислоти, будуть сприяти більш широкому і адекватному їх призначенню за показаннями.

Література

1. Аронов Д.М. Каковы результаты лечения симвастатином при длительном (более 10 лет) применении? Возникает ли толерантность к симвастатину? Каковы плеотропные эффекты статинов? // Лечащий врач. – 2001. – № 5-6. – С. 26-28.
2. Аронов Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов // Кардиология. – 2004. – № 10. – С. 85-92.
3. Багрий А.Э. Статины в современной клинической практике: равные возможности и права? // Здоров'я України. – 2006. – № 10-11.
4. Волков В.И. Фармакотерапия атеросклероза: решенные и нерешенные вопросы // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 4. – С. 125-134.
5. Новые Европейские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний // Доказательная кардиология. – 2003. – № 2. – С. 6-34.
6. Петрова Н.В. Новые Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом // Кардиология. – 2004. – № 3. – С. 76-82.
7. Российские рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» / Комитет экспертов ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 2. – 35 с.
8. Скрипник І.М., Невойт Г.В. Роль та місце урсодезоксихолевої кислоти (урсосану) в лікуванні захворювань печінки і шлунково-кишкового тракту: застосування в клінічній практиці гастроентеролога, терапевта, сімейного лікаря // Pro.Med.CS (Про.Мед.ревю): Зібр. наук.-медичних статей. – К., 2005. – С. 11-15.
9. Скрипник І.М., Невойт Г.В. Триметазидин у комплексному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця з супутніми захворюваннями органів травлення: пошук оптимального рішення // Здоров'я України. – 2006. – № 21/1. – С. 77-78.
10. Сравнение симвастатина и аторвастатина: экономический анализ // Рус. мед. журн. – 2000. – № 13-14. – http://www.rmj.ru/rmj/t8/n13-14/580.htm
11. Кухарчук В.В., Бубнова М.Г., Кательницкая Л.И. и соавт. (от имени 5 исслед. центров). Эффективность и безопасность симвастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования) // Кардиология. – 2003. – № 5. – С. 7-42.
12. Clark L.T. Treating dyslipidemia with statins: the risk – benefit profile // A Heat J. – 2003. – Vol. 145. – P. 387-396.
13. Schaefer E.J., McNamara J.R., Tayler T. et al. Comparisons of effects of statins (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, and simvastatin) on fasting and postprandial lipoproteins in patients with coronary heart disease versus control subjects // Am J Cadiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 9-31.
14. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and invited experts) // Eur Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 1605-1610.
15. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of National cholesterol Education Program (NCEPT) expert panel on detection, evolution, and treatment of high blood cholesterol in adult (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 2486-2497.
16. Faefgeman O. Evolution of statin therapy: an ongoing story // Eur Heart J. – 2004. – Vol. 6. – A3-A7.
17. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 7-22.
18. Saks F.M. Do statins play a role in the early management of acute coronary syndrome? // Eur Heart J. – 2004. – Vol. 6. – P. 32-36.
19. The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. Blood Lipids and Coronary Hear Disease / Second Edition. – New York, 2000. – P. 56-68.
20. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P.1383-1389.
21. Tonkin A. The metabolic syndrome – a growing problem // Eur Heart J. – 2004. – Vol. 6. – P. 37-42.

***