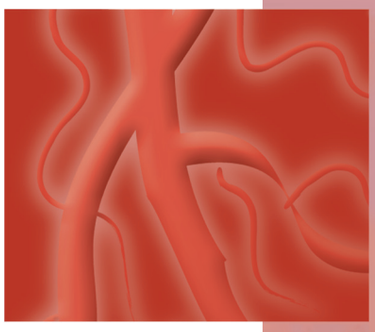
Red_kol.qxd 15.07.2008 12:52 Page 3

Практична ангіологія



ЗМІСТ

X Міжнародна конференція «Актуальні питання неврології» 5

Рекомендації

Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (2008) 9

Профилактика сердечной недостаточности. 14

Зарубіжний досвід

Сравнение нифедипина CR и нифедипина ретард у пациентов с артериальной гипертензией
J. Minami, A. Numabe, N. Andoh et al. 24

Погляд на проблему

Нарушения процессов микроциркуляции: актуальность в педиатрии и перспективы лечения
А.П. Волосовец, С.П. Кривопустов, Т.С. Мороз 29

Огляд

Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные нарушения
И.В. Дамулин 33

Коррекция ишемии миокарда в терапии стенокардии напряжения
В.И. Савченко 39

Лікування синдрому серцевої недостатності на фоні перенесеного інфаркту міокарда: стандарти та інновації
В.К. Тащук, Т.О. Ілащук 44

Лекція

Варикозна хвороба як професійне захворювання
В.С. Ткачишин 49

Хроническое легочное сердце
В.К. Гаврисюк 56

Практика

Синкопальные состояния в кардиологической и неврологической практике
А.И. Фролов, Н.В. Пелех,Т.С. Мищенко 60

Дискусія

Возражения и конфликты – методы преодоления
Ю.И. Чертков 68

Дайджест

Значение соблюдения предписаний врача после острого инфаркта миокарда 55

Оценка среднего артериального давления в первой половине беременности позволяет точно прогнозировать развитие преэклампсии 66

Интенсивный контроль уровня глюкозы в крови не снижает сердечно-сосудистый риск при сахарном диабете 2-го типа 67

Прогностическое значение аускультации сонных артерий у пациентов с риском сердечно-сосудистых заболеваний 74

Медицинскому специализированному изданию в области психиатрии и неврологии **требуется медицинский редактор** на полную занятость.

ТРЕБОВАНИЯ К КАНДИДАТУ:

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

ОБЯЗАННОСТИ:

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

Зарплата по результатам собеседования.

Резюме присылайте по адресу:

N.Voronina@id-zu.com

Lipelis@id-zu.com

Контактные тел.:

8 044 587 50 43 – Наталья Воронина

8 044 587 50 42 – Галина Липелис

Red_kol.qxd 15.07.2008 12:52 Page 4

Учредитель
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

Издатель
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

Генеральный директор
Игорь Иванченко

Медицинский консультант
Валерий Кидонь

Директор
Наталья Воронина
N.Voronina@id-zu.com

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

Начальник редакционного отдела
Наталья Атрохина
Atrokhina@id-zu.com

Литературный редактор/корректор
Алла Горбань
Галина Яковенко
Елена Коробка
Маргарита Малашкевич

Дизайн/верстка
Александр Воробьев
Вадим Финаев

Менеджеры по рекламе
Виктория Черникова
Chernikova@id-zu.com
Татьяна Рудич
Rudich@id-zu.com

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

Регистрационное свидетельство
КВ №10332 от 30. 08. 2005

Подписано в печать 15. 07. 2008
Печать – ООО «Издательский дом «Аванпост-Прим»
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3
Подписной индекс – 94976

Тираж 10000 экз.

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

Адрес редакции:
03035, г. Киев,
ул. Урицкого, 45, офис 810
Тел.: (044) 587-50-42,
587-50-43, 495-86-96

www.angio.health-ua.com

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, заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины (г. Киев)

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

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

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

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

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

Konferencia.qxd 08.07.2008 12:18 Page 5

X Міжнародна конференція «Актуальні питання неврології»

23-26 квітня 2008 року в м. Судак (АР Крим) відбулася X Міжнародна конференція «Актуальні питання неврології». В ході цього міжнародного форуму традиційно обговорювались основні науково-практичні напрямки у неврології, кардіології, нейрохірургії та реабілітації. У роботі конференції взяли участь неврологи, кардіологи, нейрохірурги, фармакологи та лікарі з усіх регіонів України, а також з Росії, Білорусії, Грузії, Азербайджану, Франції та Іспанії. Загальна кількість усіх учасників – 1 420 осіб. Під час роботи конференції працювали виставки десятків вітчизняних та зарубіжних фармакологічних фірм, а також підприємств, задіяних у виготовленні медичної апаратури.

Головні теми конференції – артеріальна гіпертензія та цереброваскулярна патологія (когнітивні та емоційні порушення, головний біль та запаморочення, методи діагностики хронічної ішемії мозку, перспективи нейрометаболічної терапії, нейропротекція, хірургічні методи лікування), інсульт (профілактика, лікування, реабілітація, організація спеціальної допомоги), хвороба Паркінсона, невропатичний біль, нейроінфекції, розсіяний склероз. У рамках роботи конференції були проведені сателітні симпозіуми різних фірм.

Безперечною особливістю судацьких конференцій є те, що обговорення актуальних проблем медицини, зокрема неврології, проходить сумісно з провідними вченими та лікарями-практиками, що сприяє підвищенню кваліфікації лікарів та активному втіленню найновіших методичних підходів, систем лікування і профілактики в практичну охорону здоров'я. У даному огляді відображено частину доповідей, яка була в центрі уваги неврологів.

Останнім часом все більш активно розвивається співробітництво неврологів та кардіологів, зумовлене схожістю факторів ризику розвитку кардіальної та церебросудинної патології, застосуванням однотипних фармакологічних препаратів для корекції артеріального тиску, профілактики атеросклерозу, тісним зв'язком між церебральною та кардіальною гемодинамікою. В медицині сформувався також інтегральний напрямок – кардіоневрологія, основною метою якого є дослідження серця при різних формах судинних уражень головного мозку або дослідження мозку при окремих захворюваннях серця та порушеннях центральної гемодинаміки.

Konferencia.qxd 08.07.2008 12:18 Page 6

За цим напрямком із доповідями виступало чимало вітчизняних та закордонних вчених. Так, у своїх доповідях академік З.О. Сусліна, професори А.В. Фонякін (Москва), Паскаль Бушні (Париж), В.З. Нетяженко (Київ) піднімали питання профілактики ішемічного інсульту з позицій загальних факторів ризику ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії та інсульту, також висвітлювалися питання діагностики та антитромбоцитарної терапії при ІХС та кардіоемболічному інсульті. Обговорювалися результати багатоцентрових досліджень із застосування аспірину (CAST), тиклопідину (CATS, TASS, AASPS), дипіридамолу (ESPS-2) для вторинної профілактики інфаркту міокарда та інсульту, а також порівняльного аналізу профілактичної ефективності клопідогрелю та аспірину (CAPRIE, MATCH), комбінації клопідогрелю з аспірином порівняно з монотерапією аспірином (CHARISMA), а також агреноксу з аспірином (ESPRIT). На основі цих даних запропоновано схеми застосування антитромбоцитарної терапії з метою профілактики гострих кардіоцеребральних захворювань. У доповідях також обговорювалися питання диференційованого застосування антигіпертензивної терапії у хворих на інсульт та ІХС. Антигіпертензивні препарати різних класів при однаковому зниженні рівня артеріального тиску по-різному впливають на ризик повторного інсульту.

Атеротромбоз відіграє основну роль у патогенезі ішемічного інсульту, гострого коронарного синдрому та атеросклерозу нижніх кінцівок. Ці захворювання широко розповсюджені, а захворюваність на них останніми роками різко зростає, що визначає актуальність проблеми атеротромбозу. Проблема атеротромбозу обговорювалася на двох засіданнях: «Профілактика атеротромбозу» та «Антитромбоцитарна терапія ішемічного інсульту». З програмною доповіддю «Застосування антитромбоцитарних препаратів для первинної та вторинної профілактики серцево-судинних подій: роль плавіксу» виступив академік АМН України та АМН Росії О.В. Коркушко (Київ). Доповідач відмітив, що доцільність застосування антиагрегантів для первинної профілактики атеротромботичних уражень вивчена достатньо добре. У зв'язку з тим, що тромбоцити беруть участь у всіх етапах розвитку атеротромбозу, визнання антитромбоцитарних препаратів стало стандартом для проведення первинної та вторинної профілактики розвитку атеротромботичної кардіоцеребральної патології.

Актуальність проблеми реабілітації хворих з інсультом зумовила доцільність проведення спеціального засідання, на якому обговорювалася сучасна тактика відновлювального лікування пацієнтів з інсультом. З доповідями виступали Д.Ю. Бутко (Санкт-Петербург), С.М. Кузнєцова (Київ), В.Д. Дамінов (Москва), С.Є. Хатькова (Москва), О.Л. Конєва (Москва), С.М. Віничук (Київ). У доповіді професора Д.Ю. Бутко «Актуальні питання ведення хворого, який переніс інсульт» були викладені основні принципи медичної реабілітації після інсульту: ранній початок відновлювальних заходів, етапність, комплексність, систематичність, зворотній зв'язок із пацієнтом. Вікові аспекти реабілітації пацієнтів з ішемічним інсультом обговорювалися у доповіді професора С.М. Кузнєцової «Вікові особливості реабілітації хворих, які перенесли ішемічний інсульт». Стратегія реабілітації пацієнтів з інсультом включає в себе ліквідацію або зменшення стійкого патологічного стану, який формує післяінсультні синдроми, активацію компенсаторних механізмів регуляції метаболізму, гемодинаміки, біоенергетики, формування різних стереотипів (рухових, координаторних). Але для реалізації цієї стратегії необхідні фундаментальні знання особливостей структури реорганізації мозку у хворих з інсультом та факторів, які впливають на реорганізацію. У доповіді В.Д. Дамінова «Нові комбіновані методи рухової реабілітації хворих після інсульту» були представлені стандарти обстеження пацієнтів з інсультом для визначення комплексу реабілітаційних заходів. Стандарти обстеження включають неврологічний огляд, комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію (МРТ), дуплексне сканування судин, викликані потенціали, електроенцефалографію, нейропсихологічне обстеження, тести та шкали Rankin, FIM, Barthel тощо. Реабілітаційна команда повинна включати нейрореабілітолога, кінезотерапевта, фізіотерапевта, логопеда, нейропсихолога, ерготерапевта, психотерапевта. Хворому, який переніс інсульт, необхідні кінезотерапія, нейропсихологічна реабілітація, корекція мовних порушень, фізіотерапевтичне лікування, функціональна програмна електростимуляція, ерготерапія, навчання руховому стереотипу, а також застосування методів біокерування. Останнім часом для відновлення рухів та ходьби активно використовується механотерапія, яка включає метод зовнішньої реконструкції ходьби за допомогою роботизованих комплексів, моделювання ступеня рухової участі хворого в реальному масштабі часу. Роботизована механотерапія сприяє більш ефективному відновленню функції ходьби. Перспективи розвитку реабілітації пацієнтів

з інсультом – підвищення ефективності комплексних програм реабілітації та розробка нових методичних підходів до відновлювальної терапії. Питання комплексної реабілітації хворих із руховими порушеннями були обговорені також у доповіді О.Л. Конєвої «Нові комплексні підходи до реабілітації пацієнтів із руховими порушеннями». У доповіді представлений алгоритм вибору стратегії лікування цієї категорії хворих, яка базується на оцінці спастичності. Розглянуто також методи комплексного лікування спастичності, що поєднують застосування медикаментозних препаратів, фізіотерапію, лікувальну фізкультуру (ЛФК), деструктивну медикаментозну терапію, хірургічні методи лікування. Відмічено доцільність застосування комплексного послідовного лікування хворих зі спастичним синдромом, яке включає використання засобів деструктивної медикаментозної дії з подальшим активним щоденним впливом різними фізичними факторами. Відмічено також потенціювання та пролонгацію ефекту від введення ботулотоксину типу А на тлі немедикаментозної терапії. Механізми формування післяінсультної спастичності, а також методи лікування були систематизовані у доповіді С.Є. Хатькової «Лікування післяінсультної спастичності». Механізми формування спастичності зумовлені збільшенням збудливості мотонейронів та підвищенням збудливості синаптичного входу, викликаного розтягненням м'язів. У доповіді були проаналізовані методи діагностики та оцінки типів спастичності, представлена схема терапії післяінсультної спастичності (лікування положенням, ЛФК, фізіотерапія, застосування міорелаксантів, нейротоксинів, селективний переріз дорсальних корінців, невроліз, хемоденервація).

Питанням реабілітації багато уваги приділялося і на інших засіданнях в рамках конференції. Так, у доповіді професора О.А. Козьолкіна (Запоріжжя) «Реабілітація післяінсультних хворих із когнітивними розладами» були викладені основні принципи (ранній початок, тривалість, систематизованість, етапність, комплексність, активна участь хворого і членів його родини) та основні завдання (покращання порушених функцій, соціальна й психічна реадаптація, профілактика післяінсультних ускладнень) реабілітації. У патогенезі гострих порушень мозкового кровообігу певне місце займають судинні мальформації головного мозку. У доповіді професор Л.А. Дзяк (Дніпропетровськ) систематизував за етіологією, локалізацією та клінічними проявами судинні мальформації головного мозку, запропоновані методологічні обгрунтування принципів реабілітації, які базуються на сучасних уявленнях про патогенетичні механізми розвитку внутрішньочерепних крововиливів при судинних мальформаціях. Доповідь була яскраво доповнена ангіограмами та МРТ в ангіорежимі.

Останнім часом у терапії гострих та хронічних цереброваскулярних захворювань акцент роблять на застосуванні нейропротекторів, оскільки експериментальні та клінічні дослідження показали, що їх використання дозволяє зменшити розміри інфаркту мозку, подовжити період «терапевтичного вікна», розширити можливості для тромболітичної терапії, попередити активацію нейроглії та трофічну дисфункцію, активувати репаративні та регенеративні процеси в мозку. Питання розширення аспектів нейропротекції активно обговорювалися на конференції. У доповіді Хуліо Секадеса (Барселона) «Сучасні тенденції терапії ішемічного інсульту: застосування нейропротекторів» були представлені процеси, які відбуваються при церебральній ішемії на молекулярному рівні та їх корекції. У доповіді члена-кореспондента АМН Росії В.І. Скворцової (Москва) «Нейропептидна протекція при церебральному інсульті» були розглянуті питання первинної та вторинної нейропротекції. Метою фармакологічної нейропротекції є розрив патологічного каскаду, який викликає дисфункцію та загибель нейронів. Первинна нейропротекція починається з моменту початку захворювання та направлена на розрив глутаматкальцієвого каскаду. До первинних нейпротекторів відносять природний активатор гальмівних нейротрансмітерних систем – гліцин, який має метаболічну дію, зменшує виразність процесів оксидантного стресу. Застосування гліцину з початку розвитку інсульту забезпечує захист мозку від ішемічного ураження. Вторинну нейропротекцію слід починати через 6-12 годин після розвитку інсульту й продовжувати в гострий період. Ефективним препаратом вторинної нейропротекторної дії є аналог адренокортикотропного гормону – семакс, синтезований в Інституті молекулярної генетики АМН Росії та МГУ. Семакс має нейромодуляторну та нейротрофічну активність, виразний ноотропний ефект. Важливим напрямком активації процесів відновлення є застосування нейротрофічних препаратів (церебролізин), які мають моделюючі й трофічні властивості, підсилюють регенеративно-репаративні процеси. В.І. Скворцова акцентує увагу на необхідності починати реабілітаційні заходи та профілактику повторного інсульту вже в гострий період. Питання фармакології нейрометаболічних церебропротекторів обговорювалися також у доповіді професора В.Й. Мамчура (Дніпропетровськ) «Фармакологія нейрометаболічних церебропротекторів: від пірацетаму до актовегіну та цераксону».

Konferencia.qxd 08.07.2008 12:18 Page 8

До нейрометаболічних церебропротекторів доповідач відніс гамма-аміномасляну кислоту (ГАМК) та її похідні, холіноміметики, нейропептидні, нейровазотропні препарати. Особливий акцент був зроблений на похідних ГАМК (ноотропіл, луцетам, стамін), а також на новому нейропротекторі – цераксоні, який ефективно використовують при лікуванні ішемічних інсультів, травм, нейродегенеративних захворювань. Обговорювалася ефективність нейропротекторів пептидного походження – семаксу, церебролізину, актовегіну, кортексину.

На конференції багато уваги приділялося питанням первинної та вторинної профілактики інсульту. У доповіді «Доказовий підхід до вибору антитромбоцитарної терапії для вторинної профілактики інсульту: що ми вже знаємо та на що очікуємо» професор В.О. Яворська (Харків) висвітлила актуальність проблеми інсульту для України, важливість його первинної та вторинної профілактики, роль антигіпертензивної і антитромбоцитарної терапії, статинів у первинній та вторинній профілактиці інсульту.

У своїй доповіді «Нові можливості в лікуванні хворих, які перенесли ішемічний інсульт» професор С.М. Кузнєцова акцентувала увагу на тому, що одним із важливих завдань у лікуванні осіб, які перенесли ішемічний інсульт, є вторинна профілактика, оскільки ризик повторного інсульту серед хворих у 5-10 разів вищий, ніж у популяції. Максимальний ризик розвитку повторного інсульту наявний при атеротромбозі. Одним із найбільш ефективних підходів до вторинної профілактики є застосування антиагрегантів, а найбільш адекватною стратегією його профілактики є комбінована терапія – використання препаратів з різними механізмами антиагрегантної та вазопротекторної дії.

Багато доповідей було присвячено корекції когнітивних порушень при інсульті та інших неврологічних захворюваннях. Професор Є.Г. Дубенко (Харків) у своїй доповіді «Депресія та антидепресанти в клінічній практиці неврологів та кардіологів» відмітив, що сучасні класифікації депресії та тривоги є предметом дискусії. Розрізняють ендогенні та реактивні депресії при органічних захворюваннях нервової системи і соматичній патології. Розглядають також генетично зумовлені преморбідні зміни особистості і подальші екзогенні ураження нервової системи. Найчастіші клінічні прояви депресії – прості, що характеризуються адинамічними розладами, апатичним синдромом, астенічним станом із підвищеною виснажливістю, втратою енергії, постійним відчуттям втоми. При тривожних розладах переважають явища тривоги, що супроводжуються вегетативними порушеннями. Також розрізняють явища нав'язливості думок, ідей, дій. У доповіді було проведено аналіз механізмів дії антидепресантів. Загальним для усіх сучасних антидепресантів є те, що вони блокують зворотне захоплення моноамінів або їх руйнування моноаміноокcидазою, внаслідок чого зростає рівень моноамінів у синаптичній щілині. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну є найбільш ефективною групою сучасних антидепресантів із мінімальними побічними діями. Д.О. Мангубі (Харків) у доповіді «Формування когнітивних розладів при дисциркуляторній енцефалопатії – на якій стадії необхідне втручання» висловив припущення, що поява когнітивних розладів вірогідно є предиктором початку розвитку дисциркуляторної енцефалопатії, а прогностичні ознаки її перебігу та наслідки розвитку і є складовими частинами її клінічної картини. Ці розлади піддаються лікуванню на всіх стадіях хвороби, однак найбільш ефективно починати лікування на 1-й стадії, яке повинне включати терапію основного судинного захворювання, а також застосування вазоактивних, нейропротекторних та метаболічних препаратів. У доповіді «Корекція когнітивних розладів бенфотіаміном» Н.К. Мурашко (Київ) зупинилася на ролі вітамінів групи В у патогенезі та терапії когнітивних порушень при різних формах цереброваскулярної патології, а також висвітлила нові дані з цієї проблеми, представлені на XI Конгресі Європейської федерації неврологічних товариств (Брюсель, 2007) та на V Міжнародному конгресі з деменції (Угорщина, листопад, 2007).

В останній день конференції у довільній формі обговорювалися найбільш актуальні проблеми неврології, заслуховувалися відгуки та пропозиції від її учасників. Було прийнято резолюцію з роботи X Міжнародної конференції:

1. Продовжити проведення щорічної Міжнародної неврологічної конференції з більш широким залученням кардіологів, ортопедів, реаніматологів.
2. Організувати спільне Українсько-російсько-білоруське неврологічне суспільство за участю провідних неврологів країн СНГ та закордонних.
3. Проводити в різних регіонах України семінари з клінічної неврології.
4. Проводити спільні наукові дослідження сумісно з Донецьким та Львівським державними медичними університетами, Інститутом неврології АМН Росії, науковими клініками Франції та Іспанії.
5. Видавати колективну монографію для лікарів-практиків «Судинні захворювання головного мозку».
6. Публікувати окремі доповіді у медичних виданнях України.

Д.м.н., професор Інституту геронтології АМН України
С.М. Кузнєцова

Rek.qxd 08.07.2008 12:18 Page 9

Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (2008)

Исполнительный комитет Европейской инсультной организации (ESO) и Авторский комитет ESO

Класс и уровень доказательности данных рекомендаций установлены в соответствии с критериями Европейской федерации неврологических сообществ (табл. 1). В обзоре освещаются направления экстренной помощи, помощь в отделении острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта), диагностика, первичная и вторичная профилактика, базисная терапия ишемического инсульта (ИИ), дифференцированная терапия, в том числе экстренная помощь, терапия осложнений и реабилитация.

Осведомленность населения и образование

Рекомендации

Для повышения осведомленности населения об инсульте рекомендованы образовательные программы (класс II, уровень B).

Для повышения осведомленности об инсульте среди профессионалов (парамедиков/врачей неотложной помощи) рекомендованы образовательные программы (класс II, уровень B).

Концепция «время – мозг» означает, что помощь при ИИ должна быть экстренной. Соответственно, основной задачей на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи при ИИ является минимизация задержек при транспортировке. Распознавание признаков и симптомов инсульта самим пациентом или родственниками и окружающими, характер первого медицинского контакта и способ транспортировки в стационар имеют большое значение.

Задержки при оказании экстренной помощи при ИИ были выявлены на различных уровнях [20]:

- на уровне населения – неспособность распознать симптомы инсульта и обратиться за экстренной помощью;
- на уровне скорой медицинской помощи (СМП) и ее персонала – задержка первоочередной госпитализации пациентов с инсультом;
- на уровне стационара – задержка выполнения нейровизуализации и неэффективной стационарной помощи.

Большое количество времени теряется за пределами стационара [21]. Так, для пациентов с ИИ в Португальском университетском госпитале это является причиной задержки проведения терапии в 82% случаев [22]. Работы, в которых описаны демографические, социальные, культурные, поведенческие и клинические факторы, связанные с длительным догоспитальным этапом, могут быть целью образовательных программ [23, 24].

Промежуток времени от появления первых симптомов до звонка в службу экстренной помощи – один из значимых факторов задержек на догоспитальном этапе [25-28]. Основными причинами задержек обращения за медицинской помощью является не только неосведомленность о симптомах ИИ и непонимание их серьезности, но и отрицание болезни и надежда, что симптомы пройдут сами. Это означает, что осведомление населения о симптомах инсульта может уменьшить время от начала возникновения ИИ до прибытия СМП.

Сами пациенты редко проявляют настороженность: во многих случаях обращаются за медицинской помощью их члены семьи [28-30]. Информирование и обучение должно быть направлено как на лиц с высоким риском развития инсульта, так и на их окружающих.

Осведомленность об ИИ различается в зависимости от демографических и социокультурных факторов и индивидуальных медицинских знаний. Распознание признаков ИИ значительно варьирует в зависимости от характера симптомов и от того, как были заданы вопросы (например, вопрос с вариантами ответа на него или без) [31, 32].

Таблица 1. Определение уровня рекомендаций [582]

Уровень A	Полезный/предиктивный или неполезный/предиктивный для диагностических вмешательств, или эффективный, неэффективный или опасный для терапевтических вмешательств. Необходимо проведение, как минимум, одного исследования класса I или, как минимум, двух исследований класса II
Уровень B	Полезный/предиктивный или неполезный/предиктивный для диагностических вмешательств, или эффективный, неэффективный или опасный для терапевтических вмешательств. Необходимо проведение, как минимум, одного исследования класса II или, как минимум, двух исследований класса III
Уровень C	Полезный/предиктивный или неполезный/предиктивный для диагностических вмешательств или эффективный, неэффективный или опасный для терапевтических вмешательств. Необходимо проведение, как минимум, двух исследований класса III
Данные Good Clinical Practice (GCP)	Рекомендации основаны на опыте разработчиков рекомендаций и исследованиях класса IV

Rek.qxd 08.07.2008 12:18 Page 10

Классификация класса доказательности для диагностических и терапевтических вмешательств

Класс I

Классификация для диагностических процедур. Проспективное исследование большой группы лиц с подозрением на заболевание с использованием «золотого стандарта» для уточнения диагноза с использованием слепой оценки теста, что позволяет определить точность и адекватность диагностических процедур.

Классификация для терапевтических вмешательств. Проспективное рандомизированное контролируемое исследование с достаточной мощностью со скрытой оценкой исходов в репрезентативной популяции или систематический обзор проспективных рандомизированных исследований со скрытой оценкой исходов в репрезентативной популяции.

Исследования должны соответствовать следующим критериям:

- рандомизация;
- четко сформулированная первичная точка исследования;
- четко сформулированные критерии включения и исключения;
- адекватное определение количества пациентов, выбывших из исследования;
- соответствующие базисные характеристики в группах лечения.

Класс II

Классификация для диагностических процедур. Проспективное исследование небольшой группы пациентов с подозрением на заболевание или хорошо спланированное ретроспективное исследование большой группы лиц с установленным диагнозом с использованием «золотого стандарта» и большой группой контроля с использованием слепой оценки теста, что позволяет определить точность и адекватность диагностических процедур.

Классификация для терапевтических вмешательств. Проспективное когортное исследование в репрезентативной популяции со скрытой оценкой исходов или рандомизированное контролируемое исследование в репрезентативной популяции (исследования должны соответствовать вышеперечисленным критериям).

Класс III

Классификация для диагностических процедур. Доказательства, полученные в ретроспективном анализе у больных с установленным диагнозом.

Классификация для терапевтических вмешательств. Все другие контролируемые исследования в репрезентативной популяции с независимой оценкой исходов.

Класс IV

Классификация для диагностических процедур. Доказательства, полученные в неконтролируемых исследованиях, сериях случаев, или мнение экспертов.

Классификация для терапевтических вмешательств. Доказательства, полученные в неконтролируемых исследованиях, сериях случаев, или мнение экспертов.

Несмотря на то что большинство населения осведомлено, что инсульт – это неотложное состояние, при котором необходимо немедленно обращаться за медицинской помощью, на практике только 50% сами звонят в службу экстренной помощи. В большинстве случаев пациент сам звонит своим родственникам или семейному врачу. В ряде исследований 45-48% пациентов были госпитализированы семейным врачом [29, 33-36].

В результате многочисленных исследований установлено, что только 33-50% пациентов распознают симптомы ИИ. Имеются огромные различия между теоретическими знаниями об инсульте и фактическим оказанием помощи при его развитии. В некоторых исследованиях показано, что пациенты, хорошо осведомленные о симптомах ИИ, не всегда поступают в стационар в более ранние сроки.

Сведения об инсульте население чаще всего получает из средств массовой информации [37-39], а также от друзей и родственников. Только в редких случаях информация поступает от семейных врачей и из книг [40-44]. В экспериментальных клинических исследованиях оценивалась роль образованности населения и его осведомленности об инсульте. В восьми нерандомизированных исследованиях была оценена эффективность образовательных программ и их влияние на задержки госпитализации или на проведение тромболизиса [45-52]. Отмечалось увеличение количесва проведенных тромболизисов только в течение 6 месяцев после образовательных программ [51]. Это означает, что информирование населения о симптомах инсульта должно проводиться постоянно.

Для повышения эффективности диагностики ИИ и сокращения времени госпитализации обучение должно быть также направлено на парамедиков и персонал отделений неотложной помощи [53].

Направление и транспортировка пациента

Успешное лечение пациентов с острым ИИ начинается с осознания как населением, так и врачами [56] факта, что это заболевание является таким же неотложным состоянием, как острый инфаркт миокарда или травма. Однако на практике большинство пациентов с ИИ не получают тромболитическую терапию, поскольку они с опозданием поступают в стационар [22, 36, 57, 58].

Экстренная помощь пациентам с острым ИИ основывается на четырех последовательных этапах:

1. Быстрое распознавание и немедленное реагирование на инсульт или ТИА.
2. Немедленное обращение за экстренной помощью. Для СМП инсульт является приоритетным диагнозом.
3. Первоочередная транспортировка с оповещением принимающего стационара.
4. Немедленная госпитализация в отделение интенсивной терапии, клинический осмотр, лабораторные тесты, нейровизуализация и назначение адекватной терапии в принимающем стационаре.

Пациенты с симптомами ИИ без промедления должны быть доставлены в ближайший медицинский центр с инсультным отделением. Пациенты, у которых симптомы ИИ отмечались в пределах трех часов, должны быть осмотрены и транспортированы в первую очередь [20]. Необходимо создать сеть инсультных отделений или медицинских центров для оказания экстренной помощи при ИИ с подготовленным персоналом и системой экстренной транспортировки, доступных большинству населения [61, 62].

Rek.qxd 08.07.2008 12:18 Page 11

Рекомендации

Необходим немедленный выезд бригады СМП (класс II, уровень B).

Необходима первоочередная транспортировка с предварительным информированием принимающего стационара (класс III, уровень B).

Пациент с подозрением на ИИ без промедления должен быть доставлен в ближайший стационар с отделением острых нарушений мозгового кровообращения (ИИ), где оказывается экстренная помощь (класс III, уровень B).

Диспетчеры и выездной персонал СМП должны быть обучены методикам диагностики ИИ с использованием простого теста Face Arm Speech Test (FAST) (класс IV, GCP).

Рекомендованы немедленная госпитализация в блок интенсивной терапии, клиническое обследование, лабораторные тесты и нейровизуализация, доступность использования необходимых медикаментов в принимающем стационаре (класс III, уровень B).

В отдаленных районах и сельской местности следует использовать воздушный транспорт с целью увеличения доступности лечения в стационаре (класс III, уровень C).

В отдаленных районах и сельской местности необходимо использовать возможности телемедицины для увеличения доступности лечения в стационаре (класс II, уровень B).

Пациенты с подозрением на ТИА должны быть госпитализированы без промедления в клинику для ТИА или в стационар с отделением острых нарушений мозгового кровообращения (ИИ), которое может обеспечить диагностику и экстренную помощь (класс III, уровень B).

Если врачу звонит или приходит на консультацию пациент с симптомами ИИ, он должен рекомендовать или организовать транспортировку больного через систему СМП в ближайший стационар, где есть инсультное отделение. Персонал СМП должен информировать инсультное отделение и описать клинический статус пациента. Доверенным лицам, которые могут описать симптомы или медицинские документы пациента, следует быть вместе с больным.

Несколько специальных исследований были посвящены оценке различных мероприятий в уменьшении времени от момента появления симптомов до госпитализации и увеличении процента применения методов экстренной (ранней) терапии. В большинстве исследований был использован дизайн оценки результатов до и после проведенных мероприятий [23, 53]. Мероприятия включали обучающие программы и тренинги, использование вертолетного транспорта и телемедицины, реорганизацию догоспитального и госпитального протоколов ведения больных с острым ИИ.

Телемедицина с использованием двусторонней видеоконференционной связи является обоснованным и реальным способом сделать доступным проведение тромболизиса у пациентов в отдаленных или сельских стационарах. Уровень оказания помощи, процент осложнений, ближайший и отдаленный прогноз для пациентов, получивших тромболизис после телемедицинской консультации в местном стационаре, и тех, кто лечился в центральных стационарах, одинаковый [72-81].

Утверждение протокола по ИИ, в котором прописан специальный алгоритм, включающий немедленный звонок ангионеврологу в инсультном отделении и приоритетную транспортировку пациента в это отделение, что способствует увеличению процента пациентов, которым проведен тромболизис, а также уменьшению задержек на догоспитальном этапе [82, 83].

Недавние популяционные и госпитальные эпидемиологические исследования продемонстрировали высокий риск развития инсульта сразу же после ТИА [6, 84]. Наблюдательные исследования показали, что экстренная оценка больных с ТИА в клинике и немедленное проведение терапии снижают риск инсульта после ТИА [85, 86]. Это подчеркивает необходимость экстренной госпитализации больных с ТИА для обследования и немедленного лечения.

Экстренная помощь

Рекомендации

Рекомендуется создание протокола догоспитального и госпитального оказания помощи пациентам с острым ИИ (класс III, уровень C).

Рекомендуется использование вспомогательных тестов (табл. 2) (класс IV, GSP).

Задержки в стационаре могут составлять до 16% общего времени, прошедшего между возникновением ИИ и КТ [22].

Причины промедления в стационаре:

- неспособность распознать ИИ как неотложное состояние;
- несоответствующий внутрибольничный транспорт;
- промедление в медицинском обследовании;
- промедление в выполнении нейровизуализации;
- нерешительность (неуверенность) при определении возможности проведения тромболизиса [20, 21, 24].

Протокол медицинской помощи при инсульте позволяет организовать более эффективную помощь, несмотря на то что метаанализ [87] не подтвердил его рутинного применения. Подобный протокол может уменьшить задержку времени «от двери» до попадания в отделение,

Таблица 2. Экстренные диагностические тесты при остром церебральном инсульте

Для всех пациентов
Нейровизуализация: компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ)
ЭКГ
Лабораторные тесты: развернутый общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, определение протромбинового времени, международного нормализированного отношения, активированного частичного тромбопластинового времени, электролитного состава, уровня гликемии. С-реактивный белок и скорость оседания эритроцитов. Биохимический анализ крови
По показаниям
Экстра- и транскраниальное дуплексное и доплерографическое сканирование
МР- или КТ-ангиография
Диффузионно-перфузионная МРТ или перфузионная КТ
ЭхоКГ (трансторакальная или чреспищеводная)
Рентгенография легких
Уровень сатурации и газы артериальной крови
Люмбальная пункция
Электроэнцефалография
Токсикологический скрининг

Rek.qxd 08.07.2008 12:18 Page 12

«от двери» до времени нейровизуализации [88, 89], «от двери до иглы» [89] и, соответственно, «от двери» до артериографии (ангиографии).

Система оказания медицинской помощи при ИИ должна объединить врачей и фельдшеров скорой помощи, сотрудников блока интенсивной терапии и специалистов по инсульту. Объединение и сотрудничество между врачами скорой помощи, приемного отделения, радиологами, специалистами клинической лабораторной диагностики и неврологами очень важно для быстрого начала лечения [90-92]. Сотрудничество врачей СМП и приемного отделения позволило увеличить количество проводимых тромболизисов [93]. В стационарах, где пациентов сразу не госпитализируют в инсультное отделение, необходимо внедрить систему, которая бы позволяла приемному отделению как можно быстрее задействовать инсультную бригаду. Регулярное информирование врачей приемного отделения или специалистов по ИИ во время транспортировки позволило уменьшить время задержки в стационаре [82, 94-96], увеличить количество проводимых тромболизисов [93, 94], снизить продолжительность пребывания в стационаре [96] и госпитальную летальность [93].

Высокодостоверные методы распознавания ИИ крайне необходимы для его быстрой диагностики [97]. Заболевания, имитирующие ИИ, такие как мигрень и эпилептические припадки, могут создавать существенные проблемы [98, 99]. Тест FAST и шкала Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) может помочь правильному распознаванию инсульта персоналом приемного отделения [60, 98, 100].

Невролог или специалист по ИИ должны быть вовлечены в оказание неотложной помощи пациенту с инсультом в приемном отделении [99]. Сравнение помощи невролога и специалистов другой области в двух исследованиях, проведенных в США, продемонстрировало, что первые используют более исчерпывающие и дорогостоящие тесты, но их пациенты имеют более низкую госпитальную и 90-дневную летальность, и более независимы при выписке [101, 102]. Однако это суждение не подходит для некоторых стран, например Великобритании, где большинство специалистов по инсульту не являются неврологами, но демонстрируют высокий уровень в оказании медицинской помощи пациентам с ТИА и инсультом.

Реорганизация отделения острых нарушений мозгового кровообращения (ИИ) поможет избежать внутрибольничной транспортировки. Средства для нейровизуализации должны находиться рядом с инсультным или приемным отделением, и пациентов с ИИ следует обследовать в первую очередь [90]. Нейрорадиологи должны быть оповещены как можно быстрее [90]. В финском исследовании внутрибольничные задержки были уменьшены за счет перемещения компьютерного томографа ближе к приемному отделению и приведению в исполнение системы предупреждения [95]. Тромболизис должен начинаться во время проведения КТ или в ближайшее время после него. Ангиографический блок должен быть реально доступным в случае необходимости эндоваскулярного вмешательства.

Протоколы помощи больным с ИИ должны быть доступны. В стационарах, где используются подобные протоколы, чаще применяют тромболизис [93]. Постоянное усовершенствование протоколов позволяет снизить задержки на госпитальном этапе [81, 103]. Необходимо определить и продумать стандарт для каждого лечебного учреждения и внедрить на региональном и национальном уровне. Минимальным требованием является контроль времени «от двери» до нейровизуализации и «от двери» до начала терапии.

В то время как у небольшого количества пациентов с ИИ имеются жизнеугрожающие состояния, у многих возникают значимые физиологические изменения или сочетанная патология. Как можно раньше должны быть распознаны симптомы и признаки сопутствующих патологических состояний, таких как обширный инфаркт миокарда, кровотечение, повторный ИИ, гипертонический криз, аспирационная пневмония, сердечная и почечная недостаточность. Тяжесть ИИ необходимо оценивать по шкале Национального института здоровья (NIHSS) [104].

Исходная оценка должна включать:

- определение дыхательной функции легких;
- ранние признаки дисфагии, предпочтительно с использованием теста оценки глотания [105];
- оценка сопутствующих заболеваний сердца;
- измерение артериального давления и ЧСС;
- определение оксигенации с использованием, если возможно, пульсоксиметров.

Одновременно следует выполнять клинический анализ крови, биохимическое исследование, определение уровня глюкозы, коагулограмму и осуществлять внутривенный доступ. Обследование должно быть дополнено данными анамнеза, который включает факторы риска ИИ и сердечной патологии, перечень принимаемых препаратов, состояния, которые могут предрасполагать к развитию кровотечений, признаки заболеваний, имитирующих инсульт. Анамнез злоупотребления лекарствами, употребления оральных контрацептивов, перенесенных инфекций, травм или мигрени может быть важным ключом, особенно у молодых пациентов.

Инсультные службы и отделения

Рекомендации

Все пациенты с ИИ должны лечиться в отделении острых нарушений мозгового кровообращения (ИИ) (класс I, уровень А).

Все пациенты с ИИ при необходимости должны получать высокотехнологическую медицинскую и хирургическую помощь (класс III, уровень В).

Развитие клинической системы, включающей телемедицину, расширяет возможности высокотехнологической специализированной помощи при ИИ (класс II, уровень В).

Обеспечение инсультной службы

Все пациенты с острым ИИ нуждаются в специализированной мультидисциплинарной помощи в условиях отделения острых нарушений мозгового кровообращения (ИИ), некоторым необходима дополнительная высокотехнологическая помощь. Система здравоохранения должна организовать такую инфраструктуру, которая позволяла бы предоставить подобные высокотехнологические манипуляции. Единственной причиной перевода пациента из отделения острых нарушений мозгового

Rek.qxd 08.07.2008 12:18 Page 13

кровообращения (ИИ) может быть его состояние, не позволяющее проводить активную терапию. Недавно была определена роль первичных и комплексных (высокотехнологических) инсультных центров [11, 106] (табл. 3).

Первичные инсультные центры должны иметь штатное расписание, инфраструктуру и протоколы, что обеспечивает возможность проведения адекватных диагностических и лечебных мероприятий. Некоторые пациенты с редкими нарушениями, тяжелыми инсультами или полиорганными заболеваниями могут нуждаться в более специализированной помощи и ресурсах, которые недоступны в первичном инсультном отделении.

Комплексные инсультные центры предоставляют не только диагностическую и лечебную помощь большинству пациентов с ИИ, но и высокотехнологическое медицинское и хирургическое лечение (новые диагностические и реабилитационные методики, специальные исследования, автоматический мониторинг множества физиологических параметров, интервенционную радиологию, сосудистую хирургию и нейрохирургию).

Рекомендовано организовывать сети клиник с использованием телемедицины для содействия в лечении, которое недоступно в отдаленных стационарах. Использование rt-PA во время телемедицинских консультаций возможно и безопасно [107]. Создание сети клиник, использующих телемедицину, позволяет увеличить количество проведенных тромболизисов [80, 108], обеспечить лучшее качество помощи при ИИ и лучшие клинические исходы [80].

Отделения острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта)

Последние систематические обзоры подтвердили значимое снижение смертности, инвалидности и потребности в стационарной помощи у пациентов, которые лечились в отделении острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта), по сравнению с теми, кто лечился в общем отделении [61, 109]. Эти результаты были подтверждены в большом обсервационном исследовании повседневной практики [110-112]. Несмотря на то что лечение в отделении острых нарушений мозгового кровообращения (ИИ) более дорогостоящее, чем в отделении общей неврологии, оно позволяет снизить затраты на дальнейшее лечение [113, 114] и является экономически выгодным [115-118].

Таблица 3. Рекомендуемое оснащение для инсультных центров

Первичный инсультный центр	Многопрофильный инсультный центр
Имеет в наличии КТ 24 часа в сутки	МРТ/МР-ангиография/ КТ-ангиография
Установленный алгоритм диагностических и лечебных процедур при ИИ, включая интравенозный тромболизис (rt-PA) 24/7	Трансэзофагеальная ЭхоКГ
Взаимодействие неврологов, терапевтов и реабилитологов	Церебральная ангиография
Специально подготовленный средний медицинский персонал	Транскраниальная доплерография
Ранняя мультидисциплинарная реабилитация в острый период ИИ, включающая занятия логопеда, эрготерапию и психотерапию	Экстра- и интракраниальное дуплексное сканирование
Доплерография экстракраниальных артерий в течение 24 часов с момента поступления	Специализированная нейрорадиологическая, нейрохирургическая и сосудистая хирургические бригады с использованием телемедицины
Трансторакальная ЭхоКГ	Сосудистая (каротидная) хирургия
Лабораторные тесты, включая исследование гемокоагуляции	Ангиопластика и стентирование
Мониторирование кровяного давления, ЭКГ, сатурации кислорода, уровня глюкозы крови, температуры тела	Автоматическое мониторирование пульсоксиметрии, кровяного давления
Прикроватные ЭКГ-мониторы	Реабилитационные мероприятия, включая сотрудничество с другими реабилитационными центрами

Отделение острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта) должно являться отдельным отделением в структуре стационара, в которое поступают преимущественно больные с острым ИИ, которое укомплектовано мультидисциплинарным штатом сотрудников [61]. Основными специалистами мультидисциплинарной бригады являются врачи, медицинские сестры, инструктора ЛФК (кинезотерапевты) и трудотерапии (эрготерапевты), логопеды и социальные работники [119]. Мультидисциплинарная бригада должна работать скоординированно. Необходимо постоянно проводить обучающие программы и тренинги для персонала.

Типичными компонентами помощи в отделении острых нарушений мозгового кровообращения (инсульта) в исследованиях являются [119]:

- медицинское обследование и диагностика, включающая визуализацию (КТ, МРТ), ранняя оценка необходимого ухода и терапии;
- ведение больных в острейшем периоде, включающее раннюю мобилизацию, профилактику осложнений, терапию гипоксии, гипергликемии, фебрилитета и дегидратации;
- продленная реабилитация с использованием координированной работы мультидисциплинарной бригады и оценка необходимости реабилитации после выписки.

Как первичный, так и комплексный инсультные центры принимают больных с острым ИИ и оказывают им помощь в течение нескольких дней. Реабилитационное инсультное отделение принимает пациентов через 1-2 недели после развития ИИ и оказывает им помощь в течение нескольких недель, если это необходимо. Большинство доказательств эффективности специализированных инсультных отделений получены из исследований комплексных инсультных центров и реабилитационных инсультных отделений [61, 120]. Мобильные инсультные бригады, которые обеспечивают помощь при ИИ в ряде больниц, значительно не влияют на исход заболевания и не могут быть рекомендованы [121]. Такие бригады обычно работают в стационарах, где невозможно создать инсультное отделение.

Инсультное отделение должно быть достаточно большим, чтобы обеспечить специализированную мультидисциплинарную помощь всем поступающим в стационар. В небольших стационарах этого можно достичь путем организации одного комплексного инсультного отделения, однако в крупных стационарах чаще создаются отдельно острое инсультное и реабилитационное отделения.

Полный текст рекомендаций читайте на сайте http://www.eso-stroke.org
Список литературы находится в редакции.
Продолжение читайте в следующем номере.

Lazarenko.qxd 08.07.2008 12:18 Page 14

Профилактика сердечной недостаточности

Научный отчет Американской ассоциации сердца (AHA) по результатам эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований

Профилактика развития сердечной недостаточности (СН) является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения на национальном и мировом уровне. Согласно данным AHA, каждый год регистрируется 550 тыс. новых случаев СН. Более 5 млн американцев страдают СН, которая является основной причиной госпитализации. В 2007 г. у более чем 33 млн человек зафиксировано развитие СН. При СН отмечается различная симптоматика. В связи с большим количеством причин возникновения и патофизиологических механизмов очень трудно найти унифицированное определение СН. Согласно многим источникам, СН приводит к значительному повышению заболеваемости и смертности. Поскольку СН развивается в результате острых или хронических изменений со стороны сердца, которые можно предотвратить путем устранения факторов риска, возникает необходимость пересмотреть современные принципы лечения. За счет демографического развития и улучшения ухода за больными темпы роста эпидемии СН значительно снизились. Улучшился уход за пациентами, перенесшими инфаркт миокарда (ИМ), и за больными, у которых была диагностирована СН. В связи со старением населения и пандемией сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в развивающихся странах возрастает частота развития СН и необходимость в ее профилактике.

По данным Фремингемского исследования, пожизненный риск развития СН у мужчин и женщин в возрасте 40 лет составляет 21 и 20% соответственно. В этом исследовании показано, что в основном риск развития СН не зависит от ИМ. При отсутствии в анамнезе перенесенного ИМ риск развития СН у мужчин и женщин в возрасте 40 лет составляет 11 и 15% соответственно. Риск снижения продолжительности жизни прямо пропорционально связан с уровнем артериального давления (АД).

Согласно данным исследований, проведенных в США, существует вероятность снижения смертности от СН, однако возрастает распространенность этого заболевания. В когортном исследовании изучалась заболеваемость СН и продолжительность жизни после поставленного диагноза. Уровень заболеваемости СН составил 39 и 29 случаев на 10 тыс. населения среди мужчин и женщин соответственно. Уровень смертности от СН снизился с 57% (1979-1984) до 48% (1996-2000). У мужчин наблюдалось более значимое снижение смертности.

Во Фремингемском исследовании были также оценены продолжительность жизни у пациентов с СН. С 1950 по 1999 г. она увеличилась как среди мужчин, так и среди женщин. В течение этого периода смертность снижалась на 12% каждое десятилетие. Канадские исследователи также отметили уменьшение случаев смерти в течение 1 года среди пациентов с СН в возрасте от 65 лет.

Возможно, что возрастание заболеваемости СН будет связано со старением населения. В США число лиц пожилого возраста (от 65 лет) будет увеличиваться – с 35 млн в 2000 г. до 70,3 млн в 2030 г. Риск возникновения СН повышается соответственно с увеличением возраста пациента. Даже если уровень заболеваемости останется прежним, общее количество людей с СН за этот период удвоится.

В исследовании, в котором использовалась база данных госпиталя Калифорнии, изучался уровень госпитализации пациентов с СН в возрасте 21-64 лет (1991-1998). В Роттердамском проспективном когортном исследовании оценивались заболеваемость, распространенность и продолжительность жизни при СН. В 1997 г. пожизненный риск у пациентов в возрасте 55 лет составил 33 и 28,5% у мужчин и женщин соответственно. Другие исследователи из Голландии на основе полученных данных о заболеваемости, рецидивах и последствиях ССЗ также предполагают увеличение заболеваемости СН в будущем.

Эпидемия СН – это не единственная проблема в развитых странах. Отмечается эпидемиологический переход от пандемии инфекционных болезней к пандемии заболеваний, связанных с деятельностью человека, что обусловливает возникновение новых проблем в системе здравоохранения развивающихся стран. Частота развития ССЗ возрастает в развивающихся странах, поэтому в будущем СН станет главной проблемой.

Исходя из сегодняшних реалий, была обновлена классификация СН Нью-йоркской ассоциации сердца (класс I-IV). AHA также разработала новую классификацию СН, основанную на клинических и патофизиологических данных (стадии A-D). Рассмотрение СН как процесса и разделение его на стадии оказалось довольно рациональным. Научные данные свидетельствуют, что прогноз СН зависит от проведения необходимого лечения. Также было показано, что предотвращение дальнейшего развития СН на стадиях A и B – это действительно возможно и достижимо.

Lazarenko.qxd 08.07.2008 12:18 Page 15

Большинство терапевтических стратегий направлено на лечение СН с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Однако наличие СН с сохраненной функцией ЛЖ является очень важной клинической проблемой. Несмотря на данные о прогрессе в лечении СН, возникшей вследствие дисфункции ЛЖ, успешность лечения СН с сохраненной функцией ЛЖ является труднодостижимой. Предотвращение развития данного типа СН является действительно главной задачей.

Диагностика СН и выявление факторов риска

Скрининг пациентов с высоким уровнем риска развития СН

В связи с появлением интереса к стадии А СН все больше обращают внимание на такие распространенные заболевания, как АГ, сахарный диабет (СД) и дислипидемия. Другие состояния также могут приводить к развитию СН (хронические заболевания почек, ночное апноэ). Их влияние на степень риска возникновения и развития СН необходимо оценивать по результатам субъективных и объективных методов обследования. Поведенческие особенности и образ жизни также влияют на факторы риска и течение СН.

Проспективные эпидемиологические исследования определили факторы и показатели риска развития СН (стадия А). Определение пациентов с риском развития СН может использоваться в стратегиях предотвращения СН. До сих пор неясно, следует ли проводить неинвазивное исследование для обнаружения лиц с высоким риском развития СН. Такая стратегия потребует скрининг значительного количества пациентов, чтобы выявить развивающуюся систолическую дисфункцию у относительно небольшой группы людей. Если последовать руководствам лечения причинных заболеваний в стадии А, нет никакой гарантии, что будет подобрана необходимая стратегия для лечения дисфункции ЛЖ. Однако следует создать базу данных, чтобы проследить этапы изменений. Также необходимо создать алгоритмы, в которых будут учитываться истории болезни и периферические биомаркеры для лучшего прогнозирования высокого риска развития СН среди пациентов в стадии А. Настоятельно рекомендуется периодически проводить осмотры пациентов с семейным анамнезом, отягощенным развитием кардиомиопатии, и лиц, которым проводились кардиотоксичные вмешательства. В настоящий момент нельзя рекомендовать периодическое оценивание функции ЛЖ у всех пациентов в стадии А. На основании полученных данных ученые рекомендуют использовать натрийуретический гормон (белок) типа В как биомаркер, однако это утверждение требует проведения дальнейших исследований. Создание в будущем объективной системы оценки степени риска развития СН наряду с Фремингемской системой поможет выявлять пациентов в стадии А с высоким риском развития неблагоприятных событий и риском перехода в стадию В, С и D. Такие пациенты представляют основную группу, которая должна подвергаться тщательному осмотру и соответствующему лечению.

Схема. Развитие СН согласно руководствам AHA/ACC

Основные клинические факторы риска

Распространенность СН возрастает прямо пропорционально с возрастом. Большое количество случаев СН среди мужчин объясняется широкой распространенностью среди них заболеваний коронарных сосудов.

АГ является наиболее распространенным фактором риска у пациентов с заболеваниями коронарных сосудов, который в 2-3 раза увеличивает риск развития СН.

Инфаркт миокарда (ИМ) увеличивает риск развития СН в 2-3 раза и вызывает изменения в сердце. Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β-блокаторов, антагонистов альдостерона, блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) снижает уровень смертности и необходимость госпитализации с СН у пациентов с ИМ и дисфункцией ЛЖ, однако не уменьшает частоту госпитализации с явной СН.

СД в 2-5 раз повышает риск развития СН среди женщин и является предвестником развития СН с бессимптомной дисфункцией ЛЖ. Повышение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 1% увеличивает риск прогрессирования СН и смерти на 8 и 16% соответственно. СД может способствовать развитию СН, стимулируя атеросклеротические изменения, ожирение, гипертрофию ЛЖ, поражение коронарных сосудов, дисфункцию эндотелия, метаболические нарушения, нарушение автоматизма.

Патологические изменения клапанов сердца также повышают риск развития СН. Гемодинамическая перегрузка желудочков при любых заболеваниях с поражением клапанов сердца приводит к дисфункции миокарда. Хирургическое лечение стеноза и недостаточности клапанов сердца улучшает функцию ЛЖ и влияет на дальнейший исход.

Ожирение является основным фактором риска развития ССЗ и способствует развитию СН в связи с действием атерогенных факторов риска, повышением пред- и постнагрузки, а также с нарушением нейрогуморальной регуляции (нарушение секреции натрийуретического гормона) в сочетании с хроническими заболеваниями почек и ночным апноэ. Для определения влияния снижения веса при СН требуются дополнительные исследования.

Lazarenko.qxd 08.07.2008 12:18 Page 16

Установленные и гипотетические факторы риска

Основные клинические факторы риска

Возраст, мужской пол
Гипертония, гипертрофия ЛЖ
ИМ
СД
Заболевания клапанов сердца
Ожирение

Малые клинические факторы риска

Курение
Дислипидемия
Ночное апноэ
Хронические заболевания почек
Альбуминурия
Гомоцистеин
Иммунная активация, инсулиноподобный фактор роста, туморнекротический фактор роста, ИЛ-6, С-реактивный белок
Натрийуретический гормон
Анемия
Несоблюдение диеты
Малоподвижный образ жизни
Увеличение ЧСС
Низкий социально-экономический статус
Психологический стресс

Токсические факторы риска

Химиотерапия (антрациклины, циклофосфамид, 5-фторурацил, трастузумаб)
Кокаин
Тиазолидиндионы
Доксазозин
Алкоголь

Генетические факторы риска

SNP (α_{2C}Del322-325, β_1Arg389)

Морфологическая предрасположенность

Увеличенные размеры ЛЖ
Асимптоматическое нарушение функции ЛЖ
Диастолическая дисфункция

Второстепенные клинические факторы риска

Существует большое количество факторов риска в меньшей степени связанных с развитием СН. Чрезмерное употребление алкоголя может повысить риск развития СН до 45% в связи с повышением АД или прямым токсическим действием на миокард. Прекращение употребления алкоголя также связано с риском развития СН, особенно у мужчин, и, в частности, среди пациентов с бессимптомной дисфункцией ЛЖ (стадия В). Курение может способствовать развитию резистентности к инсулину, дислипидемии, СД, дисфункции эндотелия, коронарного вазоспазма и оксидативного стресса. Табачный дым также обладает прямым токсическим действием на миоциты.

Дислипидемия повышает риск развития СН, хотя неясно, является ли этот фактор независимым от атеросклероза и ИМ. Снижение уровня липидов при приеме симвастатина на 21% уменьшает риск развития СН у пациентов с заболеваниями коронарных сосудов. Повышение соотношения общего холестерина (ОХС) и липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) связано с увеличением риска развития СН. Повышение уровня триглицеридов (ТГ) увеличивает риск развития СН в пожилом возрасте. Высокий уровень ОХС, ТГ и низкий уровень ЛПВП связан с увеличением массы ЛЖ, нарушением диастолической функции у пациентов с повышенным АД.

При почечной недостаточности также развивается СН (риск увеличивается с повышением уровня сывороточного креатинина). Даже почечная недостаточность средней степени тяжести связана с прогрессирующим переходом от бессимптомной дисфункции ЛЖ к явной СН. Осложнения хронической почечной недостаточности, такие как анемия (дефицит эритропоэтина), ухудшение течения АГ, снижение эластичности артерий, гиперволемия (реабсорбция воды и натрия), нейроэндокринные нарушения, гиперкоагуляция, дисфункция эндотелия, повышение секреции провоспалительных цитокинов и гомоцистеина, могут привести к СН. Сама по себе анемия может быть показателем тяжелого течения СН и ухудшает прогноз заболевания.

Ночное апноэ может быть связано с СН. При индексе апноэ-гипопноэ более 11 риск развития СН повышается в 2,4 раза. Влияние ночного апноэ на риск развития СН неизвестно, однако назначение продолжительной ингаляции с положительным давлением не предотвращает развитие СН. Низкие физическая активность и социально-экономический статус, повышенное потребление кофе и соли увеличивает риск развития СН. Однако их независимое влияние на развитие СН не доказано. Повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) связано с СН, с каждым увеличением на 10 уд./мин течение СН ухудшается на 10-15%. Такая взаимосвязь объясняется компенсаторной реакцией на низкий объем выброса, бессимптомной дисфункцией ЛЖ или вследствие нейрогуморальной активации. Стресс и депрессия также ухудшают течение СН.

С помощью системных биомаркеров можно определить риск развития СН. Микроальбуминурия (соотношение альбумина и креатинина 2 мг/ммоль) в 3 раза увеличивает риск госпитализации с СН, каждое повышение на 0,4 мг/ммоль на 10% ухудшает течение СН. Альбуминурия – показатель чрезмерной проницаемости гломерул (клубочков), микро- и макрососудистого поражения, также является одним из показателей СН. Гомоцистеин, инсулиноподобный фактор роста, провоспалительные цитокины, С-реактивный белок связаны со значительным повышением риска развития СН. Увеличение в плазме уровня натрийуретического гормона типа В связано с повышенным риском развития СН.

Риск развития СН при токсическом действии

Препараты для химиотерапии, такие как доксорубицин, циклофосфамид, 5-фторурацил, могут повреждать миокард, что приводит к нарушению функции ЛЖ, СН и смерти. Кардиотоксичность доксорубицина проявляется, когда кумулятивная доза превышает 550 мг/м^2 (может варьировать от 2,2 до 26%). Было описано развитие СН после приема трастузумаба (герцептин). Обнаружено, что нестероидные противовоспалительные препараты также могут влиять на течение СН и повышать риск госпитализации пациентов с СН при одновременном приеме диуретиков. Получены данные, что некоторые препараты из класса ингибиторов циклооксигеназы-2 могут способствовать развитию ИМ, повышая тем самым риск развития СН. Новые средства из группы

Lazarenko.qxd 08.07.2008 12:18 Page 17

сенсибилизаторов инсулина являются очень перспективными в лечении СД 2-го типа, но один препарат – троглитазон – был изъят из продажи в связи с негативным влиянием на течение СН. Другие средства группы тиазолидиндионов могут увеличивать заболеваемость СН у пациентов с СД на 50% (8,2% в течение 40 месяцев). Управление за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) опубликовало предупреждения по приему пиоглитазона и розиглитазона. Среди незаконных препаратов употребление кокаина также может влиять на развитие ИМ и СН.

Морфологические и физиологические показатели риска развития СН

Многочисленные морфологические и физиологические данные, полученные при проведении эхокардиографии и магниторезонансной томографии, помогают выявить пациентов с высоким риском развития СН. Расширение желудочков, которое проявляется увеличением конечного диастолического и конечного систолического размера, гипертрофия ЛЖ, нарушение диастолического заполнения ЛЖ и бессимптомное нарушение систолической функции ЛЖ связано с риском развития СН. Гипертрофия ЛЖ и нарушение систолической функции в равной мере способствуют развитию СН. Ослабление дилатации желудочков при назначении нейрогуморальных антагонистов снижает риск развития СН.

Наследственные факторы риска

Трудно точно определить процент кардиомиопатий и СН, связанных с генетическими изменениями. Генетические мутации, которые приводят к развитию СН, очень редки и составляют 1% всех случаев развития СН. Среди пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией у половины был отягощенный семейный анамнез, хотя распространенность данного заболевания небольшая. К развитию СН могут привести некоторые различные нарушения: энергетического обмена и регуляции (митохондриальные мутации, передающиеся по материнской линии), обмена кальция (RyR2 мутации), мутации регуляторов транскрипции (Nkx2,5 приводит к гипертрофии желудочков). Многочисленные генетические изменения симпатических нейрорецепторов, такие как α_{2c}Del322-325 и β_1Arg389, повышают риск развития СН. Представители черной расы являются гомозиготными по нарушению α_{2c}Del322-325, вследствие этого СН развивается у них в 5 раз чаще. Если к этому генетическому нарушению присоединяется еще и β_1Arg389, риск развития СН повышается в 10 раз. Некоторые другие генетические изменения связаны с факторами риска СН, например АГ. Изменения генов ACE и ATIR связаны со снижением эластичности сосудов, что может повлиять на морфологические изменения ЛЖ. В настоящее время только подробный семейный анамнез может помочь определить генетический риск развития СН.

Ишемическая болезнь сердца

Заболевания коронарных сосудов являются главной причиной развития СН. Предотвращение их развития поможет сохранить функциональный резерв миоцитов и нарушений систолической функции ЛЖ. Современные стратегии по профилактике СН направлены на устранение факторов риска СН. Это достигается с помощью профилактики, своевременного выявления и лечения АГ, атеросклероза и СД (стадия А), бессимптомного нарушения функций ЛЖ (стадия В). Можно предотвратить прогрессирование СН у пациентов с заболеваниями коронарных сосудов, другими атеросклеротическими поражениями, дислипидемией, АГ и СД с помощью активного назначения сердечно-сосудистых протекторов (иАПФ, β-блокаторы, антитромбоцитарные препараты, статины). Изменение образа жизни также может значительно повлиять на факторы риска. Следует акцентировать внимание на соблюдении диеты при АГ, диеты и выполнении физических упражнений при СД.

В развитых странах ИБС является основной причиной развития СН. Согласно данным 24 исследований, изучавших лечение СН, за последние 20 лет заболевания коронарных сосудов в 62% случаев (из 43 568 пациентов) вызвали развитие СН. Конечно, данные клинических исследований не могут в полной мере отобразить фактическую заболеваемость и перечень причин возникновения СН. Исследователи обнаружили, что более чем 15 млн жителей США имеют в анамнезе ИМ, заболевания коронарных сосудов. Риск развития СН в течение 5 лет после перенесенного острого ИМ в возрасте 40-69 лет для женщин составил 12%, для мужчин – 7%, в возрасте от 70 лет – 25 и 22% соответственно. Данные последних исследований демонстрируют снижение случаев развития внутригоспитальной застойной СН (1999-2006), которая развилась вследствие острого ИМ. Также высокий риск развития СН и ССЗ есть у пациентов с заболеваниями периферических сосудов, сосудов головного мозга и СД. При обнаружении этих заболеваний следует начать лечение для снижения вероятности возникновения СН.

Прогрессирующее течение ССЗ проявляется частыми рецидивами, внезапной смертью и дальнейшим развитием СН. Острый ИМ истощает функциональный резерв миоцитов с последующим развитием кардиосклероза и изменением строения ЛЖ. Расширение камер сердца и активация нейрогуморальных нарушений приводит к прогрессирующему повреждению оставшихся кардиомиоцитов. Этот процесс может быть приостановлен при проведении реперфузии миокарда и при назначении иАПФ, β-блокаторов и антагонистов альдостерона.

Длительная (хроническая) ишемия при поврежденном миокарде может привести к гибернации, которая, в свою очередь, ухудшает функции желудочков. Восстановление кровотока с помощью механической или фармакологической реваскуляризации (β-блокаторы, статины) улучшает сократимость миокарда в гибернированных зонах. Дисфункция эндотелия (врожденный патофизиологический компонент атеросклероза) имеет прямое действие на функции желудочков. Многие препараты, снижающие смертность, частоту случаев повторных ИМ, СН (липидснижающие средства, иАПФ, β-блокаторы, нитраты, аспирин), также улучшают функцию эндотелия. Острая или хроническая ишемия миокарда может способствовать развитию диастолической дисфункции путем депонирования ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме во время энергозависимого процесса расслабления, рубцевания, фиброза и компенсаторной гипертрофии непораженного миокарда.

У пациентов, перенесших острый ИМ, также есть высокий риск развития повторного инфаркта миокарда. Осознание того, что прогрессирование ССЗ вызывает ухудшение течения СН, обусловило пересмотр стратегий вторичной профилактики. Стандарты лечения основываются на нейрогуморальном антагонизме и симптоматической терапии и используются с целью вторичной профилактики атеросклероза. Данный подход направлен на уменьшение факторов риска, стабилизацию бляшек, улучшение функции эндотелия и предотвращение изменений ЛЖ.

Согласно рекомендациям по вторичной профилактике AHA/ACC (2006), для уменьшения риска развития СН следует рекомендовать комбинированное применение сердечно-сосудистых протекторов и изменение образа жизни. По данным исследования HOPE, иАПФ с рамиприлом замедляет прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов и СН. ИАПФ были дополнением к лечению аспирином, β-блокаторами и липидснижающими препаратами. При этом виде лечения снижалась смертность и частота случаев повторного ИМ. Исследователи настаивают на назначении иАПФ всем пациентам как с установленными заболеваниями коронарных сосудов, так и с предполагаемыми (на основании наличия атеросклеротических бляшек) и СД. В исследовании EUROPA также отмечены преимущества иАПФ (периндоприла).

Назначение антитромбоцитарной терапии и аспирина пациентам с заболеваниями коронарных сосудов снижало риск развития ССЗ и СН. В исследовании CURE продемонстрировано, что прием клопидогреля и аспирина снижает риск развития основных ССЗ у пациентов с острым коронарным синдромом, при этом СН не изучалась.

В исследовании CAPRICORN подтверждена роль β-блокаторов в профилактике развития СН. Отмечалось значительное снижение смертности и при приеме неселективного β-блокатора и α_1-блокатора – карведилола, который назначался одновременно с иАПФ пациентам, перенесшим ИМ, и с нарушениями функций ЛЖ. Проведение реваскуляризации пациентам с низкой фракцией выброса ЛЖ и значительным поражением коронарных сосудов может улучшить прогноз заболевания. Более подробная информация будет получена после проведения исследования Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH).

Сахарный диабет

СД, от которого страдают 20 млн американцев, является независимым фактором риска развития СН. С 1990 по 2001 г. заболеваемость СД возросла на 61%, приблизительно у 1,3 млн американцев ежегодно развивается СД. Согласно данным Фремингемского исследования, частота случаев развития симптоматической СН при СД у мужчин возросла в 2,4 раза, у женщин – в 5 раз независимо от наличия АГ или ИБС. СД совместно с ИМ и ишемической СН может значительно ухудшать течение атеросклероза. Значительное возрастание риска развития СН обнаружено при увеличении уровня HbA_{1c}.

В связи с тем, что у пациентов с СД повышается риск СН, существует необходимость в разработке стратегии по предотвращению и отсрочке развития СД 2-го типа. Во многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что путем модификации образа жизни можно предотвратить и отсрочить переход от предиабетической стадии (нарушение толерантности к углеводам) к СД. Также можно назначить глюкозоснижающие препараты – метформин и акарбозу. ИАПФ не снижают частоту развития СД. Для определения влияния гликемических и негликемических факторов СД на СН необходимо проведение многочисленных исследований.

Профилактика СД в стадии А может существенно влиять на дальнейшее развитие СН. Группа исследователей по изучению СД в Великобритании настаивает на важности внедрения превентивных стратегий для профилактики СН у пациентов с СД. Данные этого исследования показали, что контроль АД с помощью иАПФ и β-блокаторов является существенной частью кардиопротекторной превентивной терапии у пациентов с СД. Клиническое исследование UKPDS сравнивало эффективность строгого контроля АД (150/85 мм рт. ст.) и менее строгого (180/105 мм рт. ст.) у 1 148 пациентов с СД и АГ. При снижении АД на 10 мм рт. ст. риск развития СН снижался на 56%. Назначение иАПФ и β-блокаторов было равноценно эффективно в снижении риска развития СН и других осложнений, связанных с СД.

Также в исследовании UKPDS сравнивались результаты строгого контроля уровня глюкозы в крови (108 мг/дл) с помощью инсулина и препаратов сульфонилмочевины и результаты стандартного лечения (270 мг/дл). На развитие и течение СН они не влияли. Согласно опубликованным данным, следует проводить строгий контроль уровня глюкозы в крови (уровень HbA_{1c} должен составлять 7%).

Дислипидемия

Повышение уровня ХС в крови является независимым фактором риска развития ССЗ. Дислипидемия связана с развитием СН. Повышение уровня ОХС не является четким показателем развития СН, но увеличение соотношения ОХС и ХС ЛПВП увеличивает риск развития СН. Для профилактики развития СН назначают лечение дислипидемии. Статины при ССЗ снижают заболеваемость СН и смертность согласно данным Scandinavian Simvastatin Survival Study. В исследовании The Heart Protection Study (HPS) продемонстрировано значительное снижение смертности и частоты развития ССЗ при назначении симвастатина пациентам с атеросклеротическим поражением сосудов и СД независимо от первоначального уровня ХС ЛПНП. Данные последних экспериментальных исследований демонстрируют кардиопротекторное действие статинов, которое не зависит от их липидснижающих свойств. Если эти данные подтвердятся в клинических исследованиях, то статины будут использоваться для профилактики развития СН у пациентов с бессимптомным нарушением функций ЛЖ (стадия В) вне зависимости от этиологии СН и первоначального уровня ХС ЛПНП.

Несмотря на доступность липидснижающих препаратов и диетических продуктов, у 32,5% жителей США уровень ХС ЛПНП составляет ≥ 130 мг/дл. Среди всех пациентов, которые соответствуют требованиям ATP III, только 50% получали необходимое лечение. Эти данные касаются также пациентов с высоким риском развития СН. В связи с этим возникает еще одна проблема. Половина пациентов, которым было назначено липидснижающее лечение, прекращают прием препаратов через 6 месяцев. Согласно последним изменениям руководства ATP III, следует уделять больше внимания

Lazarenko.qxd 08.07.2008 12:18 Page 19

интенсивности лечения и соблюдению правил лечения. Хотя в настоящий момент нет данных о влиянии статинов на течение СН, можно предположить, что более агрессивное назначение липидснижающих препаратов может предотвратить развитие СН.

Избыточный вес, ожирение и метаболический синдром

Ожирение – это состояние, связанное с повышенным риском развития ССЗ и смерти. Чрезмерная масса тела также является независимым фактором риска развития СН и усиливает действие других факторов риска – АГ, СД 2-го типа, дислипидемия. Процент американцев с избыточным весом и ожирением очень быстро вырос за последние 25 лет. Около 64% взрослого населения США (от 20 лет) страдает от избыточного веса и 30,5% – от ожирения. Данные Фремингемского исследования показали, что повышение индекса массы тела (ИМТ) на 1 единицу связано с увеличением риска развития СН у мужчин на 5% и у женщин на 7%. Снижение веса и повышение физической активности снижает влияние таких факторов риска, как АГ, дислипидемия и СД 2-го типа. Уменьшение веса достигается снижением калорийности пищи и повышением физической активности. Это влияет на факторы риска развития ССЗ, снижает резистентность к инсулину и предотвращает развитие СД 2-го типа. При рассмотрении полученных данных становится ясно, что ожирение является фактором риска развития СН и усиливает действие других факторов риска. Следует проводить измерения для поддержания нормальной массы тела (ИМТ < 25 кг/м^2).

Метаболический синдром – это сочетание таких клинических состояний, как дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, ожирение и АГ. Данное состояние повышает риск развития ССЗ. Поэтому разработка превентивных программ, направленых на более уязвимые слои населения, поможет снизить риск развития СН. В настоящее время неизвестно, могут ли препараты из инсулиновых сенсибилизаторов (метформин) снизить риск позднего развития СН (по крайней мере, один препарат из этой группы был устранен из продажи по причине увеличения риска развития СН).

Курение

Употребление табака – это единственная причина заболеваний и смерти в США, которая поддается коррекции. Приблизительно 440 тыс. американцев ежегодно умирают от заболеваний, вызванных курением. Риск возникновения СН у активных курильщиков значительно больше, чем у пациентов, которые недавно бросили курить или у некурящих. Согласно данным исследования CASS, курение повышает риск развития СН на 47%. Среди пациентов, которые прекратили курить (1 год воздержания), риск смерти от заболеваний коронарных сосудов на 50% меньше, чем среди пациентов, продолжающие курить. Согласно данным исследования SOLVD, среди пациентов, бросивших курить, уровень смертности на 30% ниже, чем среди тех, которые продолжают курить (эффект достигнут после двух лет отказа от курения). Выживаемость была такой же, как и у некурящих.

В анамнезе всех пациентов следует уточнить, курят они или нет, в случае положительного ответа необходимо ознакомить их с программами по отказу от курения, также назначить соответствующее лечение. Должны создаваться и внедряться программы по борьбе с табакокурением на государственном уровне.

Малоподвижный образ жизни

Малоподвижность является одним из важных факторов риска развития заболеваний коронарных сосудов и СН. Данные эпидемиологических исследований рабочей физической активности и активности во время отдыха продемонстрировали, что у физически активных пациентов частота случаев ССЗ, инсультов и СН значительно ниже. Физическая нагрузка в течение 30 минут 5 дней в неделю снижает риск развития ССЗ. Также при физической нагрузке снижается риск развития СД. Включение физической активности в повседневную жизнь требует больших усилий.

Мероприятия по профилактике и ведению больных с СН

Атеросклеротическое поражение коронарных сосудов

Заболеваемость СН снизится, если проводить эффективное лечение ССЗ и устранять факторы риска (таблица). Программы внутригоспитального лечения, направлены на повышение уровня лечения, продемонстрировали улучшение отдаленного исхода ССЗ и снижения уровня смертности. В своих рекомендациях АНА настаивает на проведении липидснижающей терапии уже на госпитальном этапе, а также на проведении мер по вторичной профилактике.

Последние клинические исследования определили наиболее эффективные методы лечения для предотвращения развития СН. ИАПФ и β-блокаторы должны назначаться всем пациентам с бессимптомным течением дисфункции ЛЖ, АГ, заболеваниями периферических сосудов, сосудов головного мозга и СД. Антитромбоцитарная терапия и статины назначаются всем пациентам с атеросклерозом и СД при отсутствии противопоказаний. Для лиц в стадии В в качестве антигипертензивных препаратов назначают иАПФ, β-блокаторы и тиазидные диуретики. Очень важно проводить контроль АД среди пациентов с СД. Почечная недостаточность является показанием для назначения иАПФ и, возможно, β-блокаторов, которые обладают кардиопротекторным и нефропротекторным действием. Блокада рецепторов альдостерона используется для предотвращения развития СН у пациентов, которые перенесли ИМ. Однако действие на предотвращение СН в стадии А не изучено. Также важными компонентами в борьбе с развитием СН являются изменение образа жизни, отказ от курения, регулярная физическая активность, поддержание идеальной массы тела. В связи с повышением заболеваемости и смертности от СН требуется проведение большего количества исследований для определения наиболее эффективного и недорогостоящего метода для определения бессимптомного нарушения функции ЛЖ.

Артериальная гипертензия

Высокое систолическое и пульсовое давление повышает риск развития СН (продолжительно и постепенно), в то время как влияние диастолического давления на риск

Lazarenko.qxd 08.07.2008 12:18 Page 20

представлено в виде U-образной кривой. Повышение риска развития СН при повышенном пульсовом давлении нельзя объяснить только повышенным систолическим или резко пониженным диастолическим давлением. АГ вызывает гипертрофию миоцитов (вторично при повышении постнагрузки), фиброз миокарда (повышение синтеза коллагена, снижение деградации), потерю сократительной ткани миокарда (при повышении частоты развития ИМ). Все эти процессы снижают функциональный резерв миоцитов. Лечение АГ приводит к снижению риска развития СН. Назначение диуретиков, иАПФ и β-блокаторов у пациентов с АГ используется для профилактики развития СН. Снижение АД также приводит к уменьшению гипертрофии ЛЖ, которая является независимым фактором риска развития СН.

Данные Фремингемского исследования продемонстрировали, что АГ в 2 раза повышает риск развития СН у мужчин и в 3 раза у женщин. ССЗ предшествуют развитию СН в 60% случаев. При проведении метаанализа 17 рандомизированных исследований среди 47 тыс. пациентов был подтвержден эффект лечения АГ в снижении риска развития СН.

АГ повышает риск развития структурных изменений в сердце и СН. Профилактика и адекватный контроль АГ дает возможность предотвратить развитие СН. Широко распространенным является мнение, что изменение образа жизни может предотвратить развитие АГ. АГ можно предотвратить увеличением физической нагрузки и соблюдением диеты, например Dietary Approaches to Stop Hypertension. Также данные исследования TROPHY показали, что лечение предгипертонического состояния может предотвратить развитие АГ. Следует уделять особое внимание выявлению пациентов с АГ и организации работы врачей для ее предотвращения.

Проблема АГ в США является одной из самых важных. Согласно данным последнего исследования NHANES (1999-2000), приблизительно у 29% жителей США (58,4 млн человек) имеется АГ, что указывает на повышение заболеваемости с 1988 по 1991 г. Наиболее высокий уровень АГ наблюдался у женщин, представителей черной расы и пациентов пожилого возраста. Более 30% пациентов с АГ не подозревали о своем заболевании, 50% – не получали лечения. У 69% лиц с АГ не проводился контроль. Самый низкий уровень контроля наблюдался среди женщин, людей пожилого возраста и мексиканцев. Недостаточный контроль уровня АД отмечался также при проведении Фремингемского исследования (60%). Около 75% пациентам с СД и АГ контроль АД не проводился при уровне 130/85 мм рт. ст. согласно рекомендациям Joint National Committee (JNC-7) по предотвращению, выявлению, оценке и лечению АГ.

Согласно данным трех исследований NHANES (1988-1991, 1991-1994, 1999-2000), повышение ИМТ связано с повышением заболеваемости АГ. Снижение веса должно быть одним из основных пунктов в рекомендациях по лечению АГ. Роль ожирения в развитии АГ и СН описана в соответствующем разделе. АГ является сопутствующим заболеванием при СД (поражает от 20-60% пациентов с СД). СД повышает риск ССЗ и смертности, в том числе СН. По данным больших клинических исследований, агрессивное лечение пациентов с АГ снижает риск развития ССЗ.

Таблица. Виды лечения для снижения риска развития СН

	Клиническое исследование	Количество пациентов	Критерии участия в исследовании	Заболеваемость СН	Относительное снижение риска, %
Рандомизированные контролируемые плацебо исследования					
ИАПФ	HOPE (рамиприл, 2,5 или 10 мг)	9 297	Заболевания сосудов (коронарных, периферических, сосудов головного мозга), СД, факторы риска, креатинин 2,4 мг/дл	Рамиприл и плацебо 9 и 11%	23
ИАПФ	EUROPA (периндоприл, 8 мг)	12 218	Стабильное заболевание коронарных сосудов	Периндоприл и плацебо 1 и 1,7%	39
ИАПФ	SAVE (каптоприл, 50 мг дважды в день)	2 231	После острого ИМ, фракция выброса ЛЖ 40%, бессимптомная СН	Каптоприл и плацебо 11 и 16%	37
Антитромбоцитарные препараты	CURE (клопидогрель, 300 мг, 75 мг)	12 562	Острый коронарный синдром без элевации сегмента ST на ЭКГ, без повышения уровня ферментов	Клопидогрель и плацебо 11 и 16%	18
Блокаторы рецепторов ангиотензина	RENAAL (лозартан, 50-100 мг)	1 513	СД 2-го типа, нефропатия	Лозартан и плацебо 11,9 и 16,7%	32
Блокаторы рецепторов ангиотензина	IDNT (ирбесартан, 300 мг)	1 715	Гипертония, СД 2-го типа, нефропатия	Ирбесартан и плацебо Неизвестно	23
Статины	4S (симвастатин, 20-40 мг)	4 444	Предыдущий ИМ, стенокардия, ХС 213-309 мг/дл, ТГ 221 мг/дл	Симвастатин и плацебо 8,3 и 10,3%	19
Рандомизированные активно контролируемые исследования					
β-блокаторы или иАПФ (со строгим контролем уровня АД)	UKPDS (каптоприл или атенолол, АД 150/85 мм рт. ст. и ниже)	1 148	СД 2-го типа, гипертония	Каптоприл или атенолол и другие препараты (АД 180/105 мм рт. ст.) 3,6 и 8,1%	56
Ретроспективные исследования					
β-блокаторы	SOLVD (субанализ исследования по профилактике)	2 107	Асимптоматическая дисфункция ЛЖ, фракция выброса 35%	Эналаприл + β-блокатор и эналаприл + препараты из группы β-блокаторов Неизвестно	36
β-блокаторы	SAVE (субанализ)	2 231	Фракция выброса 40% без явной СН, у постинфарктных пациентов	β-блокатор и препарат не из группы β-блокаторов 16,55 и 22,6%	32

Lazarenko.qxd 08.07.2008 12:18 Page 21

АГ включает в себя определенный диапазон значений, как указано в JNC-7. Проведение адекватного контроля АД достигается при раннем его выявлении, назначении оптимального лечения и изменении образа жизни, длительном наблюдении за пациентом.

Лечение АГ и достижение адекватного контроля АД является главной целью программы Healthy People 2010. За последние несколько лет согласно новым опубликованным руководствам врачи пытаются помочь пациентам изменить образ жизни, оценивают состояние больного (степень АГ), риск ССЗ и определяют оптимальное АД. Согласно последним данным о заболеваемости, лечении и контроле АД, стало ясно, что для достижения адекватного контроля АД потребуется обратить внимание на многие факторы: биологические, физиологические и особенности окружающей среды.

В некоторых исследованиях пытались охарактеризовать пациентов с неконтролируемой АГ и факторами, связанными с повышенным контролем. Данные показали, что большинство пациентов в возрасте от 65 лет с неконтролируемым АД страдали изолированной систолической АГ, ожирением. Эти данные имеют особенное значение, учитывая демографические показатели США, склонность лиц пожилого возраста к развитию изолированной систолической АГ и ожирения. На уровень контроля и осведомленность также влияют раса, пол и количество посещений доктора за последние 12 месяцев.

Пациенты пожилого возраста. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, особенно среди пациентов от 60 лет. Также в этой группе отмечается наиболее низкий контроль уровня АД. Изолированная систолическая АГ, связана с риском повышения заболеваемости и смертности, в том числе СН, развивается у лиц пожилого возраста, и ее довольно трудно контролировать. Успешное лечение этого заболевания снижает риск развития СН среди пациентов старческого возраста (от 80 лет).

Данные исследования PREMIER показали, что пожилые люди могут самостоятельно контролировать АД. При таких изменениях снижалось АД у пациентов младше и старше 50 лет, но более значительно – среди лиц более пожилого возраста. Такие пациенты обычно являются социально изолированными, социально необустроенными и страдают депрессией, поражением сосудов застойного характера. Сердечная реабилитация не связана со снижением риска.

Риск развития АГ у женщин. У женщин наблюдается повышенный риск развития АГ. Хотя согласно некоторым данным исследования NHANES уровень контроля АД выше среди женщин, чем среди мужчин, при проведении одного анализа данных NHANES (наблюдение проводилось в небольших группах) более высокий уровень контроля АД наблюдался среди мужчин. Уровень контроля АД выше среди женщин. Также у женщин чаще встречается СН с сохраненной функцией ЛЖ, которая развивается вследствие длительной и плохо контролируемой АГ. Поскольку женщины более склонны к развитию ожирения, более социально необустроены и чаще страдают депрессией, необходимо, чтобы стратегии лечения были направлены на снижение действия факторов риска с помощью модификации образа жизни. Согласно рекомендациям JNC-7, следует выявлять и проводить лечение АГ среди женщин.

Представители негроидной расы. Распространенность АГ, ССЗ, в том числе СН, в данной группе выше. Чернокожие женщины с особенно высокой распространенностью АГ входят в группу риска. Самый низкий уровень заболеваемости наблюдался среди мексиканцев (уровень осведомленности и контроля также самый низкий). Отдельную группу риска составляют чернокожие, индейцы, испанцы в связи с более высоким уровнем заболеваемости и наличием факторов риска: курение, малоподвижный образ жизни, чрезмерное употребление насыщенных жиров.

Отмечается разница в оценивании и лечении национальных меньшинств и бедных слоев населения. Это связано с расизмом, низким уровнем образования и доходом, безработицей и недостаточностью ресурсов на здравоохранение. Отсутствие должной культуры ограничивает проведение первичной, вторичной и третичной помощи. Даже при наличии стабильного дохода и страховки существует понятие расизма.

В опубликованном заключении Международного общества по АГ указано, что основным барьером в проведении адекватного контроля АД среди представителей черной расы являются биологические и социальные факторы. Рабочая группа заявляет о невозможности проведения лечения высокого АД до устранения препятствий. Если проводить лечение согласно руководствам, можно достичь такого же уровня АД, как и у белых американцев. Эти данные акцентируют внимание на проведении культурно и лингвистически компетентных программ для улучшения контроля АД.

Основные тезисы JNC-7

1. У пациентов в возрасте от 50 лет систолическое АД > 140 мм рт. ст. является фактором риска развития ССЗ больше, чем повышение диастолического АД.
2. Риск развития ССЗ удваивается при каждом увеличении АД на 20/10 мм рт. ст. У пациентов с нормальным АД в возрасте 55 лет риск развития гипертонии составляет 90%.
3. Пациенты, у которых уровень АД составляет 120/80-139/89 мм рт. ст. должны изменить образ жизни для предотвращения развития ССЗ.
4. Всем пациентам с неосложненным течением АГ следует назначать тиазидные диуретики, самостоятельно или в комбинации с другими препаратами. При высоком риске развития осложнений следует назначать другие антигипертензивные препараты (диуретики, иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, β-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов).
5. Пациентам с АГ назначают более двух препаратов для поддержания необходимого АД (140/90 или 130/80 мм рт. ст. для пациентов с СД или заболеваниями почек).
6. Если АД повышается на 20/10 мм рт. ст., следует назначить два антигипертензивных препарата, одним из которых должен быть тиазидный диуретик.
7. Лечение наиболее эффективно в случае, когда существует комплайенс между доктором и пациентом. Заинтересованность возникает тогда, когда пациент полностью доверяет своему лечащему врачу. В свою очередь сочувствие вызывает доверие и заинтересованность.

Ночное апноэ

Ночное апноэ является одним из важных факторов риска развития СН. В исследовании сна и сердечной деятельности при наличии обструктивного ночного апноэ риск развития СН увеличивался в 2,4 раза. Влияние данного фактора риска было больше, чем при АГ, инсульте, наличии ССЗ. Однако на сегодняшний день нет доказательных данных, что лечение обструктивного ночного апноэ может предотвратить развитие СН. Лечение дисфункции ЛЖ при механической вентиляции с положительным давлением улучшает структурные изменения в сердце у пациентов с ночным обструктивным апноэ.

Хронические заболевания почек

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы играет важную патофизиологическую роль в развитии и течении заболеваний почек и СН. Неудивительно, что почечная недостаточность и микроальбуминурия являются независимыми факторами риска развития СН. Предотвращение развития хронических заболеваний почек представляет собой еще одну стратегию предотвращения развития СН. Прием иАПФ снижает риск развития СН и отдаляет развитие почечной недостаточности. В исследовании HOPE назначение иАПФ позволило предотвратить развитие СН у пациентов с почечной недостаточностью (креатинин – 1,4-2,3 мг/дл). В двух последних рандомизированных контролируемых плацебо исследованиях с участием пациентов с СД и нефропатией продемонстрирована роль БРА в предотвращении развития СН. Хотя не отмечалось снижения смертности и при приеме БРА среди пациентов с СД и протеинурией. Карведилол – неселективный β-блокатор, блокирующий также β-рецепторы, – значительно снижал уровень протеинурии у пациентов с АГ и СД, в отличие от β_1-селективных β-блокаторов короткого действия.

Перспективные направления

Генетические исследования. Для предотвращения развития СН следует проводить генетические исследования. Значение отягощенного семейного анамнеза (дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия) пока неясно. Последние руководства рекомендуют собирать семейный анамнез всех пациентов с ССЗ и кардиомиопатиями. Согласно этим рекомендациям, все пациенты с отягощенным семейным анамнезом должны пройти неинвазивное оценивание функции ЛЖ (класс IIa, уровень доказательности С). В будущем стратификация риска на основании семейного анамнеза будет проводиться с использованием комбинации генетических и неинвазивных исследований. У большинства пациентов с СН отсутствуют редкие генетические мутации, обеспечивающие развитие СН. СН, которая возникла вследствие идиопатической дилатационной кардиомиопатии, является комплексным нарушением – это продукт геномики, протеомики и особенностей окружающей среды. Развитие этой сферы поможет расширить наше понятие о наследственности и генетической связи. Например, были ограничены данные о семейной корреляции СН, хотя большинство исследований продемонстрировало наличие генетических нарушений.

Следующими этапами в понимании роли генетических изменений будет анализ генома, генетических связей и обнаружение инициирующего гена. Источниками генов (для определения инициирующего гена) в дальнейших исследованиях будет проведение экспрессии генов на моделях животных и людей. Наиболее частые проблемы с ложноположительными и ложноотрицательными данными при проведении гено- и фенотипических исследований были задокументированы. Ранние попытки описать влияние однонуклеотидного полиморфизма оказались неудачными. Интерпретация однонуклеотидного полиморфизма была утруднена влиянием измененных генов и неполной пенетрацией.

Сложность фенотипа СН также связана с трудностями определения роли генетических изменений. Несмотря на то что СН это хорошо диагностируемый клинический синдром, она является результатом взаимосвязи разнообразных факторов: гипертония, ожирение, ИБС, изменение строения ЛЖ. Генетическая основа развития СН, которая возникла при систолической дисфункции ЛЖ, может отличаться от генетической основы развития СН, которая возникла вследствие диастолической дисфункции ЛЖ. Для определения основного генетического изменения потребуется большое количество данных высокого качества и проведение их комплексного анализа.

Исследователи изучали эндофенотипы для определения генетических механизмов развития СН. Исследование таких механизмов, как утолщение стенок ЛЖ, диаметра, массы, объема и сократимости имеет несколько преимуществ. Эндофенотипы лучше поддаются количественному определению и более генетически гомогенны. Была определена наследуемость фенотипов ЛЖ. В будущем для предотвращения будет проводиться существенное изменение образа жизни среди пациентов с высоким генетическим риском и назначаться превентивная терапия согласно определенным алгоритмам.

Понимание роли генетических компонентов в развитии СН также предоставляет цели для медикаментозного лечения. Знание генетических изменений может помочь созданию препаратов для нейтрализации действия и лечения некоторых факторов риска развития СН (стадия А) и для замедления процесса изменения ЛЖ (стадия В). Понимание фармакогенетических особенностей поможет выбрать оптимальные препараты и их дозы для повышения эффективности и уменьшения токсического воздействия. Этот однонуклеотидный полиморфизм увеличивает восприимчивость к СН или демонстрирует ответ на проводимую терапию при СН. Были описаны разнообразные фенотипы рецепторов АПФ и β-адренорецепторов, что объясняет, почему некоторые пациенты более восприимчивы к развитию СН.

Генетические исследования также вызывают этические и юридические препирательства. Пациенты, которым проводится генетическое исследование, должны быть уверены в конфиденциальности полученной информации. Общественность обеспокоена тем, что генетические исследования могут привести к генетической дискриминации на работе, в быту. Это может быть еще одним шагом вперед в запрете какой-либо генетической дискриминации.

Рекомендации для исследователей

1. Улучшить сбор эпидемиологических данных о распространенности, заболеваемости, госпитализации, смертности, факторах риска и предотвращении развития СН в США и во всем мире.
2. Определить уровень осведомленности населения и медицинских работников, а также соотношение уровня осведомленности и качества лечения.
3. Способствовать проведению исследований среди национальных меньшинств, женщин и лиц пожилого возраста.
4. Разрабатывать исследования по определению и лечению асимптоматической дисфункции ЛЖ (стадия В) и предотвращению ее развития.
5. Определить основную причину развития СН у пациентов с сохраненной функцией ЛЖ.
6. Разработать метод определения кардиоренального компонента в развитии СН и методы его предотвращения.
7. Способствовать разработке исследований по определению роли генетических факторов и факторов окружающей среды в развитии ССЗ, факторов риска развития СН, показателей прогрессирования СН.
8. Проводить фармакогенетические исследования с целью увеличения эффективности и уменьшения токсичности препаратов, которые используются для предотвращения развития СН.
9. Разрабатывать более эффективные схемы лечения с целью предотвращения развития СН и ССЗ.
10. Способствовать проведению исследования по определению соблюдения назначенного лечения для нейтрализации действия факторов риска.

Значимость осведомленности населения. Осведомленность о ССЗ, как и о факторах риска развития многих заболеваний, появилась в середине XX в. Например, в 1950 г. роль АГ в смерти президента США Франклина Рузвельта была неизвестна. Незнание взаимосвязи между факторами риска атеросклеротического поражения сосудов, заболеваний сосудов головного мозга и СН привело к развитию комплекса заболеваний, который включал в себя злокачественную гипертонию, стенокардию и застойную СН. Данный пример подчеркивает игнорирование проблемы заболеваний сердца врачами, учеными и населением. В настоящее время мы должны понимать важность осведомленности населения.

Осведомленность населения о заболеваниях сердца возросла. Большое внимание в современной жизни уделяется диетам и физической нагрузке. Несмотря на кажущуюся осведомленность о факторах риска, мир находится в центре эпидемии ожирения, СД, метаболического синдрома, АГ и атеросклероза. Фактически был сделан только небольшой шаг в осведомленности населения о гипертонии, проведении лечения и контроля. СН является проблемой № 1 во всем мире с широкой распространенностью, высоким уровнем заболеваемости и дороговизной (что еще раз подчеркивает необходимость осведомленности населения об этом заболевании). Несмотря на это, проводится очень мало мероприятий для улучшения данной ситуации.

Рекомендации по усовершенствованию обучения врачей и пациентов

1. Повысить профессиональную осведомленность о повышении заболеваемости ССЗ и СН на национальном уровне и во всем мире. Улучшить осведомленность населения о данных заболеваниях, факторах риска и лечении.
2. Улучшить осведомленность населения о СН, вызванной АГ, на национальном уровне и во всем мире, а также о преимуществах контроля уровня АД для предотвращения развития и прогрессирования СН.
3. Разработать программы информирования населения, медицинских работников, чиновников и систему контроля данных программ.
4. Повысить осведомленность населения о генетических исследованиях.

Европейские исследователи изучают осведомленность о СН. Исследование SHAPE направлено на улучшение оказания помощи при развитии СН путем повышения осведомленности о данном заболевании в Европе в 2 этапа.

Данный подход поможет оценить осведомленность о СН в 9 европейских странах и поможет использовать полученные данные для создания программы для повышения осведомленности населения и улучшения оказания помощи. Главная задача исследования – ознакомить общественность с последними данными клинических исследований для снижения уровня заболеваемости и смертности.

Пациенты, у которых есть факторы риска развития СН (стадия А), имеются структурные изменения сердца без симптомов (стадия В), клинический синдром (стадия С и D), могут не получить необходимое лечение. Повышение осведомленности населения упростит постановку диагноза, госпитализацию, понимание рекомендаций и поможет обратить внимание на факторы риска развития СН. Такое же исследование должно быть проведено в США.

Заключение

На национальном и международном уровне следует активно внедрять политику контроля над факторами риска развития СН, поддерживать научные исследования для определения новых факторов риска, особенно генетических, и разработки новых методов лечения. В данном научном отчете были предложены следующие задачи:

1. Рабочая группа обращает внимание на то, что СН – это следствие действия многих факторов риска и течения ССЗ.
2. Многие из этих заболеваний можно предотвратить путем существенного изменения образа жизни и назначения медикаментозной терапии.
3. Становится ясным, что прогресс в профилактике СН может быть достигнут только при повышении осведомленности населения о СН и сопутствующих заболеваниях.

Полный текст документа читайте на сайте http://www.americanheart.org

Nifedipin.qxd 08.07.2008 12:18 Page 24

J. Minami, A. Numabe, N. Andoh et al.[1]

Сравнение нифедипина CR и нифедипина ретард у пациентов с артериальной гипертензией

Еще совсем недавно велись дискуссии относительно связи между приемом дигидропиридиновых антагонистов кальция короткого действия и риском развития острого инфаркта миокарда [1, 2]. Препараты этой группы вызывают повышение активности симпатической нервной системы и рефлекторную тахикардию [3]. Повышение тонуса симпатической нервной системы может быть одним из факторов риска коронарных событий у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), не связанных с артериальным давлением (АД) [4, 5]. Кроме того, клиническая эффективность при приеме антагонистов кальция с коротким периодом действия ограничивается такими побочными эффектами, как головная боль, гиперемия лица, головокружением и сердцебиением. Считается, что подобные побочные эффекты возникают в результате быстрой вазодилатации и рефлекторной активации симпатической нервной системы [6]. Определенный успех в сокращении частоты возникновения неблагоприятных событий был достигнут при назначении форм с медленным высвобождением, таких как нифедипин ретард, однако в сравнении с дигидропиридинами длительного действия (амлодипин) она оставалась достаточно высокой [7].

Нифедипин с контролируемым высвобождением (CR) – форма препарата длительного действия для одноразового приема. Данная форма имеет систему доставки на основе полимерной матрицы, включает в себя наружную оболочку с медленным высвобождением и ядро с быстрым высвобождением [8]. Показатель растворимости различен для этих составляющих. Внешний слой растворяется медленнее, чем внутренний. Это позволяет поддерживать относительно устойчивую концентрацию нифедипина в плазме крови на протяжении 24 часов. Таким образом, предполагается, что нифедипин CR меньше влияет на активацию симпатической нервной системы, чем нифедипин ретард.

В данном исследовании сравнивались эффекты при приеме одноразовой дозы нифедипина CR и двукратной нифедипина ретард у пациентов с АГ. Основными показателями, по которым проводилось сравнение, были: уровень АД на протяжении 24 часов, частота сердечных сокращений (ЧСС) и функция автономной нервной системы. Функция автономной нервной системы определялась неинвазивным методом (спектральный анализ вариабельности сердечного ритма).

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 27 амбулаторных пациентов с эссенциальной АГ (12 женщин и 15 мужчин) 39-69 лет (средний возраст составил 53,0 ± 1,5 года). Письменное согласие было получено от всех больных после детального ознакомления с протоколом исследования. Протокол был одобрен комитетом по этике. Пациентов отбирали по уровню АД: при систолическом (САД) > 150 или диастолическом (ДАД) > 90 мм рт. ст. или том и другом вместе после трех измерений при амбулаторном приеме. Другие причины АГ были исключены после тщательного сбора анамнеза и обследования (данные физикального осмотра, анализ мочи, биохимический анализ крови, при необходимости – изучение функции эндокринных органов и радиологическое исследование). У всех пациентов согласно показателю клиренса эндогенного креатинина функция почек была в норме. По критериям Всемирной организации здравоохранения стадий АГ, у 4 больных имела место I стадия и у 23 – II. До исследования 17 пациентам назначали антигипертензивную терапию, главным образом препараты из группы антагонистов кальция или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), в то время как у 10 участников эссенциальную АГ диагностировали впервые, и лекарственную терапию они не получали.

На протяжении первых 4 недель исследования пациенты не получали медикаментозное лечение. По его завершению больные случайным образом были распределены на две группы. Пациентам первой группы назначали нифедипин CR по 20 мг ежедневно перорально 1 раз в день в период между 07.00 и 09.00 после завтрака в течение 4 недель; если уровень АД на протяжении этого времени оставался высоким, дозу увеличивали до 40 мг. Второй группе назначали нифедипин ретард по 10 мг перорально 2 раза в день, первый прием между 07.00 и 09.00, второй – между 18.00 и 20.00 после приема пищи также в течение 4 недель; в последующий период соответственно дозу увеличивали до 20 мг при плохом контроле АД. Наблюдение за больными проводилось в течение 12 недель. Пациенты проходили контрольное амбулаторное обследование каждые 4 недели на протяжении всего периода исследования. При каждом посещении у больного дважды измеряли уровень САД или ДАД в положении сидя с помощью ртутного тонометра.

[1] Department of Hypertension and Cardiorenal Medicine, Dokkyo University School of Medicine, Mibu, Tochigi, Japan.

Nifedipin.qxd 08.07.2008 12:18 Page 25

По окончанию периода без медикаментозного лечения и периода с медикаментозной терапией проводились суточное мониторирование АД и электрокардиограмма (ЭКГ). Мониторинг выполняли с помощью портативного аппарата каждые 30 минут. Пациенты носили устройство 26 часов. Параметры, которые определялись в первые 2 часа от начала регистрации, так как пациенты еще находились в поликлинике, в последующем анализе не учитывались. Таким образом, мониторинг проводился на протяжении обычного рабочего дня. Дневное и ночное АД были взяты как средние показатели в период с 07.00 до 21.59 и с 22.00 до 06.59 соответственно. Такая же методика использовалась во всех протоколах, для того чтобы избежать разногласий при снятии показателей АД различными регистраторами. В данном исследовании ЧСС и САД (частота-давление; ЧСС x САД x 10^{-2}) определяли по показателям суточного мониторинга. Показатель ЧСС-давление наиболее сильно связан с потреблением кислорода миокардом [14].

С помощью портативного аппарата, измерявшего суточное АД, также проводили контроль интервалов R-R на ЭКГ. Показатели ЭКГ снимались с точки V5. Все интервалы R-R были зарегистрированы в диапазоне 7,8 мс на протяжении всего 24-часового периода. Спектральная вариабельность интервала R-R вычислялась 5-минутными блоками в течение суток. Диапазон с частотой 0,05-0,15 Гц определялся как низкочастотная (НЧ) компонента и является показателем активности симпатической и парасимпатической нервной системы [15]. Диапазон частоты 0,15-0,40 Гц определялся как высокочастотная (ВЧ) компонента, отражавшая исключительно активность парасимпатической нервной системы [16]. Вычислялось также соотношение показателей НЧ и ВЧ.

Для статистического анализа использовался точный критерий Фишера и t-тест Стьюдента для параметрических и непараметрических показателей с вычислением ошибки среднего $p < 0,05$. Для сравнения силы различных влияний определялись логорифмы ln (НЧ, ВЧ и соотношение НЧ и ВЧ) [17].

Результаты исследования и их обсуждение

Из 27 пациентов 13 был назначен нифедипин CR и 14 – нифедипин ретард. У двух пациентов вследствие возникновения побочных явлений прием препаратов отменили, и они были исключены из исследования. Один из них испытывал головокружение и чувство дискомфорта в грудной клетке при назначении нифедипина CR, у другого отмечалась отечность в области лица при приеме нифедипина ретард. Основные индивидуальные характеристики 25 пациентов, полученные при первичном обследовании, представлены в таблице 1. Существенных различий в этих показателях в группах

Таблица 1. Основные данные пациентов, полученные при осмотре и обследовании

Данные	Нифедипин CR	Нифедипин ретард	p
Возраст, годы	55,4 ± 2,6	51,3 ± 2,0	Различий не обнаружено
Пол	6 : 6	8 : 5	Различий не обнаружено
Рост, см	160,1 ± 2,1	162,8 ± 2,3	Различий не обнаружено
Масса тела, кг	65,0 ± 3,1	67,7 ± 3,6	Различий не обнаружено
Индекс массы тела, кг/м^2	25,3 ± 0,9	25,4 ± 0,9	Различий не обнаружено

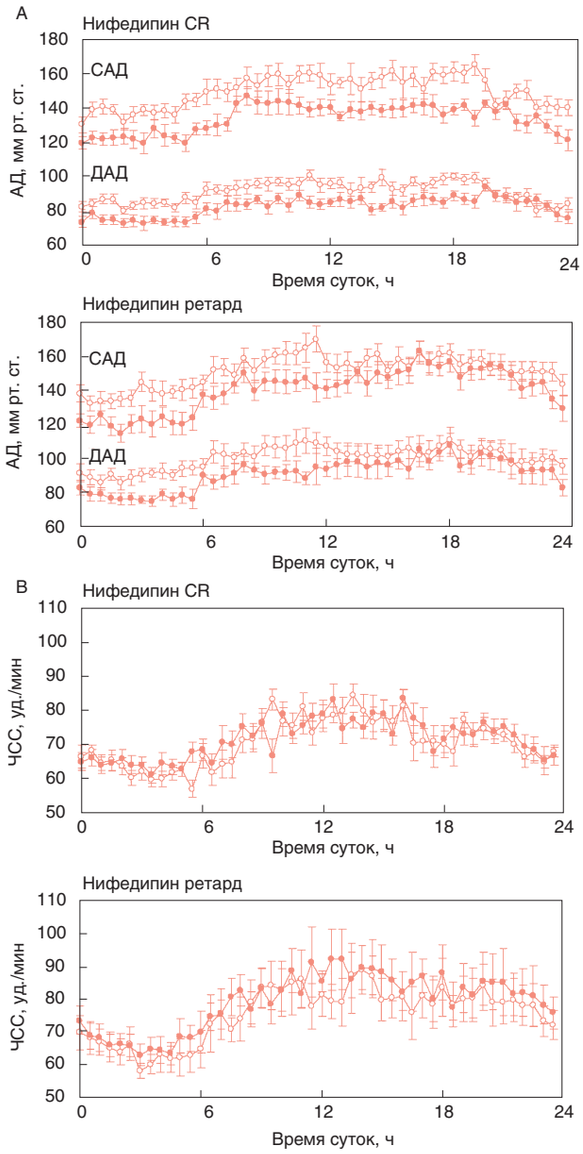


Рис. 1. Диаграмма с динамикой АД (А) и ЧСС (В) в конце периода без медикаментозного лечения и после назначения нифедипина CR и нифедипина ретард

Примечания: ○ – без медикаментозной терапии; ● – после назначения медикаментозной терапии.

нифедипина ретард и нифедипина CR обнаружено не было.

В группе нифедипина CR офисное АД в период безмедикаментозного лечения в среднем составляло 159,0 ± 2,8/98,2 ± 1,3 мм рт. ст. с последующим существенным снижением в конце исследования на фоне медикаментозной терапии 131,0 ± 3,4/81,8 ± 2,7 мм рт. ст. (-17,4% [95% доверительный интервал (ДИ) -22,3; -12,4; $p < 0,01$]/-16,4% [95% ДИ -22,4; -10,5; $p < 0,01$]). В группе нифедипина ретард офисное АД в начале исследования составляло 155,4 ± 2,8/100,0 ± 2,6 мм рт. ст., также с последующим существенным снижением к концу исследования 136,5 ± 2,5/88,5 ± 2,3 мм рт. ст. (-12,0% [95% ДИ -15,0; -9,0; $p < 0,01$]/-11,3% [95% ДИ -14,2; -8,5; $p < 0,01$]). Существенных различий по показателям АД между двумя группами не обнаружено как в начале, так и в конце исследования. Средняя доза нифедипина CR

Nifedipin.qxd 08.07.2008 12:18 Page 26

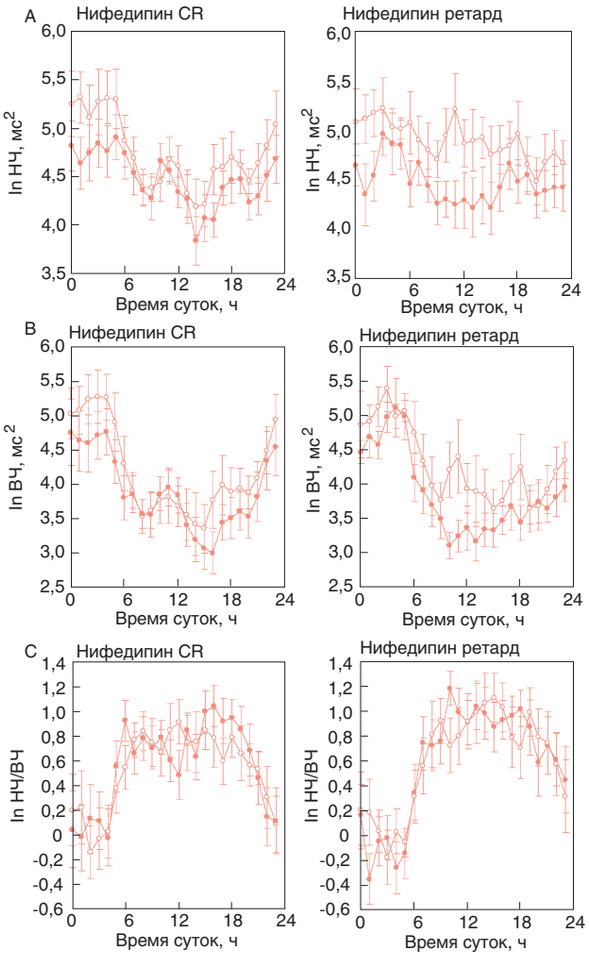


Рис. 2. Диаграмма с динамикой НЧ- (А) и ВЧ- (В) компоненты и соотношения НЧ и ВЧ (С) в конце периода без медикаментозного лечения и после назначения нифедипина CR и нифедипина ретард

Примечания: ○ – без медикаментозной терапии;
● – после назначения медикаментозной терапии.

и нифедипина ретард составила 30,0 ± 3,0 и 30,8 ± 2,9 мг/сут соответственно по окончанию исследования (p не определялось).

На рисунке 1 представлена диаграмма изменений АД и ЧСС в двух группах в течение суток, полученная при анализе периода, когда пациенты не получали препараты. В таблице 2 представлены средние показатели АД, ЧСС и соотношения частота-давление на протяжении суток, а также в дневное и ночное время. Как нифедипин CR, так и нифедипин ретард показывают значительное снижение САД и ДАД как в дневное, так и в ночное время. Снижение суточного САД и ДАД при применении нифедипина CR было в среднем на -15,9 ± 3,2 (95% ДИ -22,0; -9,7)/-8,7 ± 1,4 (95% ДИ -11,4; -6,1) мм рт. ст. соответственно. При назначении нифедипина ретард эти показатели были следующими: -11,1 ± 2,8 (95% ДИ -16,7; -5,5)/-9,4 ± 1,7 (95% ДИ -12,8; -6,0) мм рт. ст. Существенных различий между двумя группами по показателям АД до назначения препаратов и в конце исследования не отмечалось.

Существенных различий в показателях АД между этими двумя группами в конце периода безмедикаментозного лечения или в конце исследования не обнаружено. Относительно ЧСС нифедипин CR существенно не влиял на этот показатель независимо от времени суток. Тогда как нифедипин ретард значительно увеличил средний суточный показатель ЧСС (+3,9 ± 2,1 уд./мин [95% ДИ -0,3; 8,1; $p < 0,05$]) и в дневное время (+4,3 ± 1,9 уд./мин [95% ДИ 0,5-8,1; $p < 0,05$]), в ночное существенных изменений по данному показателю выявлено не было. Нифедипин CR значительно снижал среднесуточное ($p < 0,01$) и дневное соотношение ЧСС-давление ($p < 0,01$), в то время как нифедипин ретард не влиял на этот показатель независимо от времени суток.

На рисунке 2 показана суточная динамика НЧ- и ВЧ-компоненты, а также соотношения между ними на момент, когда препараты не назначали, и после их назначения в обеих группах. В таблице 3 представлены средние суточные, дневные и ночные данные по этим показателям в обеих группах. Нифедипин ретард значительно снижал показатели ВЧ-компоненты за сутки ($p < 0,05$) и в дневное время ($p < 0,05$), тогда как нифедипин CR значительно не влиял на них в течение суток. Оба препарата не влияли на соотношение НЧ- и ВЧ-компоненты на протяжении суток.

Таким образом, в данном исследовании продемонстрировано, что при ежедневном назначении нифедипина CR на протяжении 12 недель отмечается снижение суточного АД, также как и при двукратном применении нифедипина ретард у пациентов с умеренной эссенциальной АГ. Однако эффекты от различных форм нифедипина имели некоторое отличие по своему влиянию на показатели гемодинамики. Нифедипин ретард значительно снижал суточные и дневные средние показатели НЧ- и ВЧ-компоненты и значительно увеличивал суточную и дневную ЧСС, в то время как нифедипин CR оказывал влияние только на ночные показатели НЧ-компоненты и не изменял в течение суток ЧСС и ВЧ-компоненту. Также нифедипин CR снижал суточные и дневные средние показатели отношения ЧСС-давление, в то время как нифедипин ретард значительно не влиял на протяжении суток на этот показатель. Таким образом, можно предположить, что нифедипин ретард снижал влияние парасимпатической нервной системы, тогда как нифедипин CR не воздействовал на автономную нервную регуляцию. Рефлекторная тахикардия наблюдалась у пациентов группы нифедипина ретард, тогда как у лиц группы нифедипина CR она не отмечалась. Также по результатам исследования можно сделать вывод, что нифедипин CR, но не нифедипин ретард, значительно уменьшал потребление кислорода миокардом.

В данном исследовании влияние автономной нервной системы было оценено по спектральному анализу вариабельности ЧСС. Эта методика широко применяется для оценки влияния автономной нервной системы при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [25]. Было показано, что при амбулаторном обследовании это исследование имеет прогностическое значение с учетом традиционных сердечно-сосудистых факторов риска. Например, Tsuji et al. [26, 27] обнаружили у пациентов, участвовавших в Фремингемском исследовании, что снижение показателей вариабельности ЧСС, включая НЧ- и ВЧ-компоненту, значительно связаны с началом кардиоваскулярного события.

Nifedipin.qxd 08.07.2008 12:18 Page 27

Таблица 2. Показатели АД и ЧСС в конце периода без медикаментозного лечения и после назначения нифедипина CR и нифедипина ретард

Показатели	Без медикаментозной терапии	Период с приемом нифедипина CR	Различия, 95% ДИ	Без медикаментозной терапии	Период с приемом нифедипина ретард	Различия, 95% ДИ
Среднесуточные						
САД, мм рт. ст.	149,3 ± 3,0	133,4 ± 2,6***	-22,0, -9,7	150,8 ± 3,7	139,7 ± 4,0***	-16,7, -5,5
ДАД, мм рт. ст.	90,6 ± 1,5	81,8 ± 1,6***	-11,4, -6,1	95,6 ± 3,1	86,2 ± 2,4***	-12,8, -6,0
ЧСС, уд./мин	70,6 ± 1,3	71,4 ± 1,6	-2,5, 4,2	70,5 ± 1,8	74,4 ± 2,4*	-0,3, 8,1
Соотношение частота-давление, мм рт. ст. x уд./мин x 10^{-2}	106,0 ± 2,8	95,9 ± 3,0***	-15,4, -4,8	106,8 ± 3,5	104,6 ± 4,2	-8,2, 3,8
Средние дневные (07.00-21.59 ч)						
САД, мм рт. ст.	155,1 ± 3,6	139,0 ± 2,6***	-22,6, -9,7	156,7 ± 3,9	147,9 ± 4,2***	-14,3, -3,3
ДАД, мм рт. ст.	94,3 ± 1,7	85,2 ± 1,7***	-12,1, -6,1	99,3 ± 3,5	91,3 ± 2,9***	-11,7, -4,3
ЧСС, уд./мин	74,8 ± 1,7	75,1 ± 1,7	-3,5, 4,2	74,5 ± 2,2	78,8 ± 2,6**	0,5, 8,1
Соотношение частота-давление, мм рт. ст. x уд./мин x 10^{-2}	116,3 ± 3,6	104,5 ± 2,7**	-18,2, -5,5	116,7 ± 4,3	116,7 ± 5,3	-6,2, 6,1
Средние ночные (22.00-06.59 ч)						
САД, мм рт. ст.	139,6 ± 2,5	124,1 ± 3,4***	-23,0, -7,8	140,9 ± 3,9	126,1 ± 4,8***	-22,3, -7,2
ДАД, мм рт. ст.	84,2 ± 1,5	76,1 ± 1,8***	-11,2, -5,0	89,3 ± 2,7	77,6 ± 2,2***	-15,4, -8,0
ЧСС, уд./мин	63,6 ± 1,3	65,2 ± 2,1	-2,4, 5,7	63,9 ± 1,7	67,1 ± 2,2	-2,2, 8,6
Соотношение частота-давление, мм рт. ст. x уд./мин x 10^{-2}	88,6 ± 1,9	81,5 ± 4,2*	-14,5, 0,3	90,2 ± 2,9	84,4 ± 3,3	-12,6, 1,0

Примечания: * – $p < 0,1$; ** – $p < 0,05$; *** – $p < 0,01$ в сравнении с периодом без медикаментозной терапии.

Таблица 3. Показатели вариабельности ЧСС в конце периода без медикаментозного лечения и после назначения нифедипина CR и нифедипина ретард

Показатели	Без медикаментозной терапии	Период с приемом нифедипина CR	Различия, 95% ДИ	Без медикаментозной терапии	Период с приемом нифедипина ретард	Различия, 95% ДИ
Среднесуточные						
ln НЧ, $мс^2$	4,74 ± 0,19	4,48 ± 0,16	-0,54, 0,02	4,90 ± 0,21	4,47 ± 0,17**	-0,67, -0,19
ln ВЧ, $мс^2$	4,21 ± 0,27	3,91 ± 0,26	-0,65, 0,06	4,30 ± 0,28	3,88 ± 0,16*	-0,77, -0,06
ln НЧ/ВЧ	0,54 ± 0,14	0,57 ± 0,15	-0,10, 0,16	0,61 ± 0,16	0,59 ± 0,14	-0,26, 0,24
Средние дневные (07.00-2 21.59 ч)						
ln НЧ, $мс^2$	4,50 ± 0,17	4,32 ± 0,13	-0,46, 0,10	4,83 ± 0,23	4,39 ± 0,18*	-0,69, -0,20
ln ВЧ, $мс^2$	3,75 ± 0,27	3,55 ± 0,21	-0,57, 0,17	3,96 ± 0,33	3,50 ± 0,20*	-0,88, -0,05
ln НЧ/ВЧ	0,75 ± 0,14	0,77 ± 0,12	-0,12, 0,16	0,87 ± 0,20	0,89 ± 0,16	-0,25, 0,30
Средние ночные (22:00-06.59 ч)						
ln НЧ, $мс^2$	5,14 ± 0,26	4,74 ± 0,22*	-0,76, -0,05	5,02 ± 0,20	4,61 ± 0,18*	-0,73, -0,09
ln ВЧ, $мс^2$	4,96 ± 0,31	4,51 ± 0,35	-0,88, -0,02	4,86 ± 0,24	4,53 ± 0,16	-0,66, 0,00
ln НЧ/ВЧ	0,19 ± 0,19	0,23 ± 0,21	-0,16, 0,25	0,16 ± 0,16	0,09 ± 0,16	-0,34, 0,19

Примечания: * – $p < 0,1$; ** – $p < 0,05$; *** – $p < 0,01$ в сравнении с периодом без медикаментозной терапии.

В данном исследовании нифедипин ретард значительно уменьшал средние суточные и дневные показатели НЧ- и ВЧ-компоненты, в то время как нифедипин CR влиял только на ночные показатели НЧ-компоненты и не влиял на показатели ВЧ-компоненты. Согласно этим результатам, можно предположить, что нифедипин CR оказывает меньшее влияние на функционирование автономной нервной системы.

Нифедипин ретард значительно снижал средние суточные и дневные показатели ВЧ-компоненты, что свидетельствует о его влиянии на парасимпатическую нервную систему, тогда как нифедипин CR не оказывал влияния на этот показатель на протяжении суток. Результаты этого трайла согласуются с результатами предыдущих исследований. В одном из них изучалось и сравнивалось влияние нифедипина ретард и амлодипина на функционирование автономной нервной системы на протяжении 4 недель у пациентов с АГ [12]. В этом исследовании отмечалось существенное ($p < 0,01$) снижение показателей ВЧ-компоненты при назначении нифедипина ретард. Теоретически это влияние можно объяснить тем, что нифедипин ретард может непосредственно влиять на парасимпатическую нервную систему. Например, Izumi et al. [28] сообщили, что нифедипин ингибировал парасимпатическую вазодилатацию при анестезии нижней губы у кошек.

В данном исследовании ни нифедипин CR, ни нифедипин ретард не менял соотношение НЧ- и ВЧ-компоненты в дневное или ночное время. Это подтверждается и в исследовании Sato et al. [29], в котором обнаружено, что ВЧ-компонента была ниже на протяжении дневного времени при терапии нифедипином ретард, в то время как соотношение НЧ и ВЧ на протяжении суток было неизменным. Хотя это соотношение и показывает вагосимпатический баланс, его интерпретация может вызывать некоторые затруднения [30]. Поэтому существует необходимость в дальнейшем изучении влияния различных форм нифедипина на функционирование автономной нервной системы.

Выводы

Дигидропиридиновые антагонисты кальция являются эффективными в монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами в снижении АД [32]. Они особенно эффективны при изолированной систолической гипертензии. Согласно

Nifedipin.qxd 08.07.2008 12:44 Page 28

результатам трайла SYST-EUR [33], снижение случаев инсульта отмечалось приблизительно на 40%, а общей кардиоваскулярной заболеваемости и смертности – на 30% при изолированной систолической АГ на фоне приема дигидропиридинового антагониста кальция нитрендипина в сравнении с плацебо.

В исследовании HOT [34] было продемонстрировано стабильное и эффективное значительное снижение АД < 140/90 мм рт. ст. с последующим назначением фелодипина в качестве базовой терапии. В исследовании ALLHAT [35] при приеме амлодипина АД снизилось приблизительно на 3-4 мм рт. ст. и на 1-2 мм рт. ст. больше чем при приеме лизиноприла и хлорталидона соответственно. Таким образом, эти результаты применимы и для нифедипина CR, так как этот препарат обладает длительным периодом действия.

В заключение необходимо отметить, что нифедипин CR, как и нифедипин ретард в значительной степени снижает АД при умеренной АГ. В то же время нифедипин CR, в отличие от последнего, не оказывает существенного влияния на функционирование автономной нервной системы и не вызывает рефлекторной тахикардии и других неблагоприятных эффектов.

Литература

1. 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. 620-5.
2. 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. 1326-31.
3. Ruzicka M., Leenen F.H. Relevance of 24 h blood pressure profile and sympathetic activity for outcome on short- versus long-acting 1,4-dihydropyridines // Am J Hypertens – 1996. – Vol. 9. – P. 86-94.
4. Cohn J.N. Sympathetic nervous system activity and the heart // Am J Hypertens. – 1989. – Vol. 2. – P. 353S-356S.
5. Julius S. Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension // Hypertension. – 1993. – Vol. 6. – P. 886-93.
6. Minami J., Kawano Y., Makino Y., Matsuoka H., Takishita S. Effects of cilnidipine, a novel dihydropyridine calcium antagonist, on autonomic function, ambulatory blood pressure and heart rate in patients with essential hypertension // Br J Clin Pharmacol. – 2000. – Vol. 50. – P. 615-20.
7. Bremner A.D., Fell P.J., Hosie J. et al. Early side-effects of antihypertensive therapy: comparison of amlodipine and nifedipine retard // J Hum Hypertens. – 1993. – Vol. 7. – P. 79-81.
8. Shimoyama M., Ochi H., Takeda S. et al. Effect of controlled-release nifedipine on left ventricular hypertrophy in Japanese patients with hypertension: an open-label, uncontrolled study // Cuur Ther Res Clin Exp. – 2001. – Vol. 62. – P. 773-82.
9. Tochikubo O., Ikeda A., Miyajima E. et al. Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multibiomedical recorder // Hypertension. – 1996. – Vol. 27. – P. 1318-24.
10. Minami J., Yoshii M., Todoroki M. et al. Effects of alcohol restriction on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability in Japanese men // Am J Hypertens. – 2002. – Vol. 15. – P. 125-9.
11. Minami J., Ishimitsu T., Matsuoka H. Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers // Hypertension. – 1999. – Vol. 33. – P. 586-90.
12. Minami J., Ishimitsu T., Kawano Y., Matsuoka H. Effects of amlodipine and nifedipine retard on autonomic nerve activity in hypertensive patients // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 1998. – Vol. 25. – P. 572-6.
13. Minami J., Kawano Y., Ishimitsu T., Takishita S. Blunted parasympathetic modulation in salt-sensitive patients with essential hypertension. Evaluation by power-spectral analysis of heart-rate variability // J Hypertens. – 1997. – Vol. 15. – P. 727-35.
14. Gobel F.L., Norstrom L.A., Nelson R.R., Jorgensen C.R., Wang Y. The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris // Circulation. – 1978. – Vol. 57. – P. 549-56.
15. Pomeranz B., Macaulay R.J.B., Caudill M.A. et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis // Am J Physiol. – 1985. – Vol. 248. – P. H151-H153.
16. Berntson G.G., Cacioppo J.T., Quigley K.S. Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms and psychophysiological implications // Psychophysiology. – 1993. – Vol. 30. – P. 183-96.
17. Akselrod S., Gordon D., Madwed J.B. et al. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis // Am J Physiol. – 1985. – Vol. 249. – P. H867-H875.
18. Murdoch D., Brogden R.N. Sustained release nifedipine formulations. An appraisal of their current uses and prospective roles in the treatment of hypertension, ischaemic heart disease and peripheral vascular disorders // Drugs. – 1991. – Vol. 41. – P. 737-79.
19. Nakamichi N., Yanagida T., Hikima Y. et al. Phase I study of nifedipine sustained-release formulation (BAY a 1040-OD tablets): multiple administration study // Jpn Pharmacol Ther. – 1995. – 23 (Suppl.). – P. S257-S269 (in Japanese).
20. Gibson R.S., Boden W.E. Calcium channel antagonists: friend or foe in postinfarction patients? // Am J Hypertens. – 1996. – Vol. 9. – P. 172S-176S.
21. Messerli F.H. What if anything is controversial about calcium antagonists? // Am J Hypertens 1996. – Vol. 9. – P. 177S-181S.
22. Kloner R.A. The issue of the cardiovascular safety of dihydropyridines. Am J Hypertens. – 1996. – Vol. 9. – P. 182S-186S.
23. Schobel H.P., Langenfeld M., Gatzka C. et al. Treatment and posttreatment effects of alpha- versus beta-receptor blockers on left ventricular structure and function in essential hypertension // Am Heart J 1996. – Vol. 132. – P. 1004-9.
24. Julius S. The evidence for a pathophysiologic significance of the sympathetic overactivity in hypertension // Clin Exp Hypertens.– 1996. – Vol. 18. – P. 305-21.
25. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043-65.
26. Tsuji H., Venditti F.J. Jr., Manders E.S. et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study // Circulation. – 1994. – Vol. 90. – P. 878-83.
27. Tsuji H., Larson M.G., Venditti F.J. Jr. et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 2850-5.
28. Izumi H., Nakamura I. Nifedipine-induced inhibition of parasympathetic-mediated vasodilation in the orofacial areas of the cat // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2000. – Vol. 279. – P. R332-R339.
29. Sato H., Arai H., Fukuda E. et al. Effects of nifedipine retard on heart rate and autonomic balance in patients with ischemic heart disease // Int J Clin Pharmacol Res. – 2001. – Vol. 21. – P. 65-71.
30. Eckberg D.L. Sympathovagal balance: a critical appraisal // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 3224-32.
31. Hamada T., Watanabe M., Kaneda T. et al. Evaluation of changes in sympathetic nerve activity and heart rate in essential hypertensive patients induced by amlodipine and nifedipine // J Hypertens. – 1998. – Vol. 16. – P. 111-18.
32. Weir M.R., Izzo J.L. Calcium antagonists. In Hypertension Primer, 3rd edn, eds Izzo J.L., Black H.R. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. – P. 433-7.
33. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 757-64.
34. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 1755-62.
35. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in highrisk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2981-97.

***

Krivopustov.qxd 08.07.2008 12:19 Page 29

А.П. Волосовец, С.П. Кривопустов, Т.С. Мороз,
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Нарушения процессов микроциркуляции: актуальность в педиатрии и перспективы лечения

Система кровообращения – сложно организованная многоуровневая система. При функциональном единстве, согласованности и взаимообусловленности отделов системы выделяют три уровня осуществляемых ею процессов:

• системную гемодинамику – обеспечивает процессы циркуляции крови в организме;

• органное кровообращение – обеспечивает кровоснабжение органов и тканей в зависимости от их функциональной потребности;

• микрогемодинамику (микроциркуляция) – обеспечивает транскапиллярный обмен, то есть поддержание постоянства внутренней среды организма (гомеостаз).

Непосредственно контактируя с клетками и тканями, сосуды микроциркуляторного русла выполняют обменную, регуляторную, дренирующую, теплообменную, сигнальную и многие другие функции. Известно, что функциональное состояние микроциркуляторного русла напрямую зависит от постоянства внутренней среды организма, работы внутренних органов, эндокринных желез, сердца, сосудов и отражает общее состояние здоровья в целом.

В последнее время как в Украине, так и во всем мире отмечается рост числа заболеваний, в основе которых лежит нарушение микроциркуляции. Так, уровень заболеваемости со стороны кардиоваскулярной системы в 2006 г. достиг показателя 23 913 210 человек, то есть каждый второй украинец имеет проблемы со стороны сердечно-сосудистой системы. Количество инфарктов миокарда (ИМ) возросло до 46-49 тыс. случаев в год.

Заболеваемость в Украине мозговыми инсультами в 2007 г. составила более 8131,7 случаев. За 7 лет этот показатель увеличился в 1,5 раза. Достаточно острой остается проблема сахарного диабета. Ежегодно число заболевших сахарным диабетом увеличивается на 5-7%, при этом риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений возрастает в 2-4 раза. В свою очередь это отражается на повышении показателей инвалидизации и смертности вследствие данных заболеваний.

Анализируя данные литературы (Ю.М. Белозеров, 1998; С.К. Евтушенко, 2003; Л.В. Царегородцева, 2004; А.П. Волосовец; С.П. Кривопустов, 2006), можно сделать вывод, что в последние годы отмечается «помолодение» данных заболеваний в популяции. Так, в детском и подростковом возрасте встречаются типичные формы нарушения мозгового кровообращения (ишемический, геморрагический инсульт, транзиторные ишемические атаки), некогда характерные только для лиц пожилого возраста.

Частота инсульта у детей (С.К. Евтушенко, 2003) составляет 2,5-4,2 случая на 100 тыс. детского населения. Немаловажное значение при этом имеет наличие врожденных микро- и макроаномалий сосудов головного мозга, особенно у недоношенных детей с перинатальной патологией, артериальной гипертензией (АГ), врожденными пороками развития (врожденные пороки сердца). Значительно «помолодели» такие заболевания, как АГ и атеросклероз, что сделало возможным развитие ИМ у детей и подростков. Однако, в отличие от взрослых, у детей ИМ чаще обусловлен врожденными аномалиями коронарных артерий (аномалии устья, отхождения, числа коронарных артерий, гипоплазия), коронаритами, травмами сердца, врожденными пороками сердца.

Все это не только подтверждает значимость этой проблемы, но и обусловливает дальнейшие научные исследования и разработки в данной области.

В целом расстройства кровообращения могут носить как местный, так и общий характер. Проявлением нарушения регуляции тонуса сосудов могут быть сосудистые (ангиодистонические) кризы – острые преходящие дисфункции системной гемодинамики или регионарного кровотока, обусловленные нарушением сосудистого тонуса: гипертонией, гипотонией артерий или вен, дисфункцией тканевых артериовенозных анастомозов.

Расстройства кровообращения возникают при заболеваниях, сопровождающихся нарушением сосудистого тонуса (заболевания центральной нервной и эндокринной системы, сердечно-сосудистые заболевания, нарушение местной гуморальной регуляции сосудистого тонуса), поражении стенок сосудов или ее рецепторного аппарата (васкулит, атеросклероз, тромбоз). Большое значение в патогенезе ангиодистонии имеет изменение функции мембран сосудистых гладких мышц и проницаемости их кальциевых каналов, функциональная активность эндотелия. Сосудистые кризы подразделяют на регионарные и системные.

Клинические проявления заболевания зависят от типа ангиодистонии. Так, гипертензия артериол (до ангиоспазма) характеризуется ишемией вследствие нарушения

Krivopustov.qxd 08.07.2008 12:19 Page 30

потока питательных веществ и кислорода к тканям; гипотензия артериол – локальным повышением температуры, отеком вследствие избыточного притока крови; патологическое открытие шунтов – ишемией тканей при нормальном или увеличенном притоке (феномен обкрадывания); гипотензия вен – местным застоем крови в капиллярах и перикапиллярным отеком тканей. Указанные нарушения микроциркуляции лежат в основе развития ишемической болезни сердца (ИМ), инсульта, облитерирующего эндартериита, гемикрании, болезни Рейно, ангиотрофоневроза.

Общие (системные) расстройства характеризуются патологическим изменением общего периферического сопротивления или общей емкости периферических вен. Системные кризы могут проявляться повышением или падением артериального давления, недостаточностью кровообращения.

Морфологические преобразования, возникающие в микроциркуляторном русле при различных патологических состояниях, неспецифичны. Они проявляются прежде всего расширением сосудов, неровностью контуров, извилистостью. При этом наиболее реактивными являются посткапилляры и венулы, более устойчивыми – артериолы. Учитывая важность микроциркуляторного звена для поддержания постоянства внутренней среды организма, транспорта питательных веществ, процессов тканевого обмена, коррекция нарушений микроциркуляции имеет огромное прогностическое значение.

С целью коррекции нарушений микроциркуляции широко используются препараты различных групп: антиагреганты, антиоксиданты, антикоагулянты, антигомотоксические препараты. Все они направлены на улучшение реологических свойств крови, питания сосудистой стенки, регуляцию тонуса сосудов, то есть нормализацию функции эндотелия. Учитывая причины развития дисфункции эндотелия, к препаратам, улучшающим функциональное состояние эндотелия, также можно отнести и донаторы оксида азота (нитраты), статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Таким образом, лечение нарушений микроциркуляции заключается в том числе и в медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия.

В последнее время активно проводятся генетические исследования воздействия на сосудистую стенку, целью которых является устранение и препятствие возникновению в ней патологических изменений.

Одно из таких направлений – торможение пролиферативных изменений сосудов (профилактика рестеноза, атерогенеза) путем воздействия на структуры-мишени. Такими мишенями в организме могут быть: ген основного фактора роста фибробластов (basic FGF), на который воздействуют с помощью введения антисмысловых конструкций, гены c-myc, циклинзависимой протеинкиназы, ретинобластомы, цитозиндезаминазы, NO-синтазы (NOS) и др. В этой области активно ведутся исследования на лабораторных животных. В частности, моделируется введение соответствующих генетических конструкций в спинномозговую жидкость при спазматических заболеваниях сосудов головного мозга у крыс.

Следует отметить, что эндотелиальная клетка является идеальным примером клетки-мишени в генной терапии. С одной стороны, эндотелиальная клетка является доступной для генетических манипуляций, с другой – именно клетки эндотелия непосредственно принимают участие в возникновении и развитии различных патологических состояний, таких как воспалительный процесс, аллергия, опухолевый рост, аутоиммунизация, реакция отторжения трансплантатов. Доказано, что дисфункция эндотелия лежит в основе ишемической болезни сердца, АГ, нарушений сердечного ритма и проводимости, а также многих других заболеваний.

Активно изучается роль полиморфизма генов АПФ, ангиотензина II (АТ II), NOS 1, 2, 3-го типа в развитии дисфункции эндотелия. Особый интерес представляет собой изучение полиморфизма NOS_3 (эндотелиальная фракция). Описаны и изучаются четыре полиморфных маркера гена NOS_3: интрон 18 локус A27C; интрон 23 локус G10T; полиморфизм интрона 4 eNOS4a/b и полиморфизм аксона 7 Glu298Asp (структурный).

Полиморфизм интрона 4 не является структурным и представлен двумя аллелями: b (имеет пять повторяющихся фрагментов 27bp, более распространен в европейской популяции) и a (имеет только четыре повтора). При чем гомозиготы aa характеризуются достаточным уровнем базального NO, гомозиготы bb имеют в два раза ниже уровень базальной секреции NO, а гетерозиготы занимают промежуточное положение.

Также хорошо изучен структурный полиморфизм аксона 7 (замена гуанина тимидином в 894-й позиции гена NOS_3, что приводит к замене глутамина аспарагином в 298-й позиции самого фермента). Показана связь данной мутации с вазоспастической стенокардией, ИМ. Ведутся исследования полиморфизма гена NOS_3 интронов 13, 18 и 23, а также гена NOS_2 (индуцибельной). Показано, что у гипертензивных крыс линий Вистар-Киото и сольчувствительных крыс мутации гена NOS_2 в локусе 46cM встречаются чаще, чем у нормотензивных.

Не меньший интерес представляет собой изучение рецепторов АТ II. В настоящее время описано 4 основных вида рецепторов АТ II. Наиболее интересными для нас являются рецепторы АТ II 1-го типа, расположенные на эндотелии сосудов и опосредующие все основные сердечно-сосудистые эффекты АТ. При воздействии на этот рецептор увеличивается секреция тромбоцитарного фактора роста, основного фактора роста фибробластов, антипролиферативного фактора – трансформирующего фактора роста β_1. Последние исследования показали, что АТ II вызывает также индукцию эндотелина-1 и инсулиноподобного фактора роста.

Изменения экспрессии или структуры рецептора АТ II 1-го типа за счет полиморфизма его гена могут приводить к изменениям регуляции сосудистого тонуса или пролиферации элементов сосудистой стенки. Существуют данные о влиянии полиморфизма гена Ат2Р1 на развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), а также связь с распространенностью атеросклероза, толщиной комплекса интимы-медии и сосудодвигательной функцией эндотелия. Таким образом, ген рецептора АТ II 1-го типа рассматривается как один из генов, ответственных за развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы.

На сегодняшний день доказана связь между развитием ИМ, гипертонии, гипертрофии ЛЖ, гипертрофической кардиомиопатии, диабетической ангиопатии и полиморфизмом гена АПФ, который локализован

в хромосоме 17q23. За полиморфизм гена АПФ принимают делецию/вставку (D/I) 287bp фрагмента гена в интроне 16. При этом гомозиготы с генотипом DD имеют максимальный уровень АПФ крови, у гомозигот II уровень АПФ крови в два раза ниже, гетерозиготы занимают промежуточное положение.

Имеется ряд работ, в которых установлена связь гена D АПФ с развитием гипертрофии миокарда ЛЖ. Некоторые исследователи находят связь между полиморфизмом гена АПФ и процессами ремоделирования сосудистой стенки, атерогенезом, дисфункцией эндотелия. Так, у гомозиготных лиц с генотипом DD отмечается более высокий базальный уровень NO и меньшие резервные возможности, больший уровень конверсии AT I в AT II и более выраженные нарушения эндотелийзависимой вазодилатации, а также повышение уровня фактора Виллебранда и тромбомодулина (маркеры эндотелиальной дисфункции) по сравнению с лицами, имеющими генотип II или ID. То есть больные с генотипом DD имеют большую степень дисфункции эндотелия.

В экспериментальных исследованиях на лабораторных животных по изучению атерогенеза как мощного пускового фактора развития многих заболеваний сердечно-сосудистой системы хорошие результаты показало введение в организм мышей гена липопротеидлипазы – фермента, вызывающего разрушение липопротеидов, а также гена рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с целью нормализации уровня ЛПНП в крови. Ведутся разработки по введению гена, кодирующего белок калликреин.

Также изучаются вмешательства в процесс ангиогенеза коронарных сосудов (new vessels for the old heart). При этом генетические конструкции, воздействующие на гены из семейств факторов роста фибробластов (FGF-1, VEGF), эндотелия и их рецепторов, вводят как в сосуды пораженного миокарда, так и путем прямой инъекции в ткани поврежденного сердца. Также проводится локальный синтез тромбоэмболических факторов и антикоагулянтов в сосудах.

Следует отметить, что изучение процессов ангиогенеза имеет огромное значение не только с позиций восстановления микроциркуляции и, соответственно, функций органов и тканей. Принципиально другим направлением является изучение процессов ингибиции ангиогенеза, что имеет огромное значение в онкологической практике. Ведется поиск новых антиангиогенных препаратов – моноклональных антител, низкомолекулярных белков и пептидов (например, IFN-α и IL-12), ингибиторов пролиферации эндотелиальных клеток, препятствующих образованию новых сосудов, и таким образом оказывающих противоопухолевое действие.

К перспективным направлениям лечения нарушений микроциркуляции различной локализации можно отнести и клеточную терапию. Существуют данные об эффективном использовании стволовых клеток при лечении инсулинзависимого сахарного диабета, гепатитов и цирроза печени, заболеваний опорно-двигательного аппарата (с целью репарации костей, костной пластики, при лечении миопатий). Стволовые клетки с успехом можно использовать в гематологии, офтальмологии, косметологии, геронтологии. Особый интерес представляет их введение при лечении цереброваскулярных заболеваний (инсульта, инфаркта мозга), комах, а также при последствиях травм и нейродегенеративных заболеваниях.

При ИМ в острый период введение стволовых клеток проводится с целью восстановления поврежденных тканей. Считается, что наибольшим потенциалом обладают стволовые клетки костного мозга. Их введение в организм стимулирует мио- и ангиогенез, значительно улучшает гемодинамику. Существует несколько способов доставки стволовых клеток в очаг повреждения: хирургический (непосредственно в периинфарктную зону), терапевтический (создание в крови высокой концентрации стволовых клеток), путем стимуляции костного мозга введением специфических ростовых факторов.

Клиницисту необходимо помнить, что нарушение процессов микроциркуляции лежит в основе развития заболеваний различных органов и систем. Изучение микроциркуляции на всех уровнях (органном, клеточном, молекулярном, биохимическом) позволяет понять сложность и универсальность данных процессов, а также открывает новые пути в лечении и профилактике.

Литература

1. Bredt D.S., Snyder D.S. Nitric oxide: a physiologic messenger molecule // Annu Rev Biochem. – 1994. – Vol. 63.
2. Jonson G., Tsai P.S., Lefer A.M. Cardio-protective effects of authentic nitric oxide in myocardial ischemia with reperfusion // Crit Care Med. – 1991. – Vol. 19 (2).
3. Moncada S., Higgs E.A. Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide // FASEB J. – 1995. – 9.
4. Reckeweg H.H. Homoepathia antigomotoxica. – Baden-Baden: Aurelia Verlad. – 1991.
5. Vanhoutte P.M. Other endothelium-derived vasoactive factors // Circulation. – 1993. – Vol. 87 (Suppl. V: V9-V17).
6. Белова Л.А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов // Биохимия. – 1997. – Т. 62, № 6.
7. Братусь В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма // Укр. ревматолог. журн. – 2003. – № 4.
8. Белозеров Ю.М. Инфаркт миокарда у детей // Рос. вестник перинатол. и педиатр. – 1996. – № 3.
9. Евтушенко С.К., Евтушенко О.С., Перепечаенко Ю.М., Москаленко М.А. Инсульты у детей и их причины // Журнал неврологии и психиатрии. – 2003. – Т. 103, № 8.
10. Волосовець О.П., Кривопустов С.П., Іорданова С.В., Марценюк Ю.О. Досвід застосування антигомотоксичних препаратів в педіатричній кардіології / Тези доповідей науково-практичної конференції «Актуальные вопросы лечения и профилактики различных заболеваний у детей с помощью антигомотоксических препаратов». – К., 2003.
11. Волосовець О.П., Кривопустов С.П., Остапчук Т.С. Сучасні погляди на проблему дисфункції ендотелію та можливості її корекції засобами антигомотоксичної терапії // Практична ангіологія. – 2005. – № 1 (01).
12. Затейшикова А.А., Затейшиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 9.
13. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов // Тер. арх. – 1997. – № 6.
14. Кривопустов С.П. Антигомотоксическая терапия в практике современной педиатрии // Здоров'я України. – 2005. – № 4 (113).
15. Кривопустов С.П., Шамугия Б.К. Антигомотоксическая терапия распространенных заболеваний у детей. Ч. 1. – К.: Книга плюс, 2005.
16. Малая Л.Г. Микроциркуляция и кардиология. – Харьков: Вища школа, 1977.

Полный список литературы, включающий 26 пунктов, находится в редакции.

Pfizer.qxd 08.07.2008 12:19 Page 32

Pfizer

СЕРМИОН®

УЛУЧШАЕТ РАБОТУ МОЗГА, РАБОТАЕТ ЗА ШЕСТЕРЫХ!

ШЕСТЬ НЕОБХОДИМЫХ ЭФФЕКТОВ:

- НООТРОПНЫЙ
- ВАЗОАКТИВНЫЙ
- ПОЛИНЕЙРОМЕДИАТОРНЫЙ
- НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ
- МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ
- АНТИАГРЕГАНТНЫЙ

СЕРМИОН® 30
nicergoline

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство “Пфайзер Ейч.Си.Пи. Корпорейшн” в Украине:
02098, Киев, ул. Березняковская, 29.
Тел.: (044) 490-53-35, факс: (044) 490-53-51.

UA-SER-05-002
Рег. свид. № 3710 от 17. 05. 04

Pfizer.qxd 08.07.2008 12:19 Page 33

И.В. Дамулин, Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова

Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные нарушения

По итогам конференции «Совещание неврологов СНГ по проблеме лечения хронических сосудистых заболеваний головного мозга»

Цереброваскулярные нарушения являются одной из актуальных проблем неврологии. Особую важность эти расстройства приобретают у пациентов пожилого и старческого возраста [5]. Значительная распространенность хронических форм сосудистой мозговой недостаточности, или в соответствии с существующей классификацией дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), особенно у пациентов старших возрастных групп, обусловливает практическую значимость данной проблемы. В настоящее время примерно 12-15% населения составляют лица старше 65 лет, причем к 2020 г. их численность возрастет, по меньшей мере, в два раза.

Под ДЭ понимается состояние, проявляющееся прогрессирующими многоочаговыми расстройствами функций головного мозга, в основе которых лежит недостаточность церебрального кровообращения [1, 4]. Одним из наиболее тяжелых проявлений ДЭ является сосудистая деменция [1, 5]. Возникновение неврологических, нейропсихологических и психических нарушений при ДЭ может быть вызвано хронической недостаточностью мозгового кровообращения и/или повторными эпизодами дисциркуляции, протекающими с явной клинической симптоматикой (в виде инсульта или транзиторной ишемической атаки) или субклинически. В этой связи любопытно заметить, что почти у 80% пожилых лиц с выявленными при аутопсии инфарктами при жизни указаний на перенесенный инсульт не было.

По основным этиологическим причинам выделяют атеросклеротическую, гипертоническую, смешанную и венозную ДЭ, хотя возможны и иные ее причины (васкулиты, системные гемодинамические расстройства, заболевания крови и др.) [1, 4]. В последнее время все большее значение придается артериальной гипотензии, в том числе обусловленной неадекватно активным использованием гипотензивных препаратов.

Патогенез дисциркуляторной энцефалопатии

Патогенез ДЭ обусловлен недостаточностью мозгового кровообращения в относительно стабильной ее форме или в виде повторных эпизодов дисциркуляции. В результате патологических изменений сосудистой стенки происходит нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения, возникает все большая его зависимость от состояния системной гемодинамики. К этому добавляются нарушения нейрогенной регуляции системной и церебральной гемодинамики. Немаловажным в этом отношении является процесс старения нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, что приводит к развитию или усилению гипоксии мозга. Сама же по себе гипоксия мозга лежит в основе дальнейшего повреждения механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения.

В пожилом и старческом возрасте зависимость мозгового кровотока от состояния системной гемодинамики становится еще более значительной. Более чем у половины пожилых больных с сердечной недостаточностью выявляются когнитивные нарушения различной степени выраженности, нередко приводящие к инвалидизации [28, 29]. Выраженность когнитивных нарушений коррелирует со степенью левожелудочковой недостаточности, а их генез обусловлен хронической церебральной гипоперфузией. В условиях патологии левого желудочка падает сердечный выброс и, таким образом, снижается уровень объемного кровотока в магистральных артериях головы. Считается, что именно снижение сердечного выброса, а не системная артериальная гипотония является основным фактором, определяющим снижение церебральной перфузии у большинства больных с застойной сердечной недостаточностью [23]. Разумеется, возникновение эпизодов системной гипотензии (например, на фоне аритмии или передозировки гипотензивных препаратов) усугубляет и без этого уже сниженный мозговой кровоток.

В основе возникновения неврологических нарушений у пациентов с сердечной недостаточностью, помимо сниженного мозгового кровотока, могут лежать повторные эпизоды кардиоэмболий. Причиной этих эмболий является систолическая дисфункция левого желудочка, приводящая к увеличению диастолического объема и стазу крови, что способствует образованию тромбов (у 12% больных с кардиомиопатией имеются тромбы в левом желудочке) [23]. Точный вклад каждого из этих факторов (снижение церебральной перфузии или повторные кардиоэмболии) в генез цереброваскулярных нарушений у пациентов пожилого возраста оценить крайне сложно.

Pfizer.qxd 08.07.2008 12:19 Page 34

Одним из факторов риска развития ДЭ является патология магистральных сосудов головы. Результаты проведенных исследований состояния мозговой гемодинамики с использованием комплекса ультразвуковых методик у больных ДЭ свидетельствуют о том, что у пациентов пожилого возраста объем клинических неврологических и нейропсихологических нарушений находится в определенной связи с выраженностью поражения нескольких сосудов с развитием дефицита кровотока как в системе сонных, так и позвоночных артерий [6]. Для этой категории больных характерно неустойчивое течение заболевания, нередко осложняющееся острыми повторными эпизодами дисгемии. На фоне сочетанного поражения магистральных сосудов наибольшую клиническую значимость приобретает состояние внутримозговой гемодинамики и возможности коллатерального кровотока на уровне сосудов Виллизиевого круга. У больных с выраженной неврологической симптоматикой нередко выявляются нарушения функционирования как передней, так и задних соединительных артерий. Все это объясняет относительную легкость возникновения у пациентов пожилого возраста декомпенсации хронической сосудистой мозговой недостаточности, например на фоне ухудшения системной гемодинамики.

В отличие от атеросклеротической ДЭ для гипертонической ДЭ не столь характерно поражение экстракраниальных артерий. Основные патологические процессы, значимые для формирования клинической картины заболевания, при гипертонической ДЭ развертываются в более мелких ветвях сосудистой системы мозга. Повышение на 10 мм рт. ст. систолического или диастолического АД приводит к увеличению на 40% риска развития сосудистой деменции [10]. Имеет значение и возрастной фактор. С возрастом увеличивается и диастолическое, и систолическое АД, однако, начиная с шестой декады жизни, систолическое АД продолжает повышаться, а диастолическое – снижается. Это приводит к увеличению пульсового давления. Повышение пульсового давления у лиц пожилого и старческого возраста связано не только с распространенными атеросклеротическими изменениями сосудов, но также увеличивает риск развития болезни Альцгеймера.

Прогностически неблагоприятным является и низкий уровень пульсового давления, при котором снижается уровень церебральной перфузии. Возникновение неврологических расстройств в случаях нарушения пульсового давления связано с повреждением паренхимы головного мозга в глубинных отделах полушарий головного мозга (в частности, в зонах васкуляризации передней хориоидальной и передней перфорирующей артерий) с развитием в этих зонах ишемии, сопровождающейся оксидантным стрессом и эксайтотоксичностью. При этом у пациентов с нарушенным пульсовым давлением имеет значение даже субклинически выраженный атеросклероз. Особенно подвержены риску возникновения церебральных расстройств на фоне артериальной гипотензии (АГ) больные, у которых ранее отмечалась артериальная гипертензия (однако это подтверждается не всеми авторами).

Немаловажное значение в развитии ДЭ имеют реологические и биохимические характеристики крови. Обнаруживаются нарушения микроциркуляции, обусловленные повышением функциональной активности тромбоцитов, вязкости крови, латентные признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Наиболее существенные реологические изменения наблюдаются у больных с типами IIб и IV гиперлипидемии. В последнее время накапливаются данные о важной роли венозных расстройств в патогенезе ДЭ.

Одной из причин сосудистой мозговой недостаточности являются церебральные васкулиты. Следует подчеркнуть, что в практической деятельности васкулиты центральной нервной системы встречаются редко, так, например, васкулиты являются причиной лишь 3-5% инсультов у лиц моложе 50 лет [26]. Заболеваемость церебральными васкулитами составляет 1-2 случая на 1 млн населения в год (для сравнения – системными васкулитами – 39) [19]. Основным механизмом, приводящим к поражению нервной системы при васкулитах, является ишемия. Возникновение ишемии при воспалении стенки сосудов связано с тремя патогенетическими факторами: обструкцией сосудов, увеличением склонности к коагуляции крови, что обусловлено влиянием провоспалительных цитокинов на поверхность эндотелия и изменением сосудистого тонуса [19]. Однако чаще при васкулитах поражаются сосуды висцеральных органов или сосуды, кровоснабжающие периферические нервы. Возможно, это обусловлено особенностями строения стенки церебральных сосудов.

Постинсультные нарушения

Возникновение выраженных когнитивных и двигательных нарушений у больных ДЭ нередко связано с перенесенным инсультом. Гемипарез в острый период инсульта выявляется у 80-90% больных, кроме того, примерно в 40-50% случаев отмечаются сенсорные расстройства. Остаточные явления перенесенного инсульта различной степени выраженности и характера выявляются примерно у 2/3 больных. Деменция возникает у 10-17% пациентов, перенесших инсульт и до инсульта не имевших выраженных когнитивных нарушений [18, 20].

Однако инсульт может рассматриваться как непосредственная причина деменции лишь у 50% больных с постинсультной деменцией. У остальных пациентов характер когнитивного дефекта и его последующее прогрессирующее течение заставляет предполагать первично-дегенеративную (чаще – альцгеймеровскую) природу деменции либо сочетание сосудистых и альцгеймеровских изменений. Такие случаи более правильно рассматривать как смешанную деменцию.

При этом надо учитывать и обратную ситуацию, связанную с гипердиагностикой болезни Альцгеймера, поскольку по своим клиническим проявлениям постинсультная деменция, обусловленная поражением крупных церебральных сосудов, может напоминать деменции первично-дегенеративного генеза, при которых доминируют корковые расстройства в виде агнозии, апраксии, афазии или алексии [24]. При этом двигательный дефект при постинсультной деменции может отсутствовать. Подобные случаи рассматриваются как сосудистая деменция вследствие инфаркта в стратегической зоне [24]. Сходную с болезнью Альцгеймера симптоматику с доминированием мнестических расстройств имеют варианты постинсультной деменции при локализации инфаркта в области гиппокампа,

Pfizer.qxd 08.07.2008 12:19 Page 35

мамиллярных тел и переднего таламуса. Постановке правильного диагноза помогают лишь результаты нейровизуализационного исследования.

В любом случае не вызывает сомнений то, что в ближайшее время в связи с увеличением заболеваемости инсультами и кардиологическими расстройствами различного характера сосудистая деменция станет наиболее частой причиной когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста, как сама по себе, так и в сочетании с первично-дегенеративными деменциями. До настоящего времени сколь-либо обнадеживающих данных, свидетельствующих о снижении заболеваемости сосудистой деменцией (несмотря на успехи в терапии инсульта и АГ), нет [27]. При этом отмечается определенный парадокс: чем лучше обстоит дело с лечением инсульта и чем ниже летальность при инсультах, тем выше заболеваемость сосудистой деменцией, которая возникает после острого нарушения мозгового кровообращения [27].

Сосудистая деменция

Сосудистая деменция – это не единое состояние, а несколько клинико-патоморфологических и клинико-патогенетических синдромов, общим для которых является патофизиологическая взаимосвязь цереброваскулярных расстройств с когнитивными нарушениями. Клинические проявления сосудистой деменции весьма разнообразны и определяются характером патологического процесса и локализацией поражения. При этом даже отсутствие очаговой неврологической симптоматики, весьма характерной для этой категории больных (она выявляется в 55-90% случаев), не является основанием для немедленного отрицания сосудистой этиологии процесса и постановки диагноза болезни Альцгеймера [11]. В любом случае необходимо тщательно анализировать анамнез заболевания, особенности неврологических, нейропсихологических и психических нарушений, а также результаты нейровизуализационного исследования.

При сосудистой деменции чаще (в 10-33% случаев), чем при деменциях первично-дегенеративного генеза, отмечаются эпилептические припадки. Очаговая двигательная симптоматика имеется у 30-89% больных, у 15% – дизартрия, у 14% – сенсорные расстройства, у 10-21% – нарушения полей зрения [11]. При этом нарушения ходьбы выявляются от 27 до 100% случаев (почти во всех случаях болезни Бинсвангера, ЦАДАСИЛ и других семейных вариантах сосудистой деменции). Считается, что нарушения ходьбы являются ранним и весьма специфичным клиническим маркером деменции сосудистого генеза, впрочем как и нарушения мочеиспускания центрального генеза, которые отмечаются почти у 90% больных [11].

Наиболее подвержены сосудистой деменции лица с сосудистым поражением мелких церебральных сосудов. Для этого варианта характерно подострое течение, а патоморфологической основой являются диффузные изменения белого вещества полушарий головного мозга и лакунарные инфаркты, в большинстве случаев множественные. Именно с возникновением лакунарных инфарктов связывают ступенеобразное прогрессирование заболевания [24]. Однако не во всех случаях даже при лакунарном состоянии имеется когнитивный дефект.

Клинически этот вариант сосудистой деменции проявляется лобной симптоматикой, включая нарушения исполнительных функций (планирование, программирование, контроль за выполнением когнитивно сложных заданий, таких как одевание, приготовление пищи, совершение финансовых операций), снижением скорости психических процессов, нарушениями памяти, внимания, паркинсонизмом, тазовыми нарушениями, псевдобульбарной симптоматикой. При этом пациенты с нарушением исполнительных функций нередко могут без особых ошибок выполнять отдельные элементы программы, однако испытывают непреодолимые трудности при выполнении программы в целом. Помимо характерных для лобной дисфункции когнитивных нарушений, у данной категории больных нередко выявляются поведенческие и личностные расстройства, апатия, депрессия, эйфория, расторможенность.

По своим клиническим проявлениям сосудистая деменция с доминированием лобных или лобно-субкортикальных расстройств может напоминать фронтотемпоральную деменцию или нормотензивную гидроцефалию (триада Хакима-Адамса). Причиной развития лобного дефекта при сосудистой деменции, помимо выраженных изменений белого вещества полушарий головного мозга, могут быть инфаркты лобной локализации, как кортикальные, так и субкортикальные, а также билатеральные инфаркты в области хвостатых ядер и таламуса.

Таким образом, в основе возникновения лобных нарушений при сосудистой деменции лежит либо непосредственное поражение лобных долей, либо нарушение их связей с субкортикальными структурами.

Среди нарушений высших мозговых функций, которые выявляются у пациентов с сосудистой деменцией, помимо расстройств исполнительных функций, внимания и памяти, следует отметить конструктивную апраксию, зрительно-пространственные расстройства и дезориентировку [22]. Возникновение инфарктов в теменно-височных отделах, особенно доминантного полушария, может приводить к клинической картине, удивительно напоминающей проявления болезни Альцгеймера.

Даже в случае постинсультной деменции следует учитывать то, что инсульт приводит не только к клинически очерченному неврологическому дефекту, но и влияет на функционирование головного мозга в целом, включая когнитивную и поведенческую сферы. При этом возникающие у больных нарушения являются следствием и сосудистого поражения, и сопутствующих возрастных, первично-дегенеративных и соматических нарушений (сердечная недостаточность, сахарный диабет, АГ и др.). Немаловажное значение имеет наличие в анамнезе тех или иных заболеваний, включая черепно-мозговую травму, алкоголизм, физическое и психическое состояние больного до развития инсульта, проводимое до развития инсульта лечение по различным показаниям, а также социально-экономическое положение пациента, его интеллектуальный уровень, семейный анамнез.

Для сосудистой деменции считается весьма характерным флюктуирующее течение, ступенеобразное

Pfizer.qxd 08.07.2008 12:19 Page 36

прогрессирование и преходящие эпизоды дезориентировки и спутанности. Причем выраженность нарушений может весьма значительно варьироваться даже в течение одних суток, не редкость и то, что у некоторых больных может отмечаться непродолжительное восстановление когнитивного дефекта почти до нормального уровня. Все это свидетельствует о комплексности и вариабельности состояния церебральной гемодинамики, определяющего клинические нарушения у данной категории больных. Возможно, что в основе улучшения лежат процессы функциональной компенсации за счет окружающей зону инфаркта непораженной ткани. Причиной флюктуации у больных с сосудистой деменцией, помимо соматических расстройств, могут быть психологические нагрузки.

Следует заметить, что флюктуирующее течение сосудистой деменции отмечается не более чем в 30% случаев. Для субкортикальной сосудистой деменции, обусловленной поражением мелких церебральных сосудов, ни острое начало, ни ступенеобразное прогрессирование, ни флюктуации не столь характерны.

Однако и при деменциях первично-дегенеративного генеза возможны эпизоды флюктуации, когда нарастание тяжести когнитивных и поведенческих расстройств происходит, в частности, вследствие нарушений системной гемодинамики при сердечной недостаточности.

Острое развитие когнитивного дефекта с эпизодами ухудшения, нередко сопровождающееся преходящими нарушениями сознания и дезориентировкой, очаговой неврологической симптоматикой, связанными с цереброваскулярным поражением, отмечается менее чем в половине случаев сосудистой деменции. При инсультах остро возникшая спутанность отмечается в 25-48% случаев [15]. Наиболее подвержены подобным эпизодам пациенты с уже имеющимся когнитивным дефектом, предрасполагающими факторами являются инфекционные и соматические заболевания, а также ятрогении. Имеют значение и особенности инсульта – его геморрагический характер, значительный объем ишемического поражения, локализация очага в зонах кровоснабжения левой задней и правой средней мозговой артерий, а также поражение корковых отделов правого полушария головного мозга, гиппокампа и таламуса.

Когнитивные нарушения после однократно перенесенного инсульта могут не меняться в своей выраженности, однако нередко отмечается их постепенное восстановление, не достигающее в большинстве случаев того уровня, который был до инсульта. Ступенеобразное прогрессирование сосудистой деменции связано, как правило, с повторными острыми нарушениями мозгового кровообращения. При этом повторный инсульт чаще всего аналогичен первому инсульту по типу, этиологии и локализации [15].

Развитие сосудистой деменции может быть и постепенным, при этом у больных могут выявляться «тихие» инфаркты, преимущественно в белом веществе. В настоящее время показано, что подобные клинические «тихие» инфаркты, не реализуясь в виде очаговых неврологических синдромов, могут приводить к поведенческим нарушениям, порой весьма выраженным. Основными причинами возникновения «тихих» инфарктов являются эпизоды падения артериального давления, кардиальные нарушения и практически любые тяжелые соматические расстройства [15]. В этих условиях наличие даже легкой сопутствующей альцгеймеровской патологии может клинически реализовываться в быстром развитии тяжелого когнитивного дефекта. Подобным образом происходит суммирование различных по этиологии и локализации изменений.

Сосудистая деменция у лиц пожилого и старческого возраста часто не диагностируется и, соответственно, пациенты не получают адекватного лечения. У меньшей части этих больных ухудшение когнитивных функций отмечается после перенесенного инсульта, когда не происходит значительного восстановления, у большей же части заболевание развивается незаметно и постепенно прогрессирует [24]. Именно у таких больных родные и близкие замечают постепенное развитие апатии и депрессии, личностную акцентуацию, замедление психических процессов, что, в частности, проявляется затруднениями в решении повседневных проблем. Внешне можно заметить, что ходьба больных становится замедленной, небольшими шаркающими шагами, нередко отмечается неустойчивость, что чревато возникновением падений. В ряде случаев развивается недержание мочи, частые позывы на мочеиспускание, особенно в ночные часы. Нарушается способность выполнять не только сложные действия (например, совершать финансовые операции), но и более простые – самостоятельно принять ванну или душ, одеться, приготовить себе пищу.

Нередко возникновение этих церебральных нарушений развивается после перенесенной полостной или травматологической операции, а также после аортокоронарного шунтирования. В частности, в настоящее время показано, что основными факторами, обусловливающими поражение головного мозга при операциях на крупных сосудах, являются микроэмболии и снижение церебральной перфузии во время оперативного вмешательства [25]. При церебральной ангиографии новые сосудистые очаги в головном мозге выявляются у 15-26% больных, при операциях на сонных артериях – у 17-54%, при кардиохирургических вмешательствах – у 31-45% [25]. Поскольку при старении снижается так называемый «церебральный резерв», то на фоне воздействия таких факторов, как наркоз, нарастающая сердечная недостаточность, дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты или гипергомоцистенемии, довольно легко клинически реализуется (в том числе в виде сосудистой деменции) имеющаяся цереброваскулярная недостаточность.

У врачей общей практики может возникнуть неверное представление о характере когнитивного дефекта, поскольку результаты скрининговых тестов, оценивающих в первую очередь мнестические функции (Краткая шкала оценки психической сферы), у этой категории больных нередко оказываются нормальными или близкими к нормальным. Разумеется, и при сосудистой деменции может отмечаться выраженный мнестический дефект – при возникновении инсульта в зоне кровоснабжения задних мозговых артерий с поражением височных отделов, либо нарушения памяти носят вторичный характер и обусловлены дисфункцией лобных долей головного мозга.

Pfizer.qxd 08.07.2008 12:19 Page 37

Сосудистые умеренные когнитивные нарушения

Предполагается, что поскольку в основе возникновения сосудистой деменции лежит инсульт, то продромальный период (подобно умеренным когнитивным нарушениям до развития клинической картины болезни Альцгеймера) для сосудистой деменции не характерен. Однако с внедрением в клиническую практику компьютерной и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, представления о характере и причинах возникновения сосудистой деменции претерпели существенные изменения. В настоящее время показано, что более чем у половины больных с сосудистой деменцией до ее развития имелись умеренные когнитивные нарушения. При этом примерно у 1/3-1/2 больных с патоморфологически подтвержденной сосудистой деменцией в анамнезе отсутствуют указания на перенесенный в прошлом инсульт [12].

Сосудистые умеренные когнитивные нарушения встречаются у 10% лиц в возрасте от 70 до 90 лет и составляют примерно треть всех случаев когнитивных нарушений у пациентов пожилого возраста, не достигающих степени деменции [14]. Когнитивные нарушения, неспецифические по своему характеру и негрубые по тяжести, выявляются почти у 50% больных с окклюзией внутренней сонной артерии и ипсилатеральными транзиторными ишемическими атаками. Умеренные когнитивные нарушения сосудистого генеза отмечаются у 30-70% больных, перенесших инсульт, приводя к ограничениям в повседневной жизни.

Для сосудистых умеренных когнитивных нарушений, в отличие от умеренных когнитивных нарушений первично-дегенеративного генеза, не столь характерно наличие в дебюте мнестических расстройств, они чаще дебютируют с нарушений поведения [3, 13]. Есть данные, свидетельствующие о более значительном нейропсихологическом дефекте при сосудистом генезе умеренных когнитивных расстройств, включая внимание, речь, мнестические и исполнительные функции. Кроме того, течение сосудистых умеренных когнитивных нарушений может быть флюктуирующим, в анамнезе у больных нередко имеется указание на транзиторные ишемические атаки. По данным МРТ, наличие у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями лакун сопровождается дефектом исполнительных функций, в основе которого лежит синдром разобщения кортикальных и субкортикальных структур.

Важно заметить, что характер когнитивных нарушений на преддементной стадии сосудистой деменции во многом напоминает дефект на преддементной стадии болезни Альцгеймера, включая нарушения в мнестической сфере [3]. Однако даже на этой стадии можно попытаться провести дифференциальную диагностику этих двух состояний, поскольку для преклинических случаев сосудистой деменции более характерно нарушение исполнительных функций, а для ранних стадий болезни Альцгеймера – речевые расстройства.

Существует, по меньшей мере, два варианта сосудистых умеренных когнитивных расстройств. При первом из них, с выраженными диффузными изменениями белого вещества полушарий головного мозга, в клинической картине доминируют нарушения исполнительных функций, а второй связан с инфарктами и повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения. Предполагается, что в основе первого варианта (с лейкоареозом) может лежать сочетание цереброваскулярной недостаточности с легкими изменениями, обусловленными болезнью Альцгеймера.

Умеренные когнитивные нарушения сосудистого генеза рядом авторов считаются прогностически неблагоприятными [13]. В частности, смертность среди больных этой группы в 2,4 раза выше, чем у лиц соответствующей возрастной группы в популяции. За период наблюдения 32 ± 8 месяцев летальный исход вследствие различных причин наступил у 30% больных с сосудистыми умеренными когнитивными нарушениями и сосудистой деменцией (за этот период времени не умер ни один больной среди пациентов с легкими когнитивными нарушениями первично-дегенеративного генеза) [13]. Еще более удручающие цифры были получены при наблюдении продолжительностью 40 месяцев – за этот период умерли 50% больных с сосудистыми умеренными когнитивными нарушениями и сосудистой деменцией [13]. Однако проведение терапевтических мероприятий, направленных в первую очередь на профилактику инсульта, позволяет существенно улучшить прогноз [5, 17]. Кроме того, даже при сосудистой деменции когнитивный дефект не во всех случаях прогрессирует: у части больных он может оставаться относительно стабильным на протяжении весьма продолжительного периода времени.

Несмотря на серьезный прогноз, все же следует подчеркнуть потенциальную обратимость сосудистых умеренных когнитивных нарушений при проведении адекватного лечения. В частности, у больных с выраженным стенозом сонных артерий после хирургического лечения отмечено существенное уменьшение глобального когнитивного дефекта (по шкале MMSE), нарушений памяти и внимания [7]. При этом в 45% случаев после операции когнитивный статус не отличался от нормального [7]. В профилактике возникновения сосудистой деменции большое значение придается использованию дезагрегантов. Адекватное лечение АГ уменьшает риск развития у лиц пожилого возраста не только деменции, но и когнитивных нарушений, не достигающих степени деменции.

Концепция сосудистых когнитивных нарушений

В последнее время активно разрабатывается концепция сосудистых когнитивных нарушений, объединяющая все случаи когнитивных снижений вследствие цереброваскулярной недостаточности, в том числе и сосудистую деменцию [2, 5, 8, 9, 16]. Эта концепция далеко выходит за рамки традиционных существовавших последние десятилетия представлений о проблеме сосудистой деменции. Однако и по отношению к этой концепции высказываются разные точки зрения. Так, в литературе подчеркивается, что термин «сосудистые когнитивные нарушения» (по аналогии с умеренными когнитивными расстройствами как предиктором только болезни Альцгеймера) лучше использовать лишь для обозначения случаев,

Pfizer.qxd 08.07.2008 12:19 Page 38

когда у больных имеются сосудистые факторы риска, а степень когнитивного дефекта не достигает степени деменции [24].

Основная идея, лежащая в основе концепции сосудистых когнитивных нарушений, основывается на предположении о большей эффективности адекватной терапии у этой категории больных, проведение которой позволило бы предотвратить развитие сосудистой деменции [9, 24]. К сожалению, до настоящего времени строгих критериев сосудистых когнитивных нарушений нет, а по своему патогенезу, клинике и прогнозу это состояние представляется гетерогенным. Не так проста и проблема профилактики. Так, в исследовании, проведенном в Канаде, был отмечен значительный риск возникновения сосудистой деменции у пациентов, получавших ацетилсалициловую кислоту [21]. Одним из объяснений этого неожиданного и вроде бы противоречивого факта может быть то, что на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой снижается вероятность летальных исходов от острых кардиальных и церебральных сосудистых эпизодов, увеличивается продолжительность жизни больных и, соответственно, риск возникновения сосудистой деменции.

Несомненным достоинством концепции «сосудистых когнитивных нарушений» является то, что она призвана вытеснить концепцию «альцгеймеризации» деменции, доминировавшую длительное время, и улучшить точность диагностики заболеваний, приводящих к деменции. Кроме того, концепция сосудистых когнитивных нарушений открывает возможности более активной и патогенетически оправданной терапии на додементной стадии цереброваскулярной недостаточности. В этой связи любопытно заметить, что даже в странах Западной Европы в среднем проходит два года с момента появления клинически явных симптомов деменции до установления правильного диагноза.

Литература

1. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Вюромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге / В кн.: Болезни нервной системы. Ред. Н.Н. Яхно. – М.: Медицина, 2005. – Т. 1, глава 3. – С. 231-303.
2. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Метод. пособ. для врачей. – М., 2005. – 71 с.
3. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // Невролог. журн. – 2006. – Т. 11, прилож. 1. – С. 57-64.
4. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. невропатол. психиатр. – 1985. – Т. 85, № 9. – С. 1281-1288.
5. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Невролог. журн. – 2006. – Т. 11, прилож. 1. – С. 4-12.
6. Яхно Н.Н., Лаврентьева М.А. Клинико-гемодинамические особенности атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии // Журн. невролог. и психиатр. – 1994. – Т. 94, № 1. – С. 3-5.
7. Borroni B., Cottini E., Akkawi N. et al. Is vascular cognitive impairment reversible? Evidence from a study on the effect of carotid endarterectomy / In: Third International Congress on Vascular Dementia. Abstracts. – Prague, 2003. – P. 9.
8. Bowler J.V. Vascular cognitive impairment // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 386-388.
9. Bowler J.V., Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment / In: Vascular Cognitive Impairment. Ed. by T. Erkinjuntti, S. Gauthier. – London: Martin Dunitz, 2002. – P. 9-25.
10. De Leeuw F.-E., van Gijn J. Vascular dementia // Practical Neurology. – 2003. – Vol. 3. – P. 86-91.
11. Del Ser T., Martinez-Lage P. Associated neurological features / In: Vascular Cognitive Impairment. Ed. By T. Erkinjuntti, S. Gauthier. – London: Martin Dunitz, 2002. – P. 253-264.
12. Desmond D.W. Vascular dementia // Clin Neurosci Res. – 2004. – Vol. 3. – P. 437-448.
13. Frisoni G.B., Galluzzi S., Bresciani L. et al. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. Clinical characteristics and outcome // Neurol. – 2002. – Vol. 249. – P. 1423-1432.
14. Geroldi C., Ferrucci L., Bandinelli S. et al. Mild cognitive deterioration with subcortical features: Prevalence, clinical characteristics, and association with cardiovascular risk factors in community-dwelling older persons (The InCHIANTI Study) // J Amer Ger Soc. – 2003. – Vol. 51. – P. 1064-1071.
15. Gustafson L., Passant U. Clinical pathological correlates / In: Cerebrovascular Disease, Cognitive Impairment and Dementia. Ed. By J. O'Brienetal. – London, NewYork: Martin Dunitz, 2004. – P. 197-210.
16. Hachinski V.C., Bowler J.V. Vascular dementia // Neurology. – 1993. – Vol. 43. – P. 2159-2160.
17. Ikeda M. Prevention and early intervention for vascular dementia in community dwelling elderly: Findings from the Nakayama study // Psychogeriatrics. – 2003. – Vol. 3. – P. 17-20.
18. Inzitari D., Di Carlo A., Pracucci G. et al. Incidence and determinants of poststroke dementia as defined by an informant interview method in a hospital-based stroke registry // Stroke. – 1998. – Vol. 29, № 10. – P. 2087-2093.
19. Joseph F.G., Scolding N.J. Cerebral vasculitis: a practical approach // Pract Neurol. – 2002. – Vol. 2. – P. 80-93.
20. Kase C.S., Wolf P.A., Kelly-Hayes M. et al. Intellectual decline after stroke. The Framingham Study // Stroke. – 1998. – Vol. 29. – P. 805-812.
21. Leys D., Englund E., Erkinjuntti T. Vascular dementia / In: Evidence-based Dementia Practice. Ed. by N.Qizilbash et al. – Oxford etc.: Blackwell Science, 2002. – P. 260-287.
22. Merino J.G., Hachinski V. Diagnosis of Vascular Dementia: Conceptual Challenges / In: Vascular Dementia: Cerebrovascular Mechanisms and Clinical Management. Ed. by R.H. Paul et al. – Totowa: Humana Press, 2005. – P. 57-71.
23. Pullicino P.M., Hart J. Cognitive impairment in congestive heart failure? Embolism vs hypoperfusion // Neurology. – 2001. – Vol. 57. – P. 1945-1946.
24. Roman G.C. Clinical Forms of Vascular Dementia / In: Vascular Dementia: Cerebrovascular Mechanisms and Clinical Management. Ed. by R.H. Paul et al. – Totowa: Humana Press, 2005. – P. 7-21.
25. Russell D. Invasive medical procedures and silent cerebral ischemia / In: Fifth International Congress on Vascular Dementia. Final Program & Abstracts. – Budapest, 2007. – P. 63-64.
26. Siva A. Vasculitis of the nervous system // J Neurol. – 2001. – Vol. 248. – P. 451-468.
27. Skoog I., Aevarsson O. Epidemiology of vascular dementia in Europe / In: Cerebrovascular Disease, Cognitive Impairment and Dementia. Ed. by J. O'Brien et al. – London, New York: Martin Dunitz, 2004. – P. 35-48.
28. Zuccala G., Cattel C., Manes-Gravina E. et al. Left ventricular dysfunction: a clue to cognitive impairment in older patients with heart failure // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1997. – Vol. 63. – P. 509-512.
29. Zuccala G., Onder G., Pedone C. et al. Cognitive dysfunction as a major determinant of disability in patients with heart failure: results from a multicentre survey // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2001. – Vol. 70. – P. 109-112.

Статья впервые опубликована в «Русском медицинском журнале», приложение «Неврология и психиатрия», 2008, С. 5-10.

Trimetazidin.qxd 08.07.2008 12:19 Page 39

В.И. Савченко, Центральная районная поликлиника Святошинского района, г. Киев

Коррекция ишемии миокарда в терапии стенокардии напряжения

Ишемия – наиболее частая причина повреждения миокарда. Она развивается в результате несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, что приводит к каскаду метаболических изменений, нарушению функционирования, альтерации и некрозу кардиомиоцитов.

Патофизиологические механизмы при ишемии миокарда

В нормальных условиях для обеспечения стабильного ионного состава кардиомиоцитов и сократительной функции сердца необходимо постоянное поступление свободных (неэстерифицированных) жирных кислот (СЖК), глюкозы, гликогена, лактата, триглицеридов, аминокислот и кетоновых тел. При поступлении в клетки происходит их преобразование в аденозинтрифосфат (АТФ) и фосфокреатинин. При увеличении выполняемой сердцем работы содержание АТФ и фосфокреатинина значительно не повышается, однако растет скорость потребления кислорода. В условиях ишемии поступление питательных веществ и кислорода, а также процессы утилизации глюкозы и СЖК снижаются. Вследствие недостатка кислорода окислительные процессы происходят не полностью. При развитии ишемии возникает парадоксальная ситуация: уровень наработанного в митохондриях АТФ достаточен для нормального функционирования клетки, однако транспорт его к месту потребления энергии заблокирован активированными формами СЖК. Накопление продуктов неполного преобразования ведет к взаимному ингибированию основных процессов, а именно к аэробному гликолизу и окислению СЖК. При этом происходит активация и увеличение скорости (за счет эффекта Пастера) процессов анаэробного гликолиза с образованием лактата, который не утилизируется и высвобождается из клетки. Выход лактата, накопление ионов водорода и продуктов неполного окисления липидов приводит к развитию ацидоза, что в свою очередь способствует электрической нестабильности, нарушению ритма сердца, гибели клеток и т. д. [1, 3].

Ишемия стимулирует ряд внутриклеточных сигнальных систем, запускающих генетически детерминированные защитные механизмы: оглушенность, гибернацию и метаболическую адаптацию миокарда [2].

Оглушенный миокард – состояние постишемической дисфункции миокарда, которое сохраняется на протяжении нескольких часов или дней после наступления реперфузии, несмотря на отсутствие необратимых изменений в нем и восстановление нормального коронарного кровотока. Отличительными свойствами этого состояния являются жизнеспособный миокард с нормальным кровотоком и сократительным резервом, при котором может отмечаться неадекватное нарушение сократимости миокарда. Как правило, при наличии достаточного времени для восстановления такая дисфункция обратима [2].

Гибернирующий (спящий) миокард характеризуется продолжительным снижением сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ), вызванным его длительной гипоперфузией, которое исчезает после улучшения коронарного кровообращения и/или уменьшения потребности миокарда в кислороде, а также постоянно сниженным миокардиальным кровотоком. При этом миокард жизнеспособен и обладает сократительным резервом. Данное нарушение обратимо при восстановлении коронарного кровотока или снижении потребности миокарда в кислороде. Это состояние наблюдается у больных с различными проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС), обычно у трети пациентов со сниженной сократительной функцией миокарда при условии отсутствия перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Участки гибернирующего миокарда отмечаются также у больных, перенесших ИМ, непосредственно в области постинфарктного повреждения [2].

Метаболическая адаптация миокарда – защитный механизм, проявляющийся во время коротких эпизодов ишемии и предохраняющий миокард от повреждения при возникновении последующих приступов.

Перечисленные состояния в достаточной мере поддаются фармакологической коррекции и обратному развитию при соответствующих условиях. Основными препаратами, способствующими восстановлению и нормализации работы кардиомиоцитов, являются те, которые положительно влияют на энергетический метаболизм миокарда [3].

Фармакологические свойства триметазидина

Главная задача при коррекции энергетического метаболизма в ишемизированном миокарде – ограничение потока длинноцепочечных жирных кислот через

Trimetazidin.qxd 08.07.2008 12:19 Page 40

мембраны митохондрий, так как снижение концентрации активированных жирных кислот возобновляет транспорт АТФ и активирует альтернативный аэробный процесс производства энергии клетками глюкозы, что позволяет миокарду лучше использовать остаточный кислород и задержать развитие анаэробного гликолиза. Для лечения ишемии рекомендуют препараты, стимулирующие окисление глюкозы [2, 3, 7, 13, 14].

В настоящее время в группу лекарственных средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда, входят различные препараты, однако наиболее эффективен и изучен триметазидин – хорошо известный и часто применяемый препарат с кардиопротективным эффектом и доказанными антиангинальными свойствами.

Триметазидин назначают при различных формах ИБС, он также эффективен при пониженной остроте слуха, болезни Меньера, головокружениях сосудистой природы, шуме в ушах, отлично зарекомендовал себя в офтальмологии для восстановления функциональной активности сетчатки у больных с хориоретинальными сосудистыми нарушениями [2-5, 15].

Действие триметазидина основано на ингибировании бета-окисления жирных кислот и активации катаболизма глюкозы в миокарде. В предварительных исследованиях показано, что препарат преимущественно подавляет митохондриальное окисление пальмитоилкарнитина посредством селективного ингибирования 3-кетоацил-СоА-тиолазы (ключевого фермента в цепи бета-окисления СЖК), практически не влияя на окисление пирувата и процесс митохондриального дыхания. СЖК используются клеткой для восстановления фосфолипидных мембран. В изолированном работающем сердце триметазидин ингибирует окисление СЖК и стимулирует окисление глюкозы, что сопровождается активацией пируватдегидрогеназного комплекса – лимитирующего фермента в цепи расщепления глюкозы. Ускорение окисления глюкозы улучшает сопряжение гликолиза и углеводного окисления, в результате чего снижаются концентрация протонов и уровень внутриклеточного ацидоза при ишемии [10, 11, 16, 17].

При изучении фармакокинетических свойств триметазидина установлено, что при приеме внутрь он быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, причем прием пищи не влияет на его биодоступность, максимальная концентрация в крови достигается в среднем через 2 часа. Препарат имеет большой объем распределения (примерно 320 л, или 4,8 л/кг) и низкую степень связывания с белками плазмы (21%), что свидетельствует о значительной его биодоступности. Метаболизм незначителен, основной путь элиминации – почки, период полувыведения – 4-5 часов, рекомендуемая суточная доза – 60 мг. Триметазидин можно использовать в виде монотерапии, особенно при отсутствии гемодинамических нарушений как причины приступов стенокардии, и в комбинации с известными антиангинальными средствами для усиления эффекта благодаря принципиально иному механизму действия. Отсутствие значимых побочных эффектов и привыкания к препарату позволяет назначать его длительно широкому контингенту больных ИБС.

Эффективность триметазидина по данным клинических исследований

Об эффективности триметазидина у пациентов с ИБС можно судить по результатам исследования TRIMPOL I (Польша), в которое были включены 700 больных со стабильной стенокардией и ангиографически документированным коронарным атеросклерозом или после перенесенного ИМ. Протокол исследования предусматривал две последовательные нагрузочные пробы, проведенные на фоне обычной для больного терапии (нитраты, β-адреноблокаторы и/или антагонисты кальция), которые должны быть воспроизводимы (различия ≤ 20%). На 4-й неделе лечения добавляли триметазидин в дозе 60 мг/сут, при завершении курса нагрузочную пробу повторяли. При этом увеличивались общая продолжительность нагрузки, время до развития депрессии сегмента ST на 1 мм с 301,6 ± 129,4 до 358,3 ± 145,8 секунд ($p < 0,01$), а также время до появления симптомов стенокардии с 238,3 ± 171,6 до 400,0 ± 153,0 секунд ($p < 0,01$). Кроме того, месячный курс терапии триметазидином способствовал снижению функционального класса (ФК) стенокардии ($p < 0,01$), количества ее приступов в среднем за неделю – с 4,79 до 3,06 ($p < 0,01$) и потребляемого нитроглицерина – с 4,2 до 2,29 таблеток ($p < 0,01$). Хорошую или очень хорошую переносимость препарата отметили 98% пациентов, у 8% наблюдались побочные эффекты в виде диареи и запоров. Ни у кого из больных препарат не влиял на показатели гемодинамики и уровень глюкозы. Таким образом, результаты исследования TRIMPOL I свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости триметазидина в комбинации с традиционными антиангинальными препаратами [23].

Результаты многоцентрового исследования TRIMPOL II по эффективности и безопасности триметазидина у пациентов с рефрактерной к терапии β-адреноблокаторами стабильной стенокардией показали, что при назначении триметазидина больным, получающим метопролол в течение 12 недель, достоверно повышалась толерантность к физической нагрузке и улучшались все показатели электрокардиограммы (ЭКГ) по сравнению с плацебо [2].

В многоцентровом контролируемом плацебо исследовании TACT установлено, что назначение триметазидина пациентам со стабильной стенокардией напряжения в комплексе с антиангинальной терапией (нитратами, β-адреноблокаторами) в течение 12 недель приводило к достоверному уменьшению количества приступов стенокардии, снижению ее ФК и увеличению продолжительности нагрузки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм по сравнению с плацебо.

Оценка эффективности триметазидина в комбинации с препаратом гемодинамического действия проведена в многоцентровом исследовании ТРИУМФ (Россия), в которое были включены 846 пациентов со стабильной стенокардией на фоне недостаточно контролируемой терапии нитратами, β-адреноблокаторами или антагонистами кальция. По результатам исследования, значительно улучшалось состояние больных, сокращались количество приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине [2].

Trimetazidin.qxd 08.07.2008 12:19 Page 41

Эффективность триметазидина и других препаратов, применяемых в лечении ИБС, изучали в большом количестве международных исследований. При сравнении триметазидина с пропранололом (40 мг 3 раза в день) в Европейском многоцентровом исследовании установлено, что оба препарата достоверно снижали количество приступов стенокардии в неделю. В отличие от пропранолола, триметазидин не влиял на величину индекса пульс-давление как в покое, так и на пике физической нагрузки, увеличивая продолжительность теста с физической нагрузкой. Это свидетельствует о том, что улучшение толерантности к нагрузке обусловлено прямым антиишемическим действием на уровне кардиомиоцитов, поскольку индекс пульс-давление является показателем, характеризующим потребность миокарда в кислороде при физической нагрузке. По данным Холтеровского суточного мониторирования ЭКГ, триметазидин, в отличие от пропранолола, благоприятно влиял на суточный профиль ишемии миокарда. При этом число болевых эпизодов ишемии миокарда снижалось в большей степени, чем безболевых. Холтеровское мониторирование позволило зарегистрировать два пика наибольшей частоты и длительности приступов ишемии: первый, более выраженный, между 8 и 10 часами утра и второй, менее выраженный, между 16 и 17 часами. Циркадные ритмы ишемии тесно связаны с развитием ИМ, внезапной смертью, в меньшей степени – с желудочковыми аритмиями. Триметазидин статистически достоверно уменьшал количество приступов ишемии во время раннего утреннего пика [8].

Сравнение триметазидина с нифедипином при стенокардии напряжения показало, что оба препарата уменьшают количество приступов стенокардии на 55-60%, однако на фоне терапии нифедипином наблюдается в четыре раза больше побочных эффектов. Комбинация триметазидина с дилтиаземом (60 мг 3 раза в день) при неэффективности монотерапии последним на фоне физической нагрузки увеличивала на 43% время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм, в то время как у больных, получавших плацебо, это время увеличивалось на 8%. Энергетические затраты миокарда при достижении депрессии сегмента ST на 1 мм на фоне приема триметазидина достоверно снижались на 21%, на фоне плацебо – на 7%. При применении препарата количество приступов стенокардии уменьшалось на 40,6%. Сравнительное изучение эффективности комбинации пропранолола (40 мг 3 раза в день) с триметазидином и изосорбидом динитратом (10 мг 3 раза в день) показало, что на фоне приема триметазидина количество приступов стенокардии уменьшалось на 63%, а изосорбида динитрата – только на 31%, количество принимаемых таблеток нитроглицерина – на 69% при приеме триметазидина и на 35% – изосорбида динитрата [3, 8].

В настоящее время триметазидин применяется в лечении различных заболеваний. Недавно опубликованы результаты нескольких исследований по лечению этим препаратом пациентов со стабильной стенокардией, метаболическим синдромом и сахарным диабетом. К первичному контролю за этими патологическими состояниями относится управление основными факторами риска (модификация образа жизни): весом, физической активностью и диетой. Однако все больше внимания уделяется фармакологической коррекции этих состояний. Достаточно часто изучаются препараты, способные оказывать влияние на сердечно-сосудистые факторы риска. Основными рекомендуемыми в этих случаях лекарственными средствами являются те, которые воздействуют на аппетит, чувствительность к инсулину, статины, и препараты, влияющие на ангиотензин-рениновую систему. Однако все больше внимания привлекают к себе кардиопротекторы, в том числе триметазидин.

Комбинированная терапия с использованием триметазидина показала высокую эффективность у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и резистентной к лечению стабильной стенокардией. В исследованиях, проведенных в различных странах, наблюдалось не только снижение ФК стенокардии, но и увеличение объема выполняемой работы, снижение количества приступов ишемии в течение суток (по данным Холтеровского мониторирования) и их продолжительности, уменьшение дозы антиангинальных средств [6, 21-23].

Препарат показал высокую эффективность при использовании у больных с ишемической дилатационной кардиомиопатией. В исследовании P. Napoli et al. показано, что триметазидин в комбинированной терапии значительно уменьшал смертность от кардиоваскулярных причин, количество госпитализаций по поводу остановки сердца, улучшал ФК и толерантность к физической нагрузке (класс по NYHA). У пациентов, которые получали триметазидин, существенно увеличивалась фракция выброса ЛЖ. Если эти результаты будут подтверждены в крупномасштабных рандомизированных исследованиях, то препарат можно назначать в дальнейшем для улучшения контроля при дисфункции ЛЖ у пациентов с ИБС [19].

Высокую эффективность препарат продемонстрировал не только при хронических формах ИБС, но и при лечении острых состояний. Так, в настоящее время опубликованы результаты нескольких исследований, в которых оценивали эффективность триметазидина в комплексном лечении острого коронарного синдрома (ОКС) с элевацией сегмента ST. В одном из них пациентам с ОКС назначали триметазидин в дозе 60 мг (20 мг 3 раза в день) ежедневно в течение 2 недель перед проведением реперфузии. Анализ динамики сегмента ST показал, что в группе пациентов, получавших триметазидин, отмечено более быстрое его восстановление спустя час после реперфузионной терапии, чем в группе контроля: 7,14 ± 3,50 против 3,79 ± 1,32 мм ($p = 0,041$). При определении уровня малонового диальдегида в плазме крови оказалось, что в группе триметазидина его содержание было значительно ниже, чем в контрольной группе спустя 4, 8, 24, 48 часов и 7 дней после реперфузии ($p < 0,05$). Уровень эндотелина плазмы крови был также значительно ниже в основной группе через 8 часов и 7 дней после реперфузии ($p < 0,05$). У большинства пациентов не наблюдалось неблагоприятных событий, связанных с приемом триметазидина. Таким образом, препарат может влиять на механизмы миокардиальной защиты в первые часы развития ОКС [9].

Кроме того, в настоящее время существует много данных о применении триметазидина при различных оперативных вмешательствах на сердце у пациентов с ИБС. В одном из исследований триметазидин назначали

Trimetazidin.qxd 08.07.2008 12:19 Page 42

за 15 дней до чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по 20 мг каждые 8 часов и в течение 3 месяцев после его проведения. Спустя сутки после ЧКВ уровень тропонина оставался высоким только у 26% пациентов группы триметазидина (основная группа) и у 44% – контрольной группы. По окончании вторых суток с момента проведения ЧКВ уровни тропонина были повышены у 15% больных основной группы и у 32% – контрольной. По данным эхокардиографии, сходные результаты отмечались также при определении уровня креатининкиназы-МВ, у 40% пациентов основной группы и 33% – контрольной фракция выброса до проведения ЧКВ была менее 50%. На протяжении 1-3 месяцев в основной группе ситуация значительно улучшилась, по окончанию первого месяца фракция выброса < 50% отмечена у 11% пациентов основной группы и 16% – контрольной, на третьем – 4 и 16% соответственно. Определялась значительно меньшая гипокинезия стенки ЛЖ у больных, которым назначали триметазидин в сравнении с плацебо [12].

Выводы

Таким образом, в настоящее время кардиопротекторы занимают значительное место в лечении различных форм ИБС и являются неотъемлемой частью комбинированной терапии. Триметазидин выделяется среди других препаратов тем, что обладает уникальными терапевтическими свойствами и в то же время не имеет выраженных побочных эффектов, что позволяет назначать его лицам пожилого возраста, пациентам с различными сопутствующими патологиями и на тяжелых стадиях развития заболеваний [12].

Литература

1. Кухарчук В., Сергиенко И., Габрусенко С., Малахов В., Бугрий М. Влияние метаболической терапии на параметры центральной гемодинамики у больных с недостаточностью кровообращения // Врач. – 2007. – № 10.

2. Коняхин А.Ю., Каменева Т.Р., Родионов Б.А. Коррекция ишемии миокарда: опыт применения триметазидина в терапии стенокардии напряжения // Фарматека. – 2006. – № 19 (134).

3. Мкртчян В.Р. Тактика применения средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда: учебное пособие. – М., 2008. – С. 1-22.

4. Boucher F.R., Hearse D.J., Opie L.H. Effects of trimetazidine on ischemic contracture in isolated perfused rat hearts // J Cardiovasc Pharmacol. – 1994. – 24. – P. 45-49.

5. Bussani R., Biondi-Zoccai G.G. et al. Persistent infarct-related artery occlusion is associated with an increased myocardial apoptosis at post-mortem examination in humans late after an acute myocardial infarction // Circulation. – 2002. – 106. – P. 1051-1055.

6. Chan W.P., Sverdlov A.L., Horowitz J.D. Management of the metabolic syndrome in cardiovascular disease // Curr Treat Options Cardiovasc Med. – 2008. – 10 (1). – P. 27-38.

7. Cokkinos D.V. Can metabolic manipulation reverse myocardial dysfunction? // Editorial Eur Heart J. – 2001. – 22. – P. 2138-2139.

8. Detry J.M.R., Leclerc P.J. Trimetazidine European multicenter study versus propranolol // Am J Cardiol. – 1995. – 76. – 8B-11B.

9. Dong X.D., Hu D.Y., Jia S.Q., Wang L., Yan S.B. Clinical study of trimetazidine for myocardial protection in acute myocardial infarction // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. – 2007. – 46 (8). – P. 633-636.

10. Kay L., Finelli C., Aussedat J. et al. Improvement of long-term preservation of izolated arrested rat heart by trimetazidine: effects on the energy state and mitochondrial function // Am J Cardiol. – 1995. – 76. – 45B-49B.

11. Kudo N., Kung L., Witters L.A., Hardie G., Lopaschuk G.D. Heart contains an active 5'AMP-activated protein kinase that is involved in the regulation of fatty acid oxidation // Circulation. – 1996.

12. Labrou A., Giannoglou G., Zioutas D., Fragakis N., Katsaris G., Louridas G. Trimetazidine Administration Minimizes Myocardial Damage and Improves Left Ventricular Function after Percutaneous Coronary Intervention // Am J Cardiovasc Drugs. – 2007. – 7 (2). – P. 143-150.

13. Lee L., Horowitz J., Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment // Eur Heart J. – 2004. – 25. – P. 634-641.

14. Liu B., el Alaoui-Talibi Z., Clanachan A.S. et al. Uncoupling of contractile function from mitochondrial TCA cycle activity and MVO during reperfusion of ischemic hearts // Am J Physiol. – 1996. – 270. – H72-H80.

15. Lopaschuk G., Stanley W. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischemic conditions potential for pharmacologycal intervention // Cardiovasc Res. – 1997. – 33. – P. 243-257.

16. Lopaschuk G.D., Kozak R. Trimetazidine inhibits fatty acid oxidation in the heart // J Moll Cell Cardiol. – 1998. – 30. – A112-A113.

17. Lucien A., Kozak R. et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial Long-Chain 3-Ketoacyl-Coenzym A Thiolase // Circ Res. – 2000. – 86. – 580-588.

18. Marazzi G., Volterrani M., Rosano G.M. Metabolic agents in the management of diabetic coronary patients: A new era // Int J Cardiol. – 2008.

19. Napoli P.D., Giovanni P.D., Gaeta M.A., Taccardi A.A., Barsotti A. Ischemic Dilated Cardiomyopathy: A Post Hoc Analysis of the Villa Pini D'Abruzzo Trimetazidine Trial // J Cardiovasc Pharmacol. – 2007. – 50 (5). – P. 585-589.

20. Onay-Besikci A., Ozkan S.A. Trimetazidine revisited: a comprehensive review of the pharmacological effects and analytical techniques for the determination of trimetazidine // Cardiovasc Ther. – 2008. – 26 (2). – 147-165.

21. Petrii V.V., Mikova N.V., Makolkin V.I. Correction of episodes of transitory myocardial ischemia in patients with ischemic heart disease combined with type 2 diabetes mellitus by trimetazidine //Kardiologia. – 2007. – 47 (7). – P. 22-25.

22. Ribeiro L.W., Ribeiro J.P., Stein R., Leitao C., Polanczyk C.A. Trimetazidine added to combined hemodynamic antianginal therapy in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover trial // Am Heart J. – 2007. – 154 (1). – 78 (e1-7).

23. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1 // J Cardiovasc Drugs Ther. – 1999. – 13. – P. 217-222.

Trimetazidin.qxd 08.07.2008 12:19 Page 43

Метазидин

Триметазидину дигідрохлорид

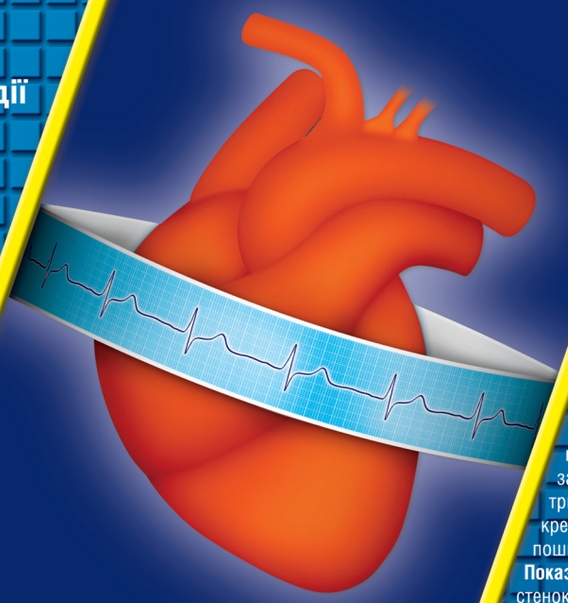
20 мг, 60 табл.

Polfa PABIANICE

Ефективний захист серця при лікуванні хронічної ішемічної хвороби

Попередження приступів стенокардії

Цитопротекторний ефект



Серце під спеціальним захистом

Повна інформація щодо препарату надається за запитом
Виробник: Пабяницький фармацевтичний завод Польфа А О

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

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

Рег.свід. № UA/2066/01/01 від 2.11.2004 р.

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. marsz. J. Piłsudskiego 5, 95-200 Pabianice, Польша тел.: (+48 42) 225 05 55, факс: (+48 42) 215 53 29 www.polfa.pabianice.com.pl, e-mail: office@polfa.pabianice.com.pl
Представництво ТОВ Ціех Польфа в Україні: 03040, м. Київ, вул. Васильківська 1, офіс 312, тел.: (044) 461 94 69, факс: (044) 461 94 68

Tashchuk.qxd 08.07.2008 12:19 Page 44

В.К. Тащук, Т.О. Ілащук, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Лікування синдрому серцевої недостатності на фоні перенесеного інфаркту міокарда: стандарти та інновації

Серцево-судинні захворювання посідають перше місце в структурі смертності та інвалідизації населення України. Вони є причиною смерті майже 60% та інвалідності – 33% хворих. Значна частина летальних випадків, пов'язаних з патологією серцево-судинної системи, зумовлена гострим інфарктом міокарда (ГІМ) та його ускладненнями, зокрема серцевою недостатністю (СН). Тому актуальним залишається вивчення різних аспектів патогенезу цього захворювання та покращення методів патогенетичного лікування.

Лікування ГІМ продовжує зазнавати істотних змін. Належна практика повинна ґрунтуватися на вагомих доказах, отриманих у відповідно організованих клінічних дослідженнях.

Використання β-адреноблокаторів (ББ) посідає чільне місце в серцево-судинному континуумі (рис. 1).

При цьому, як зазначається в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів 2004 року з використання ББ, механізм їх дії є різнобічним, неоднозначно визначеним і зі значними розбіжностями між окремими препаратами.

У чималій кількості досліджень вивчалося внутрішньовенне введення ББ у гострій фазі ІМ, з огляду на здатність цих засобів обмежувати зону некрозу, зменшувати частоту фатальних аритмій, послаблювати біль. За даними сукупного аналізу 28 досліджень, внутрішньовенна β-адреноблокада забезпечує абсолютне зменшення смертності через 7 діб з 4,3 до 3,7%, що становить 6 врятованих життів на 1 тис. пролікованих пацієнтів. Ці дослідження здійснювалися до впровадження фібринолітичних засобів або виконання первинного перкутанного коронарного втручання (ПКВ). Проведено два рандомізовані дослідження внутрішньовенної блокади на тлі фібринолітиків. Але кількість подій була недостатньою, щоб робити певні висновки і в той же час визначити позитивний ефект такого підходу (рис. 2).

Ретроспективний аналіз застосування атенололу в дослідженні GUSTO-I та систематичний огляд не свідчать на користь рутинного раннього внутрішньовенного застосування ББ. Частота використання β-адреноблокади в гострій фазі ІМ у багатьох країнах є надзвичайно низькою. Застосування внутрішньовенних ББ є особливо показаним за наявності тахікардії (коли немає проявів СН), відносної гіпертензії або у разі, коли після введення опіоїдів не проходить біль. Спочатку слід оцінити відповідь пацієнта на цю форму терапії шляхом використання короткодіючого препарату. Втім, більшості пацієнтів достатньо пероральної β-адреноблокади. На більш пізніх стадіях захворювання застосування ББ є показаним та обов'язковим, особливо у пацієнтів з проявами СН.

На сьогодні відомо, що суттєвий внесок у появу клінічних ознак СН вносить порушення діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ), лікування якої слід починати якомога раніше, до настання незворотних структурних змін міокарда та систолічної дисфункції [3, 5]. Однак і досі немає одностайної думки про те, як лікувати діастолічну дисфункцію. Великі надії в цьому напрямку пов'язують з використанням ББ – препаратів, що стали суттєвим доповненням у лікуванні класичної

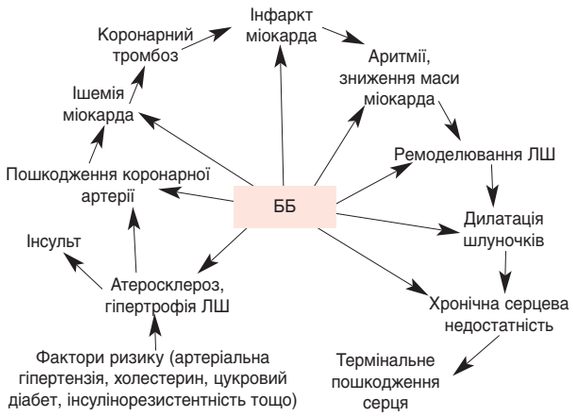


Рис. 1. Серцево-судинний континуум і β-адреноблокатори

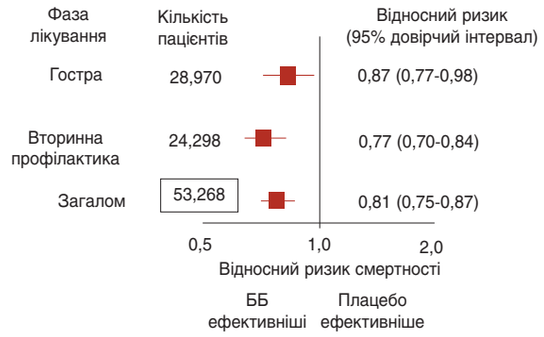


Рис. 2. Ефективність β-адреноблокаторів [9]

Tashchuk.qxd 08.07.2008 12:19 Page 45

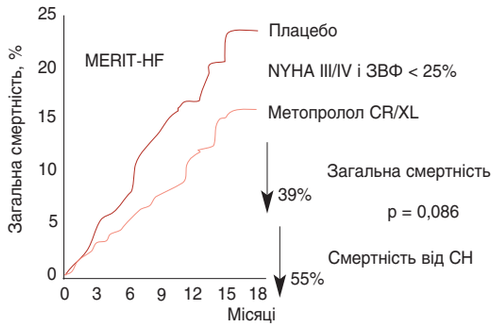


Рис. 3. Зменшення смертності при застосуванні метопрололу

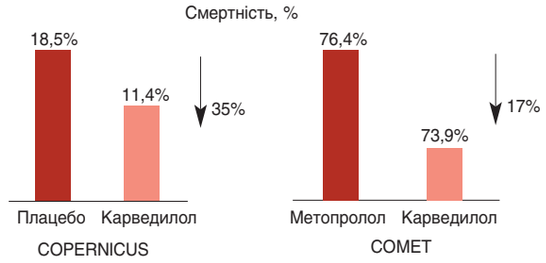


Рис. 4. Зменшення смертності при застосуванні карведилолу або метопрололу

систолічної дисфункції ЛШ. ББ необхідно призначати усім хворим (за винятком протипоказань та непереносимості) з проявами СН, зумовленими ішемічною хворобою серця (ІХС), які перебувають на підтримуючій терапії інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) і діуретиком та мають стабільну гемодинаміку [4].

Результати таких класичних багатоцентрових досліджень, як US Carvedilol Heart Failure Program (USCP, 1996), CIBIS II-III (1999-2003), MERIT-HF (1999) та COPERNICUS (2001), що охопили загалом понад 10 тис. хворих, безапеляційно вказують на необхідність застосування ББ у вказаного контингенту пацієнтів. Застосування ББ (рис. 3), що вивчалися у зазначених дослідженнях (карведилол, бісопролол та ретардна форма метопрололу сукцинату), приводило до статистично високодостовірного зниження частоти летальних випадків за період спостереження на 34-65%, випадків раптової кардіальної смерті – на 41-56% порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо додатково до іАПФ та діуретика.

Про покращання клінічного перебігу СН також свідчило зниження ризику госпіталізації хворих на 20-35%. Щодо інших ББ, то відповідно сплановані багатоцентрові дослідження їх впливу на прогноз життя хворих із СН або не проводилися (пропранолол, атенолол, бетаксолол, dl-соталол), або не продемонстрували достовірного позитивного результату (буциндолол).

Окрім збільшення тривалості життя хворих із СН та зниження ризику їх повторних госпіталізацій, зазначені ББ мають здатність покращувати при тривалому прийомі клінічний стан пацієнтів (знижують функціональний клас), зменшувати дилатацію та підвищувати загальну фракцію викиду (ЗФВ) ЛШ. Дані метааналізів відповідних досліджень продемонстрували, що за розрахунковим показником лікування із застосуванням карведилолу, бісопрололу та метопрололу CR/XL протягом року має значну перевагу щодо запобігання кількості летальних випадків на 1 тис. хворих (71, 41 та 38 відповідно), а за здатністю покращувати ЗФВ ЛШ переважає метопролол CR/XL.

Позитивний вплив β-α-адреноблокаторів пов'язують із неселективним характером β-адреноблокади та наявністю в нього додаткових фармакологічних властивостей, в тому числі антиоксидантних. Крім того, для розвитку СН характерним є перерозподіл β-адренорецепторів від нормального співвідношення $\beta_1/\beta_2/\alpha$ у вигляді 70/20/10 до варіанту 50/25/25, що і спонукає до використання ББ. Окрім цього, карведилол може розглядатися як ББ вибору у пацієнтів із ЗФВ ЛШ ≤ 25%, оскільки є єдиним представником зазначеного класу препаратів, що продемонстрував у спеціально спланованому великому дослідженні COPERNICUS (2001) здатність покращувати прогноз життя таких хворих (рис. 4).

Терапевтична дія карведилолу при СН, окрім ефектів, зумовлених β-адреноблокадою, пов'язана також з його α_1-антагоністичною активністю (периферична вазодилатація, пригнічення стимулів до гіпертрофії та аритмогенної активації міокарда, опосередкованих через α_1-адренорецептори) та із здатністю пригнічувати активований у хворих із хронічною СН процес утворення у тканинах вільних радикалів за рахунок специфічного хімічного зв'язування останніх [4]. Карведилол залишається ББ, що продемонстрував здатність підвищувати ЗФВ ЛШ у хворих на ІХС із систолічною дисфункцією за рахунок відновлення функціонування гібернованих («відключених» внаслідок вираженої перманентної гіпоперфузії) зон міокарда (CHRISTMAS, 2002) [8].

Наступним етапом вивчення ефективності застосування ББ є аналіз досліджень CIBIS I-II-III. У дослідженні CIBIS III 1 010 пацієнтів віком від 65 років із СН NYHA класу II-III та ЗФВ ЛШ < 35% були рандомізовані щодо терапії бісопрололом з наступним приєднанням еналаприлу або зворотної комбінації ліків. У пацієнтів, для яких початковим препаратом був бісопролол з наступним приєднанням еналаприлу, відмічено зниження ризику раптової смерті на 46% протягом першого року порівняно з хворими, які отримували іАПФ як початкову монотерапію (рис. 5). Це дозволило R. Willenheimer у своїй доповіді на Європейському конгресі кардіологів запропонувати якнайшвидше рекомендувати бісопролол усім пацієнтам зі стабільною початковою СН. А трайл CIBIS III створив концепцію «вільного вибору» початкової терапії СН бісопрололом та іАПФ згідно з рішенням лікаря і особливостями пацієнта.

У рандомізованих дослідженнях [1, 2] ефективності тромболітичних препаратів порівняно з плацебо або одного фібринолітичного засобу порівняно з іншим взяли участь понад 150 тис. пацієнтів. В осіб, у яких після початку симптомів інфаркту минуло до 12 годин, переконливо доведений сприятливий вплив фібринолітичної терапії. Метааналіз Fibrinolytic Therapy Trialists свідчить, що у пацієнтів, які поступають протягом 6 годин після початку симптомів з елевацією сегмента ST або блокадою ніжки пучка Гіса, введення тромболітичних засобів дозволяє запобігти приблизно 30 смертельним випадкам на 1 тис. пролікованих осіб, а введення в проміжок часу від 7 до 12 годин після початку симптомів – 20 смертельним

Tashchuk.qxd 08.07.2008 12:19 Page 46

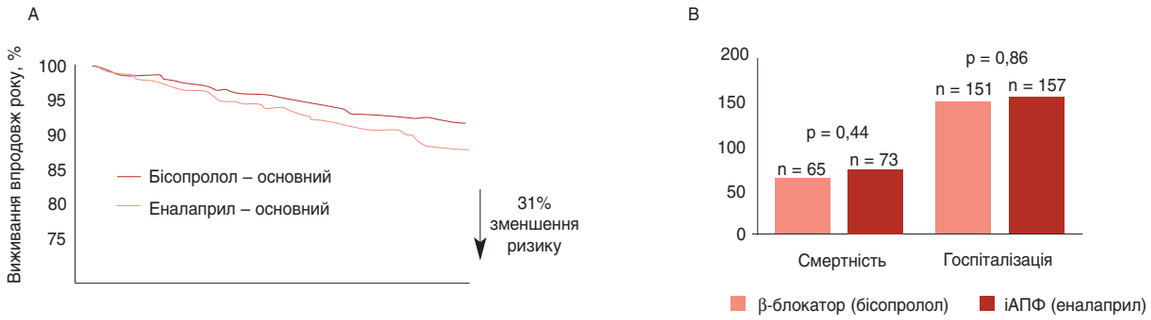


Рис. 5. Результати дослідження CIBIS III. A – виживання впродовж року. B – смертність та госпіталізація

випадкам на 1 тис. пацієнтів. Переконливих доказів ефективності тромболітичної терапії в більш пізні терміни (після 12 годин) немає.

Дослідження ISIS-2 довело істотний додатковий ефект аспірину у зменшенні кількості летальних випадків з різних причин приблизно 50 на 1 тис. пролікованих пацієнтів. Сприятливий ефект терапії спостерігався в усіх попередньо визначених підгрупах. Найбільший абсолютний ефект спостерігався в осіб з найвищим ступенем ризику, тоді як відносний ефект був подібним. У пацієнтів віком від 75 років, лікування яких здійснювалося впродовж 24 годин, вплив на виживання був незначним і статистично недостовірним. Втім, коли тромболітична терапія здійснювалася впродовж 12 годин після початку симптомів, рівень смертності достовірно знизився на 26-29% [10].

Користь тромболітичної терапії є найбільшою, коли вона здійснюється в найбільш ранні терміни після початку симптомів. Аналіз досліджень із участю понад 6 тис. пацієнтів свідчить, що при проведенні догоспітального тромболізису рання смертність зменшувалася на 15-20% [11]. При затримці введення тромболітиків на кожну годину кількість смертельних випадків збільшувалася на 1,6 на 1 тис. пролікованих пацієнтів. За даними іншого метааналізу [12], більш виражене зменшення смертності спостерігалося у разі, коли лікування починалося протягом перших двох годин захворювання (44 проти 20% при більш пізньому проведенні тромболізису).

Ефективність гепарину вивчали у багатьох дослідженнях під час або після фібринолізу, особливо разом з тканинним активатором плазміногену. Гепарин не сприяє поліпшенню негайного лізису згустка. Однак прохідність коронарної артерії (КА) через години-дні після тромболітичної терапії тканинним активатором плазміногену краща при одночасному застосуванні гепарину. Не виявлено відмінностей прохідності у пацієнтів, яких лікували підшкірним чи внутрішньовенним введенням гепарину і стрептокінази. Тривале внутрішньовенне призначення гепарину не дозволяло запобігти реоклюзії після досягнення успішного коронарного фібринолізу, доведеного ангіографічним методом. Під час внутрішньовенної терапії гепарином необхідне ретельне моніторування показника активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), величини якого понад 70 с асоціюються з більшою ймовірністю смерті, кровотечі та реінфаркту.

Низькомолекулярний гепарин – це одна з фракцій стандартного гепарину. Він має низку теоретичних переваг порівняно зі стандартним гепарином. Серед них – краще запобігання новому утворенню тромбіну внаслідок більшого ступеня пригнічення фактора Ха, більш передбачувана кінетика, менше зв'язування з протеїнами, менша активація тромбоцитів, нижча частота виникнення тромбоцитопенії, відсутність необхідності контролю АЧТЧ. Низькомолекулярні гепарини вивчені у великих дослідженнях у пацієнтів з гострими коронарними синдромами без елевації сегмента ST, проте тільки нещодавно почали дослідження в комбінації з фібринолітичними засобами. Два раніше виконані клінічні дослідження дозволяють припустити, що дальтепарин порівняно з гепарином може зменшувати ризик зворотної ішемії та формування тромбів у шлуночках, хоча й за рахунок більшої частоти кровотеч. У трьох нещодавніх ангіографічних дослідженнях застосування еноксапарину або дальтепарину асоціювалося з тенденцією до зменшення ризику реоклюзії і/або більш пізнім збереженням прохідності інфарктзалежної судини. У першому великому дослідженні ASSENT-3 із застосуванням низькомолекулярного гепарину еноксапарину (30 мг внутрішньовенно болюсно і 1 мг/кг кожні 12 годин) разом з тенектеплазою впродовж максимум 7 діб відмічалося зменшення ризику внутрішньогоспітального реінфаркту або внутрішньогоспітальної рефрактерної ішемії порівняно з гепарином. Збільшення частоти внутрішньочерепних кровотеч не спостерігалося. Відмічалося лише незначне збільшення кількості нецеребральних кровотеч порівняно з гепарином. Тенденція до зменшення смертності через 30 днів була на користь еноксапарину. В дослідженні ASSENT-3 PLUS догоспітальне призначення еноксапарину супроводжувалося істотним збільшенням ризику внутрішньочерепних кровотеч порівняно із застосуванням гепарину в пацієнтів віком від 75 років.

Серед ПКВ, які здійснюються в перші години ГІМ, розрізняють первинне ПКВ у поєднанні з фармакологічною реперфузійною терапією та «ПКВ порятунку» після невдалої спроби фармакологічної реперфузії.

Під терміном «первинне ПКВ» розуміють ангіопластику і/або стентування без попередньої або супутньої фібринолітичної терапії [6]. Первинному ПКВ віддають перевагу, якщо його можна виконати впродовж 90 хвилин від моменту госпіталізації. У разі, коли пацієнти поступають у госпіталь, де немає умов для виконання катетеризації, слід здійснити ретельну індивідуалізовану оцінку потенційних переваг механічної реперфузії порівняно з ризиком, а також потенційними витратами часу на транспортування в найближчу лабораторію катетеризації серця. У дослідженні DANAMI-2 стратегію рутинного перевезення хворих у спеціалізований госпіталь для виконання первинної ПКВ порівнювали зі стратегією внутрішньогоспітального тромболізису. Перевезення

хворих з територіальних госпіталів у центри інвазивної кардіології здійснювалося близько 3 годин У середньому термін транспортування становив менше 32 хвилин, а час від прибуття в територіальний госпіталь і до початку ПКВ – менше 2 годин. Через 30 діб спостерігали достовірне зменшення загальної кількості випадків смерті, реінфаркту та інсульту в пацієнтів, яких перевозили для здійснення первинної ПКВ (14,2 проти 8,5%, $p < 0,002$), тоді як зменшення смертності було недостовірним (8,6 проти 6,5%, $p = 0,20$) [7].

Первинне ПКВ ефективне для забезпечення та підтримання прохідності КА, уникаючи ризику кровотечі, характерного фібринолітичній терапії [10]. Рандомізовані клінічні дослідження, в яких порівнювалися результати своєчасно виконаного первинного ПКВ і фібринолітичної терапії у відповідно оснащених центрах з великим обсягом процедур, свідчать про більш ефективне відновлення прохідності, менш часте виникнення реоклюзії, поліпшення ЗФВ ЛШ і кращі клінічні наслідки після виконання первинного ПКВ [13]. Рутинна імплантація коронарного стента в осіб із ГІМ зменшує потребу в реваскуляризації інфарктзалежної судини, але не асоціюється з істотним зменшенням частоти смерті або реінфаркту порівняно з первинною ангіопластикою [6]. У хворих з протипоказаннями для фібринолітичної терапії рівень захворюваності та смертності вищий, ніж у таких без них. Первинне ПКВ може успішно виконуватись у переважної більшості таких пацієнтів і є основним шляхом їх лікування у стані шоку.

Виконання ПКВ негайно після фібринолітичної терапії з метою сприяння реперфузії або зменшення ризику реоклюзії не виправдало сподівань. У низці раніше виконаних досліджень [7] спостерігалася тенденція до збільшення ризику ускладнень і смерті. Втім, ефективність та безпека ПКВ після введення тромболітиків підвищилися внаслідок накопичення досвіду виконання процедур, а також появи стентів і більш потужних антитромбоцитарних засобів (тієнопіридинів та антагоністів глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa). Стратегія поєднання догоспітальної фармакологічної та механічної реперфузії може дати хороші результати, проте на сьогодні вона потребує додаткових доказових даних.

«ПКВ порятунку» визначають як виконання ПКВ на КА, яка після фібринолітичної терапії залишається закритою. Обмежений досвід дозволяє припустити тенденцію до сприятливих наслідків реканалізації інфарктзалежної судини методом ангіопластики. Хоча ймовірність успіху ангіопластики висока, невирішеною проблемою залишається брак надійних неінвазивних методів оцінки прохідності інфарктзалежної КА. Обмежені дані вказують на можливість безпечного перевезення хворого в територіальний госпіталь для виконання «ПКВ порятунку». Коронарне втручання в пацієнтів, які отримали повну дозу фібринолітичного засобу в поєднанні з антагоністом рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa, може супроводжуватися надмірним ризиком ускладнень, зумовлених кровотечами.

Кількість пацієнтів, які потребують хірургічного шунтування КА у гострій фазі ІМ, обмежена. Однак це втручання може бути показане після невдалого ПКВ, коли під час катетеризації раптово виникла оклюзія КА або якщо виконання ПКВ невиправдане [7]. Крім того, шунтування КА здійснюють в окремих пацієнтів з кардіогенним шоком. В осіб з тяжкою СН або шоком перкутанна або хірургічна реваскуляризація можуть покращити виживання.

На кафедрі кардіології, функціональної діагностики, лікувальної фізкультури та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету ми вивчали вплив негайної механічної реканалізації інфарктзалежної КА шляхом застосування черезшкірної коронарної ангіопластики у пацієнтів з ГІМ, ускладненим синдромом СН, на основні клініко-лабораторних та інструментальних показників, госпітальну та позагоспітальну летальність у даної категорії пацієнтів. Обстежених було розділено на дві групи залежно від ефективності проведеної ангіопластики. В групу I увійшли пацієнти з ефективною реваскуляризацією (58,93% осіб), в групу II – пацієнти, в яких ефективної реваскуляризації шляхом черезшкірної ангіопластики досягнути не вдалося, тому реперфузія відбувалася виключно за рахунок тромболізису (41,07%).

Групи не мали відмінностей за віком, статтю, основними параметрами загального аналізу крові та показниками ехокардіографії (ЕхоКГ) на момент госпіталізації й ангіографічною характеристикою КА.

За перший рік після перенесеного ГІМ померло 21,42% пацієнтів, з них 14,28% – під час перебування в стаціонарі, 7,14% – впродовж наступного року спостереження. Аналіз летальності обох груп показав, що в групі I показник госпітальної летальності становив 5,35%, за перший рік спостереження померло 1,78% пацієнтів, таким чином загальний показник летальності становив 7,13%. Серед пацієнтів групи II загальний показник летальності за рік після перенесеного ГІМ становив 14,29%, з них 8,93% припадало на госпітальну летальність, 5,36% – на позагоспітальну. Отже, в групі пацієнтів з механічною реканалізацією та стентуванням інфарктзалежної КА показники летальності значно менші на всіх етапах порівняно з групою тромболізису, що дає підстави стверджувати про високу ефективність інтервенційних втручань в обраної категорії хворих. Частота виникнення повторного ГІМ упродовж першого року спостереження була теж значно нижчою у пацієнтів групи I порівняно з хворими групи II – 3,57 та 7,14% відповідно.

На наступному етапі ми проаналізували, яким чином змінювався вміст основного маркера некрозу міокарда – тропоніну-I (Тр-I) у пацієнтів обох груп на момент госпіталізації та на 10-й день ГІМ. Виявлено, що вихідний рівень Тр-I перевищував нормативні значення в обох групах, що свідчить про виразність некротичного процесу в цієї категорії пацієнтів. На 30-й день ГІМ відмічався достовірно вищий рівень Тр-I ($p < 0,001$) у осіб групи II, що свідчить про більшу ефективність механічної реканалізації порівняно з тромболітичною терапією щодо зменшення рівня маркерів некрозу міокарда.

Важливим аспектом оцінки ефективності проведеного лікування є зіставлення змін показників ЕхоКГ всередині груп I і II. Визначено, що в групі успішної механічної реканалізації інфарктзалежної КА відбувся достовірний приріст кінцевого діастолічного об'єму (КДО) (+14,61%, $p < 0,01$), недостовірні коливання кінцевого

систолічного об'єму (КСО) (-5,12%, p > 0,2), достовірна позитивна динаміка ЗФВ ЛШ (+29,14%, p < 0,001), в групі тромболітичної терапії гемодинамічний ефект був менш вираженим згідно зі змінами КДО (+5,84%, p > 0,1) та КСО (-2,6%, p > 0,5), відмічався достовірний приріст ЗФВ ЛШ (+15,69%, p < 0,01), але зміни були менш виражені порівняно з групою I.

Отже, у пацієнтів з ГІМ, ускладненим синдромом СН, рання механічна реканалізація з наступним стентуванням інфарктзалежної КА є безпечним підходом, якому можна віддати перевагу перед консервативною стратегією ведення пацієнтів, оскільки це покращує показники скоротливої функції міокарда та зменшує кількість летальних випадків упродовж першого року спостереження.

У результаті метааналізу 10 досліджень [14] з раннім внутрішньовенним введенням нітратів, виконаним у 2 041 пацієнта, виявлено достовірне зменшення смертності приблизно на одну третину. Але кожне з цих досліджень було невеликим за обсягом. Зареєстровано 329 смертельних випадків, і хоча результати виявилися високодостовірними, вони характеризувалися широкими довірчими інтервалами. У дослідженні GISSI-3 з участю 19 394 пацієнтів порівнювали стратегії застосування нітратів рутинно або в окремих пацієнтів з триваючою ішемією. При стандартизованому призначенні нітратів не спостерігалося достовірного зменшення смертності. У дослідженні ISIS-4, у якому пероральний ізосорбід мононітрат призначали від початку захворювання протягом одного місяця, також не отримано доказів сприятливого впливу препарату. У дослідженні ESPRIM не доведена користь застосування молсидоміну, донора оксиду азоту. Отже, немає переконливих доказів доцільності застосування нітратів у початковій фазі ГІМ, рівень доказовості С – узгоджене рішення експертів, не підтверджене дослідженнями.

Чітко встановлено, що іАПФ необхідно призначати пацієнтам зі зниженою скоротливістю міокарда або в яких на ранній фазі захворювання виникали прояви СН [14]. У дослідженнях GISSI-3 та ISIS-4 застосування іАПФ від першого дня захворювання незначно, але достовірно зменшувало смертність протягом наступних 4-6 тижнів, чого не виявлено у дослідженні CONSENSUS II. Очевидно, це зумовлено випадковими факторами або раннім введенням препарату внутрішньовенно. Систематичний аналіз досліджень ефективності іАПФ у ранні терміни ІМ вказує на безпеку та хорошу переносимість цих засобів. Їх прийом асоціюється з невеликим, але достовірним зменшенням смертності через 30 діб після початку захворювання, причому сприятливий ефект у більшості пацієнтів досягався протягом першого тижня [1, 2]. Нині існує загальна згода щодо початку застосування іАПФ протягом перших 24 годин, якщо немає протипоказань. Втім, зберігаються розбіжності думок щодо доцільності призначення іАПФ: усім пацієнтам, чи лише тим, які мають підвищений ступінь ризику.

У декількох дослідженнях встановлено, що іАПФ зменшують смертність після перенесеного ГІМ зі зниженою ЗФВ ЛШ. У дослідження SAVE включали пацієнтів у середньому через 11 днів після гострої події. В усіх пацієнтів ЗФВ ЛШ становила менше 40% при радіоізотопній вентрикулографії і не визначалася маніфестна ішемія при навантажувальному тесті. Протягом першого року не відмічався сприятливий вплив на виживаність, але в наступні 3-5 років смертність зменшилася на 19% (з 24,6 до 20,4%). Водночас навіть упродовж першого року спостерігалося менше випадків реінфарктів і виникнення СН.

Дані тривалих спостережень, здійснених після досліджень ефективності іАПФ у післяінфарктних пацієнтів, а також дані дослідження HOPE свідчать про користь призначення цих препаратів принаймні протягом 4-5 років, навіть коли немає дисфункції ЛШ. Досягнутий ефект може бути навіть більшим у пацієнтів з цукровим діабетом, які перенесли ІМ. Тривале призначення іАПФ після ІМ, подібно до аспірину і ББ, виправдане, якщо пацієнти добре переносять ці засоби.

Блокада альдостерону призводить до зниження частоти виникнення летальних випадків, причиною яких була прогресуюча СН, та частоти раптової летальної події внаслідок серцево-судинних захворювань, а також частоти госпіталізації внаслідок серцевої патології у пацієнтів з тяжкою СН та систолічною дисфункцією ЛШ, які приймали іАПФ. Блокада альдостерону також запобігає ремоделюванню шлуночка та надмірному утворенню колагену в пацієнтів з дисфункцією ЛШ після ГІМ, впливає на ряд патофізіологічних механізмів, які, очевидно, є важливими для прогнозу в осіб з ГІМ [5, 8].

Для з'ясування ролі блокади альдостерону в зниженні летальності та частоти госпіталізації у пацієнтів з ГІМ, що ускладнився дисфункцією ЛШ, було проведено клінічне випробування вивчення ефективності еплеренону та частоти виживаності пацієнтів з СН після ГІМ (EPHESUS). У ході дослідження було доведено, що лікування блокатором альдостерону та селективним блокатором мінералокортикоїдних рецепторів еплереноном призводить до зниження загальної летальності та летальності внаслідок серцево-судинної патології або госпіталізації з приводу серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ГІМ, що ускладнився дисфункцією ЛШ та СН, на фоні оптимальної медикаментозної терапії.

Таким чином, аналіз багатоцентрових досліджень та отриманих власних результатів показав, що поряд із численними успіхами в лікуванні синдрому СН, що виник на фоні перенесеного ГІМ, ціла низка питань потребує подальшого вивчення з метою поліпшення стратегії госпітального та позагоспітального ведення такої категорії пацієнтів.

Література

1. Амосова Е.Н., Ткаченко Л.А. Лечение инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST. Основные положения рекомендаций Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации кардиологов. – 2004 (часть I) // Серце і судини. – 2005. – № 2. – С. 19-26.

2. Амосова Е.Н., Ткаченко Л.А. Лечение инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST. Основные положения рекомендаций Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации кардиологов. – 2004 (часть II) // Серце і судини. – 2005. – № 4. – С. 15-28.

3. Белов Ю.В., Вараксин В.А. Структурно-геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном ремоделировании левого желудочка // Кардиология. – 2003. – № 1. – С. 73-80.

4. Воронков Л.Г., Коваленко В.Н., Рябенко Д.В. Хроническая сердечная недостаточность: механизмы, стандарты диагностики и лечения / Под ред. проф. В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 1999. – 128 с.

Повний список літератури, що включає 14 пунктів, знаходиться в редакції.

Tkachishin.qxd 08.07.2008 12:19 Page 49

В.С. Ткачишин, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Варикозна хвороба як професійне захворювання

Варикозне розширення вен (від лат. – varix, varicis – здуття на венах) або варикозна хвороба (ВХ) – захворювання вен, що характеризується нерівномірним збільшенням їхнього просвіту, вузлоподібною звивистістю, а також стоншенням венозної стінки.

Варикозне розширення вен може виникати в різних органах, наприклад у стравоході (портальна гіпертензія), сім'яному канатику (варикоцеле). Найчастіше серед населення нашої держави та у світі в цілому зустрічається ураження вен нижніх кінцівок, надалі – ВХ. За літературними даними, в осіб віком від 15 років це захворювання виявляється у 10-15% чоловіків та 20-25% жінок. ВХ – широко поширена в Україні патологія судин, на яку страждає 15-17% населення в цілому та 25% працездатного населення України.

Залежно від причини виникнення розрізняють первинне та вторинне варикозне розширення вен нижніх кінцівок.

Первинна ВХ може бути пов'язана з уродженою слабкістю венозної стінки, недостатністю клапанів вен (глибоких, поверхневих, комунікантних). Факторами, що провокують виникнення хвороби, є надмірні фізичні навантаження, робота, пов'язана з тривалим перебуванням на ногах.

Вторинне варикозне розширення вен нижніх кінцівок розвивається після перенесеного тромбозу глибоких вен гомілки, стегна, клубових вен або нижньої порожньої вени (посттромбофлеботичний синдром), перев'язки або компресії їх ззовні (пухлина, травма), неспроможності клапанів глибоких вен.

Етіологія ВХ

Для здійснення нормального венозного відтоку з нижніх кінцівок і повернення венозної крові до серця є певний фізіологічний механізм (рис. 1).

Існує достатня кількість теорій для пояснення розвитку варикозного розширення вен нижніх кінцівок, зокрема:

1. Механічна теорія пояснює виникнення ВХ утрудненням відтоку крові з нижніх кінцівок унаслідок тривалого перебування на ногах або компресії вен. В якості доказів подаються статистичні дані про порівняно велику частоту випадків варикозного розширення вен у працівників певних професій (продавців, хірургів, вантажників тощо), у людей, що страждають закрепами і кашлем, у вагітних. Вагітність є провокуючим фактором у виникненні ВХ і однією з причин того, що у жінок ця хвороба розвивається у 3 рази частіше, ніж у чоловіків.

Однак з позицій даної теорії неможливо пояснити, чому в половини всіх хворих спостерігається лише однобічне варикозне розширення вен, хоча обидві кінцівки знаходяться в однакових умовах.

2. Нейроендокринна теорія надає важливе значення в розвитку варикозного розширення вен ослабленню тонусу венозної стінки внаслідок гормональної перебудови в організмі (вагітність, менопауза, період статевого дозрівання тощо).

Однак ця теорія також не дає вичерпного пояснення складному патогенезу хвороби, тому що в більшості хворих варикозне розширення вен не супроводжується нейроендокринними розладами.

3. Теорія клапанної недостатності базується на твердженні, що ВХ виникає або внаслідок уродженої відсутності венозних клапанів, або внаслідок їхньої функціональної неспроможності при їх недостатньому розвитку.

Однак прямих доказів на користь уродженої недостатності клапанів мало.

Рис. 1. Фізіологія венозного кровообігу нижніх кінцівок

Tkachishin.qxd 08.07.2008 12:19 Page 50

4. Спадкова теорія спирається на те, що ВХ досить часто зустрічається в осіб, у батьків яких було аналогічне захворювання.

Однак дана теорія не завжди підтверджується.

5. Теорія розкриття артеріоло-венулярних анастомозів. У нормі артеріоло-венулярні анастомози є у всіх людей, але в звичайних умовах вони закриті й не функціонують. Під впливом несприятливих факторів (професія, пов'язана з ортостатичним положенням, що утруднює відтік крові з нижніх кінцівок; компресія вен пухлинами; закрепи, кашель; гормонально-нервова перебудова організму при вагітності, менопаузі, інфекції, інтоксикації) вони розкриваються і стають активними у функціональному відношенні. Унаслідок цього у вени нижніх кінцівок починає надходити більша кількість крові під вищим тиском, просвіт вен розширюється, розвивається вторинна клапанна недостатність і з'являються варикозні вузли.

Патогенез ВХ

Патогенез ВХ представлений на рисунку 2.

Наведені дані свідчать про те, що виникнення варикозного розширення вен зумовлене одночасним впливом ряду факторів, які можна розділити на дві групи:

1. Фонові, сприятливі для виникнення – уроджені або набуті зміни вен, до яких належать наявність нефункціонуючих артеріоло-венулярних анастомозів, нейроендокринні розлади, зниження тонусу стінок вен.

2. Виробничі фактори, які викликають підвищення тиску у венах нижніх кінцівок і утруднення відтоку венозної крові.

Таким чином, ВХ зумовлена багатьма причинами, серед яких поряд із перерахованими вище мають велике значення і професійні фактори. Тривале і часте підвищення внутрішньочеревного тиску, зумовлене напругою черевної стінки, в цьому випадку створює перешкоди для відтоку крові з вен нижніх кінцівок. Особливе значення в розвитку ВХ має тривале стояння, тому що за відсутності скорочення м'язів нижніх кінцівок не спрацьовує основний механізм, що сприяє відтоку крові з глибоких і поверхневих вен ніг. Виникненню та розвитку розширення вен сприяють також фактори, що утруднюють нормальну роботу серця і судин (робота в зігнутому та напівзігнутому положенні).

Варикозне розширення вен нижніх кінцівок розвивається, як правило, через 6-8 років роботи у відповідних несприятливих умовах. Виникненню ВХ сприяє вагітність у працюючих жінок. Часто розширення вен сполучається з плоскостопістю та грижами черевної стінки, що свідчить про системну слабкість зв'язкового апарата в таких осіб.

Відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 8 листопада 2000 р. № 1662 «Про затвердження переліку професійних захворювань» виражене варикозне розширення вен на ногах, ускладнене запальними (тромбофлебіт) або трофічними розладами, визначене у п. 5 розділу IV «Захворювання, пов'язані з фізичним перевантаженням та перенапруженням окремих органів і систем» (табл. 1).

Клінічна картина

Першими клінічними ознаками захворювання є швидка стомлюваність ніг, відчуття тяжкості, шкірної сверблячки, тепла, до кінця дня виникає набряк ділянки гомілковостопного суглоба та гомілки, потім – помірне розширення вен на стегні і гомілці. Варикозне розширення вен добре проявляється у вертикальному положенні у вигляді звивистих стовбурів, вузлів, виступаючих сплетень. У 75-80% хворих уражається стовбур і розгалуження великої підшкірної вени, у 5-10% – мала підшкірна вена; обидві вени втягуються у патологічний процес у 7-10% хворих. За зовнішнім виглядом розрізняють циліндричну, змієподібну, мішкоподібну та змішані форми варикозного розширення вен. При пальпації вони пружної еластичної консистенції, температура шкіри над варикозними вузлами вища, ніж на інших ділянках. У горизонтальному положенні хворого напруженість вен зменшується.

Рис. 2. Патогенез розвитку ВХ

Tkachishin.qxd 08.07.2008 12:19 Page 51

Це розширення поступово прогресує, з'являються вузли, звивистість судин. Скарги на тяжкість і розпирання в нозі стають постійними. З'являються судоми в литкових м'язах, як правило, вночі.

Пізніше виникає майже постійний больовий синдром, парестезії в ногах, стабільний набряк стоп або гомілок. Набряки виникають надвечір, після ходьби і тривалого стояння на ногах, цілком зникають до ранку наступного дня після нічного відпочинку. Згодом з'являється пігментація шкірних покривів нижньої третини гомілки, більш виражена над внутрішньою щиколоткою, шкіра втрачає свою еластичність, стає блискучою, сухою, легко пошкоджується, щільно спаяна зі склеротично зміненою підшкірною жировою клітковиною.

Таким чином, у перебігу ВХ можна виділити основні клінічні синдроми, представлені у таблиці 2.

Основні клініко-об'єктивні прояви захворювання за даними K. Xavier et al. (2001) розподіляються приблизно так, як представлено в таблиці 3.

За наявністю клініко-об'єктивних даних виділяють такі стадії ВХ:

I стадія – відсутність скарг за наявності косметичних проявів;

II стадія – відчуття тяжкості, розпирання, судоми у нічний час, парестезії;

III стадія – набряки, індурація шкіри та підшкірної клітковини, пігментація;

IV стадія – утворення виразок.

Таблиця 1. ВХ у переліку професійних захворювань

Найменування захворювання	Код згідно з МКХ-10	Небезпечні та шкідливі речовини і виробничі фактори, вплив яких може викликати професійне захворювання	Перелік робіт та виробництв, на яких можливе виникнення професійного захворювання
IV. Захворювання, пов'язані з фізичним перевантаженням та перенапруженням окремих органів і систем			
5. Виражене варикозне розширення вен на ногах, ускладнене запальними (тромбофлебіт) або трофічними розладами	I83.2	Тривале перебування у вимушеній робочій позі стоячи	Роботи, пов'язані з тривалим статичним напруженням, перебуванням на ногах, систематичним перенесенням значних вантажів; роботи в гірничих виробках: прохідні, бурильні, кріпильні тощо, особливо на круто спадних пластах

Таблиця 2. Основні клінічні синдроми при ВХ

Синдром	Прояви
Больовий	Біль у нижніх кінцівках (еквіваленти – відчуття швидкої стомленості, тяжкості, розпирання)
Виразково-некротичний	Утворення трофічних виразок
Ішемічний	Шкірна сверблячка, відчуття тепла, парестезії
Набряковий	Набряки нижніх кінцівок
Судомний	Судоми в литкових м'язах в основному в нічні часи
Трофічних порушень	Варикозно розширені вени, утворення вузлів, зони індурації, пігментації, склерозу шкіри

Перебіг захворювання може ускладнитися розвитком гострого тромбофлебіту з вираженим больовим синдромом, кровотечею з варикозних вузлів, трофічними виразками, рожею, лімфангіїтом.

Розрив варикозно розширеної вени виникає від незначних ушкоджень стоншеної і спаяної з веною шкіри. Кров виливається струменем з вузла, що лопнув, іноді крововтрата може бути досить значною.

При розвитку гострого тромбофлебіту з'являється болюче ущільнення вздовж розширеної вени, утруднення при ходьбі. При обстеженні звертає на себе увагу гіперемія шкірних покривів над затромбованими венами, що пальпуються у вигляді щільних болючих тяжів.

Трофічні виразки, як правило, виникають на внутрішній поверхні нижньої третини гомілки та над щиколоткою. Їхній появі нерідко передує дерматит, що супроводжується мокнучою екземою і болісною сверблячкою. Виразки звичайно одиночні, але можуть бути і множинні, як правило, плоскі, їх дно рівне, краї з неправильними контурами, положисті, виділення незначні, серозні або гнійні. Виразки при ВХ довго не гояться. Їх рецидиви завдають хворим болісних страждань. Стають особливо болючими при приєднанні інфекції. Наростає індурація підшкірної клітковини. Хворі не можуть довго стояти та ходити через відчуття важкості в ногах, швидко стомлюються. Такі зміни представлені на рисунку 3.

Дистрофічні зміни м'яких тканин кінцівки спостерігаються у вигляді індурації, гіперпігментації, гемосидерозу, дерматитів, екзем, трофічних виразок або ділянок гіперпігментації на місці колишніх виразкових дефектів.

Рожа в даному випадку розглядається як інфекційне ураження шкіри на гомілках у зонах проявів ВХ β-гемолітичним стрептококом групи А. Зараження з виникненням рожі відбувається контактним шляхом через ушкоджені ділянки шкіри. Можливий повітряно-краплинний шлях передачі збудників з формуванням вогнища інфекції в носоглотці, мигдалинах і наступним інфікуванням мікроорганізмами через шкіру рук, а також лімфогенний і гематогенний шляхи. Основними проявами рожі є обмежене запалення шкіри, лихоманка й інтоксикація.

Гострий лімфангіїт виникає в даному випадку в результаті інфікування ран і виразок, що виникають при ВХ. В ділянці вогнища інфекції з'являється суцільне або плямисте почервоніння шкіри у вигляді смуг, що розташоване від вогнища інфекції в бік регіонарних лімфатичних вузлів. Уздовж цих смуг іноді пальпується болюче ущільнення у вигляді шнура. У хворих відзначається лихоманка, у тяжких випадках з ознобом, слабкий біль (почуття печіння). Майже завжди паралельно збільшуються регіонарні лімфатичні вузли, що позв'язано з розвитком гострого лімфаденіту.

Таблиця 3. Розподіл основних клініко-об'єктивних проявів ВХ

Клініко-об'єктивні прояви ВХ	Відсоток виявлення
Видиме варикозне розширення вен	34,8
Набряки нижніх кінцівок	11,9
Зміни шкіри	40,9
Сліди від загоєних трофічних виразок	9,5
Відкриті виразки	2,9
Тяжкість, відчуття втоми у нижніх кінцівках	76,1
Тромбофлебіт в анамнезі	22,2

Tkachishin.qxd 08.07.2008 12:19 Page 52

ВХ супроводжується розвитком хронічної венозної недостатності (ХВН). Виділяють 4 ступеня розвитку ХВН:

I. Компенсована форма.

II. Варикозна форма посттромбофлеботичної хвороби.

III. Посттромбофлеботична хвороба з екземами, дерматитом з прогресуючим перебігом.

IV. Із вазотрофічними виразками, тривалим перебігом патологічного процесу та, як правило, неефективним лікуванням.

Діагноз ВХ

Діагностика варикозного розширення вен при правильній оцінці скарг, анамнестичних даних і результатів об'єктивного дослідження не становить істотних труднощів. Варикозно розширені вени виявляються при огляді та пальпації. Важливе значення для точного діагнозу мають проби, що відображають функціональний стан різних ланок венозної системи. Функціональний стан вен нижніх кінцівок оцінюють за допомогою різних проб (табл. 4). Основною метою їх проведення є виключення вторинного варикозу, виявлення неспроможності остиального клапана великої підшкірної вени, стану комунікантних та прохідності глибоких вен.

1. Проба Троянова-Тренделенбурга. Пацієнт, перебуваючи у горизонтальному положенні, піднімає хвору ногу догори під кутом 45°. Погладжуючи від стопи до паху, лікар сприяє спорожнюванню поверхневих вен. Після спорожнення системи поверхневих вен лікар здавлює велику підшкірну вену нижче пупартової зв'язки в місці її впадання в стегнову і, не віднімаючи пальця, просить хворого встати. Хворий встає. Стовбур великої підшкірної вени спочатку залишається порожнім. Через 20-30 секунд видно, що варикозні вузли на гомілці починають повільно наповнюватися кров'ю, що притікає знизу догори. Таке наповнення свідчить про те, що клапани комунікантних вен функціонують. Швидке, протягом 5-7 секунд, наповнення підшкірних вен свідчить про те, що клапани комунікантних вен пропускають кров із глибоких вен у поверхневі. Поки палець продовжує здавлювати стовбур, наповнення вузлів менш напружене, ніж до дослідження. Тільки після відпускання пальця вена швидко наповнюється кров'ю зверху вниз і напруження вузлів збільшується, при неспроможності остиального клапана відмічається виражена зворотна хвиля крові.

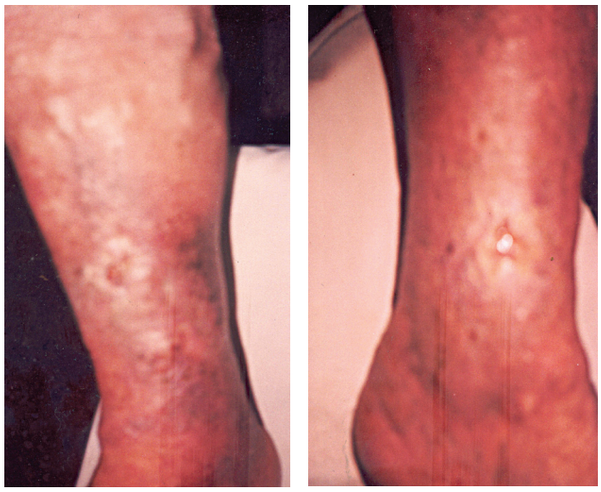


Рис. 3. Характерні прояви ВХ

Позитивний результат проби Троянова-Тренделенбурга вказує на недостатність венозних клапанів, зокрема остиального, розташованого в місці переходу великої підшкірної вени в стегнову. При проведенні даної проби здавлювання вени можна здійснювати і джгутом, що накладається у верхній третині стегна.

2. Проба Гаккенбруха. Хворий знаходиться у вертикальному положенні. Лікар прикладає руку до стегна у місці впадання великої підшкірної вени в стегнову і просить хворого покашляти. При цьому прикладені до стегна пальці відчувають поштовх. Позитивний симптом кашльового поштовху вказує на недостатність остиального клапана і є наслідком підвищення тиску в системі нижньої порожньої вени.

3. Проба Пратта-2. Хворому у горизонтальному положенні після спорожнення підшкірних вен на ногу, починаючи зі стопи, накладають еластичний бинт, що здавлює поверхневі вени. На стегно під пупартовою зв'язкою, на 5-6 см вище вже накладеного першого туру бинтів, накладають джгут. Після того як хворий встане на ноги, під самим джгутом накладають другий тур еластичного бинта. Потім перший (нижній) бинт знімають виток за витком, а верхнім обвивають кінцівку донизу так, щоб між бинтами залишався постійний проміжок у 5-6 см. Швидке наповнення варикозних вузлів після зняття першого туру бинтів на вільній від них ділянці вказує на наявність тут комунікантних вен з недостатністю клапанів. Їх відмічають розчином брильянтового зеленого.

4. Триджгутова проба Шейніса. Хворого кладуть на спину і піднімають ногу, як при пробі Троянова-Тренделенбурга. Після того як підшкірні вени спадуться, накладають три джгути: у верхній третині стегна (поблизу пахової складки), на серединій ділянці стегна і відразу під коліном. Рівень накладення джгутів може змінюватися. Хворому пропонують встати на ноги. Швидке набрякання вен на якій-небудь ділянці кінцівки, обмеженій джгутами, вказує на наявність у цьому відділі комунікантних вен з неспроможними клапанами. Швидке наповнення варикозних вузлів на гомілці свідчить про наявність змінених комунікантних вен нижче джгута. Переміщаючи останній униз гомілкою (при повторенні проби), можна більш точно локалізувати їхнє розташування.

5. Проба Тальмана. Здійснюється аналогічно попередній, але замість трьох джгутів використовують один довгий (2-3 м) з м'якої гумової трубки, що накладають на ногу по спіралі знизу вверх. Відстань між витками джгута повинна бути 5-6 см.

6. Маршова проба Дельбе-Пертеса. На початку проби хворий стоїть. Коли в нього максимально наповнюються підшкірні вени, на стегно, у середній його третині, накладають джгут, що здавлює тільки поверхневі вени. Потім

Таблиця 4. Клініко-функціональні проби при ВХ

Стан венозних структур	Проба
Стан клапанного апарата поверхневих вен	Троянова-Тренделенбурга Гаккенбруха
Спроможність клапанного апарата комунікантних вен	Пратта-2 Триджгутова проба Шейніса Тальмана
Прохідність глибоких вен	Маршова проба Дельбе-Пертеса Пратта-1

Tkachishin.qxd 08.07.2008 12:19 Page 53

хворого просять походити або помарширувати на місці протягом 3-5 хвилин. Якщо комунікантні і глибокі вени добре функціонують, то підшкірні вени швидко спорожнюються і спадаються. Позитивна проба свідчить, що глибокі вени прохідні. Якщо вени після ходьби не спорожнюються, результат проби треба оцінювати обережно, тому що він не завжди вказує на непрохідність глибоких вен, а може залежати від неправильного проведення проби (здавлювання глибоких вен надмірно туго накладеним джгутом), наявності нижче джгута неспроможних комунікантних вен, а також значного склерозу вен, що перешкоджає спаданню їхніх стінок.

7. Проба Пратта-1. Після виміру окружності гомілки хворого кладуть на спину і погладжуванням уздовж вен спорожнюють їх від крові. На ногу, починаючи знизу, туго накладають еластичний бинт, щоб надійно здавити підшкірні вени. Хворому пропонують походити протягом 10 хвилин. Поява болю вказує на ураження глибоких вен. Збільшення окружності гомілки після ходьби при повторному вимірі також свідчить про непрохідність глибоких вен.

Серед інструментальних методів дослідження, що використовуються при ВХ, – флебографія, термографія, реовазографія, флебоманометрія.

При клінічних і функціональних дослідженнях у 15% випадків можуть бути помилки в оцінці прохідності глибоких вен. Для уточнення цього застосовують один із видів ангіографії – флебографію. Вона дозволяє оцінити характер змін, прохідність глибоких вен, стан клапанного апарата глибоких і комунікантних вен. Необхідність у цьому дослідженні особливо гостро виникає в тих випадках, коли клінічні дані та функціональні проби не дають чіткого уявлення про стан вен. Показаннями для контрастної флебографії є також наявність або підозра на тромбоз глибоких і комунікантних вен з трофічними виразками гомілки. Для цього застосовують пряму внутрішньовенну флебографію, що буває дистальною або проксимальною. При дистальній флебографії контрастну речовину вводять в одну з вен тильної сторони стопи або медіальну крайову вену. Щоб контраст потрапив у глибокі вени, у нижній третині гомілки над щиколотками накладають гумовий джгут. Дослідження доцільно проводити у вертикальному положенні хворого з використанням функціональних проб (функціонально-динамічна флебографія). Застосовують серійну рентгенографію: перший знімок роблять відразу ж після ін'єкції (фаза спокою), другий – при напружених м'язах гомілки в момент підйому хворого на носки (фаза м'язової напруги), третій – після 10-12 підведень на носках (фаза релаксації).

У нормі в перших двох фазах контрастна речовина заповнює глибокі вени гомілки та стегнову вену. На рентгенологічних знімках видно гладенькі правильні контури зазначених вен, добре прослідкується їхній клапанний апарат. У третій фазі вени цілком спорожнюються від контрастної речовини. На флебограмах із затримки контрасту вдається чітко визначити локалізацію неспроможних комунікантних вен.

При проксимальній флебографії контрастну речовину вводять безпосередньо в стегнову вену шляхом її пункції або катетеризації через підшкірну вену. Це дослідження дозволяє уточнити стан клапанного апарата стегнової вени і прохідність клубових вен. Таким чином, діагноз і стадія захворювання при ВХ повинні бути підтверджені ангіологом.

Термографія дозволяє знайти невидимі оком ділянки розширених вен, уточнити локалізацію неспроможних комунікантних вен. На термограмах розширені вени визначаються у вигляді світлих ділянок на сірому тлі при різних відтінках чорно-білого зображення і ділянок гіпертермії при кольоровому зображенні.

Обов'язковим параклінічним методом дослідження є також реовазографія гомілок. За її даними визначають показники, які характеризують кровозабезпечення кінцівок, тонус артеріальних судин, периферичний опір та венозний відтік. Ці показники оцінюються як при вихідному положенні кінцівок, так і після проведення функціональних проб. Патологія вен також характеризується таким якісним показником, як наявність дихальних та пресистолічної хвиль, які особливо чітко фіксуються при проведенні функціональних проб, зокрема ортостатичної.

При ВХ можливе також вимірювання венозного тиску в судинах нижніх кінцівок. У цих випадках відмічається наявність регіонарної гіпертензії. Важливим методом дослідження, що відображає стан глибоких вен, є функціонально-динамічна флебоманометрія, під час якої вимірювання венозного тиску здійснюється з різними динамічними пробами – пробою Вальсальви (натужуванням) і м'язовим навантаженням (10-12 присідань).

Для дослідження тиску в глибоких венах на гомілку накладають еластичний бинт до здавлювання підшкірних вен, пунктирують одну з вен тильної сторони стопи і голку з'єднують з електроманометром.

При оцінці флеботонограм враховують такі показники: вихідний тиск, тиск при пробі Вальсальви, систолічний підйом (при скороченні м'язів гомілки), діастолічний спад (при їхньому розслабленні), систоло-діастолічний градієнт на початку і в кінці м'язового навантаження, а також час повернення венозного тиску до вихідного рівня. При прохідних глибоких венах при пробі Вальсальви тиск підвищується на 10-15%, систолічний і діастолічний тиск знижується на 45-50%, значно зменшується систоло-діастолічний градієнт. Після м'язового навантаження тиск повільно повертається до вихідного рівня.

Для біохімічних досліджень характерно те, що час згортання крові в два рази менше в нозі, ніж у руці, має місце відносний лімфоцитоз у крові, взятої з ноги порівняно з тією, що взята з руки.

У формулюванні розгорнутого клінічного діагнозу первинного варикозного розширення вен нижніх кінцівок повинні бути відображені особливості клінічного перебігу (неускладнений, ускладнений), конкретно зазначені вени з неспроможним клапанним апаратом (поверхневі, комунікантні, глибокі або їх комбінація), визначена стадія захворювання (компенсації, декомпенсації) та ступінь ХВН.

Лікування ВХ

ВХ – важлива медико-соціальна проблема, яка супроводжується значними затратами на лікування. На сучасному етапі здійснюється постійний пошук нових високоефективних препаратів і використовуються різноманітні методи консервативного та хірургічного лікування.

Tkachishin.qxd 08.07.2008 12:19 Page 54

Лікування варикозного розширення вен у початковій фазі консервативне: бинтування кінцівки еластичним бинтом, який накладають ранком у ліжку на злегка підняту ногу. Бинтування починають від пальців стопи. Замість еластичного бинта можна використовувати спеціально підібрані за розміром медичні панчохи, які забезпечують достатню компресію тканин кінцівки від стопи до стегна.

Із консервативних методів лікування використовують препарати місцевої дії при нанесенні на зону ураження та системної дії при пероральному прийомі.

Із засобів лікування ефективними є препарати, що містять гірудин, есцин, протизапальні компоненти. Показані також дезагреганти і засоби, що покращують мікроциркуляцію, підвищують капілярорезистентність. Проведені власні дослідження (В.С. Ткачишин та співавт., 2008) дозволяють зробити висновок, що застосування методів консервативної терапії позитивно впливає на клініко-об'єктивні прояви патологічного процесу при ВХ (табл. 5).

Початкові форми захворювання іноді лікують за допомогою ін'єкції у варикозно розширену вену засобів, що викликають її облітерацію. Таку склерозуючу терапію проводять в умовах стаціонару. При вираженому розширенні вен цей метод малоефективний і навіть небезпечний, тому що склерозуючий препарат може потрапити в глибокі вени і викликати розповсюджений тромбофлебіт.

Основний метод лікування вираженого варикозного розширення вен – хірургічний. Оперувати доцільно до розвитку трофічних змін шкіри. Хірургічне лікування полягає у видаленні підшкірних і перев'язці неспроможних комунікантних вен.

Проблема ранньої діагностики та своєчасного адекватного лікування ВХ була і залишається актуальною на сучасному етапі. Це пояснюється тим, що при несвоєчасному встановленні діагнозу та неефективному лікуванні ВХ має тенденцію до швидкого прогресування. Цей процес супроводжується тривалими строками тимчасової, а в подальшому – призводить до стійкої непрацездатності. Встановлення групи інвалідності у досить молодому віці призводить до значних економічних втрат.

Експертиза працездатності

При направленні на роботу осіб з варикозним розширенням необхідно враховувати особливості професій, що сприяють розвитку захворювання. Особливу увагу варто звертати па підлітків з варикозним розширенням вен. При професійному доборі такі підлітки не повинні направлятися на роботу, пов'язану з тривалим стоянням, перенесенням вантажу, перебуванням у нахиленому положенні. У випадках вираженого й ускладненого варикозного розширення вен варто рекомендувати перехід на роботу сидячого типу.

Таблиця 5. Динаміка клініко-об'єктивних проявів при ВХ в процесі лікування

Симптоми	До лікування, %		Після лікування, %		
	відсутні	виражені	відсутні	менш виражені	стан без змін
Біль або відчуття важкості в ногах	10	90	37,5	45	17,5
Набряки ніг	15	85	55	32,5	12,5
Судоми литкових м'язів	30	70	65	25	10

При розвитку трофічних порушень (набряки, виразки тощо) у багатьох хворих спостерігаються обмеження або втрата працездатності.

Професійними визнаються тільки виражені прояви захворювання, ускладнені тромбофлебітом або трофічними порушеннями при виконанні робіт, пов'язаних із тривалою статичною напругою.

Зв'язок захворювання з умовами праці встановлюється за наявності:

- стажу більше 10 років на роботах, пов'язаних із тривалою статичною напругою, стоянням більше 80% часу за зміну;
- виписки з амбулаторної карти із зазначенням термінів щодо первинного встановлення захворювання, його динаміки, наявності ускладнень у вигляді тромбофлебіту або виражених трофічних розладів, частоти і тривалості лікування. У жінок варто враховувати перенесені ускладнення вагітності й пологів;
- санітарно-гігієнічної характеристики із зазначенням напруженості праці (нерегулярним переносом вантажів вагою більше 30 кг для чоловіків і більше 10 кг для жінок, постійним переносом вантажів вагою більше 15 кг для чоловіків і більше 7 кг для жінок), статичної напруги і її тривалості в процесі роботи, охолодження.

Встановити зв'язок захворювання з професією можливо протягом найближчих 5 років, якщо хворий через тромбофлебіт або виражені трофічні розлади за рішенням лікарської консультативної комісії змушений був залишити роботу з основної спеціальності і на момент огляду не відзначено істотного регресу патології.

Відповідальними за виникнення захворювання вважаються всі підприємства, де робітник за технологією виробництва мав тривалу статичну напругу, важкі умови праці.

Прогноз для життя при варикозному розширенні вен нижніх кінцівок сприятливий. Якщо консервативне лікування й оперативне втручання проведені вчасно, тоді більш імовірні сприятливий прогноз і повернення хворому працездатності.

Профілактика ВХ

Важливе значення має проведення попередніх і періодичних медичних оглядів. Попередні при влаштуванні на роботу та періодичні медичні огляди повинні проводитися відповідно до чинного Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 21 травня 2007 р. № 246 «Про затвердження Порядку проведення медичних оглядів працівників певних категорій». Згідно з додатками 4 та 5 до п. 2.6 цього наказу, варикозне розширення вен є протипоказанням для роботи в умовах впливу багатьох шкідливих виробничих факторів (табл. 6).

Важливими засобами профілактики ВХ є виробнича гімнастика, мікропаузи, тимчасові зміни місця роботи – переведення із роботи стоячого типу на роботу сидячого типу або навпаки, носіння зручного взуття на невисоких підборах.

Tkachishin.qxd 08.07.2008 12:19 Page 55

Таблиця 6. Перелік пунктів Наказу МОЗ України № 246, згідно з якими варикозне розширення вен є додатковим протипоказанням для роботи

№ з/п	Шкідливі та небезпечні фактори виробничого середовища і трудового процесу
Додаток 4	
5.7	Підвищений атмосферний тиск (робота в кесонах, водолазні роботи, робота в барокамерах)
5.8	Знижена температура повітря в приміщенні та робота на відкритих площадках
6.1.1	Підняття та ручне переміщення вантажу (вага вантажу в кг)
Додаток 5	
1	Робота на висоті, верхолазні роботи і роботи, пов'язані з підійманням на висоту, а також з обслуговування підіймальних механізмів
3	Роботи у лісовій охороні, по валу, сплаву, транспортуванню та первинній обробці лісу
4	Роботи у нафтовій та газовій промисловості та при морському бурінні
8	Роботи у військовій охороні, службах спецзв'язку, інкасації, банківських структурах, інших закладах та службах, яким дозволено носити та застосовувати вогнепальну зброю
9	Газорятувальна служба, добровільні газорятувальні дружини, військові частини і загони з попередження виникнення і ліквідації відкритих газових і нафтових фонтанів, військові гірничі, гірничорятувальні служби міністерств та закладів, пожежна охорона
11	Роботи на механічному обладнанні (токарних, фрезерних та інших станках, штампувальних пресах тощо)

Хворим необхідно бинтувати уражену кінцівку еластичним бинтом або носити еластичні панчохи, варто уникати тривалого стояння і важких фізичних навантажень. Якщо доводиться тривалий час сидіти, ураженій нозі необхідно надати горизонтального положення. Доцільно через кожні 1-1,5 години походити або 10-15 разів піднятися на носках. Виникаючі при цьому скорочення м'язів гомілки покращують кровообіг, підсилюючи венозний відтік. Істотна роль у попередженні подальшого розвитку варикозного розширення вен належить лікувальній фізкультурі. При неускладнених формах корисні водні процедури, особливо плавання, контрастний душ, теплі (не вище 30-35 °С) ванни для ніг з 5-10% розчином хлориду натрію.

Протягом дня доцільне дотримання режиму рухів, що передбачає обмеження часу перебування в положенні стоячи, чергування фізичних вправ і дозованої ходьби в медичних панчохах з відпочинком у положенні лежачи.

Профілактика варикозного розширення вен у працюючих жінок під час вагітності полягає в компресії нижніх кінцівок (бинтування еластичним бинтом, носіння медичних панчіх), раціональному харчуванні, попередженні закрепів.

•дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест•

Значение соблюдения предписаний врача после острого инфаркта миокарда

Лица пожилого возраста после инфаркта миокарда (ИМ), которые выполнили все предписания врача, имели меньший риск смертельного исхода в течение года, чем пациенты, соблюдавшие всего несколько назначений или вообще не следовавшие им.

Больным, перенесшим ИМ, назначают препараты для снижения нагрузки на сердце, предотвращения следующего приступа и уменьшения вероятности летального исхода. Однако многие пациенты не следуют предписаниям врача, а некоторые не могут этого сделать в силу различных причин. Оценка последствий важна для того, чтобы больные соблюдали все назначения врача.

Пациенты сами отказываются принимать лекарственные средства в различное время периода их восстановления. Больные, не принимающие препараты сразу после выписки из больницы, аргументируют это тем, что не могут себе этого позволить или не понимают, что им необходимо это делать.

В подобных исследованиях изучали, почему пациенты не выполняли предписаний врача или не принимали препараты, и какие последствия это имело по истечении времени. В ходе крупного трайла, проводившегося в течение 2 лет, было выявлено, что около 40% больных не принимали статины – препараты, рекомендованные для снижения холестерина. Другие исследования показали, что до 21% всех выписанных рецептов не использовались для приобретения препаратов. Также некоторые исследования пациентов, не соблюдавших назначения врача, свидетельствовали о том, что они имели повышенный риск ранней смерти или повторной госпитализации.

В Канаде был проведен трайл с участием 4 591 больного после ИМ в возрасте от 65 лет, которому было выписано 12 832 рецепта на препараты. Изучали, насколько больные следовали этим предписаниям в течение 120 дней после выписки. Были рассмотрены истории болезни пациентов за один год. Больные соблюдали 73% назначений в течение недели после выписки, 79% – в течение 120 дней. В то же время назначениям следовали 82% пациентов с заболеваниями сердца и только 35% – без них. Больные, не выполнявшие предписаний, в течение 4 месяцев после ИМ имели на 80% выше степень риска смертельного исхода, чем следовавшие им. Вероятность летального исхода была на 44% выше у пациентов, следовавших лишь некоторым назначениям. Исследования показали, что у больных, которые были проконсультированы о важности и необходимости приема лекарственных средств согласно предписаниям, степень риска смертельного исхода в течение первого года после ИМ была ниже.

Выполнение первичного предписания является важным шагом для пациента и его значение может быть недооценено. Врачи часто предполагают, что больные следуют назначениям врача, однако исследования показывают, что в большинстве случаев это не так. Отмечается, что, по крайней мере, один из четырех пациентов не принимает ни одного препарата, назначенного врачом, или принимает только какой-либо из них.

Таким образом, выполнение предписаний врача пациентами после ИМ и прием лекарственных средств является важным первым шагом на пути к успешному восстановлению.

http://www.americanheart.org

Gavrisuk.qxd 08.07.2008 12:19 Page 56

В.К. Гаврисюк, Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского АМН Украины, г. Киев

Хроническое легочное сердце

Группа экспертов ВОЗ 45 лет назад предложила определение хронического легочного сердца (ХЛС), основанное на параметрах гипертрофии и дилатации правого желудочка (ПЖ).

При заболеваниях легких ПЖ находится в состоянии гиперфункции (компенсаторное увеличение сердечного выброса в ответ на гипоксемию и нагрузка сопротивлением вследствие легочной гипертензии). В связи с этим у подавляющего большинства больных имеет место гипертрофия миокарда ПЖ. Если она не регистрируется при ультразвуковом исследовании, то это связано с недостаточной чувствительностью метода эхокардиографии (ЭхоКГ). Поскольку существует гиперфункция, то гипертрофия является обязательным следствием, если не на макроскопическом, то на ультраструктурном уровне. Что касается дилатации, то в определении не указана ее степень, а небольшое увеличение полости ПЖ также может быть следствием гиперфункции.

Таким образом, если руководствоваться этим определением, диагноз ХЛС можно поставить почти каждому пациенту с хроническим заболеванием органов дыхания, поскольку практически у каждого больного в той или иной степени нарушен газообмен, что обусловливает компенсаторную гиперфункцию сердца.

В связи с этим определение ХЛС, предложенное экспертами ВОЗ 45 лет назад, когда еще не было ЭхоКГ, в современной литературе уже не упоминается. ХЛС включается в формулировку диагноза только в том случае, если имеются клинические признаки застойной недостаточности кровообращения (НК), то есть периферические отеки.

Группы заболеваний, приводящие к развитию ХЛС

Болезни, первично поражающие бронхи и паренхиму легких

- Хроническое обструктивное заболевание легких
- Эмфизема легких
- Туберкулез
- Пневмокониоз
- Фиброзирующие альвеолиты
- Бронхоэктатическая болезнь
- Саркоидоз
- Поражение легких при диффузных заболеваниях соединительной ткани
- Поликистоз

Болезни, первично поражающие двигательный аппарат грудной клетки

- Кифосколиоз и другие деформации грудной клетки
- Состояния после торакопластики
- Плевральный фиброз
- Хроническая нервно-мышечная слабость
- Синдром Пиквика

Болезни, первично поражающие сосуды легких

- Идиопатическая легочная гипертензия
- Легочная гипертензия вследствие тромбозов и эмболий сосудов легких
- Артерииты

Определение и патогенез

Хроническое легочное сердце – это синдром недостаточности кровообращения с развитием периферических отеков, осложняющий течение многих заболеваний (за исключением сердца), поражающих структуру или только функцию легких.

В соответствии с современной так называемой васкулярной теорией, ключевую роль в патогенезе отечного синдрома при ХЛС играет гиперкапния. Двуокись углерода, являясь вазодилататором, при увеличении ее содержания в крови снижает периферическое сосудистое сопротивление и увеличивает емкость артериального русла. В связи с редукцией прекапиллярного тонуса точка равновесия фильтрации в капиллярах смещается дистально, что приводит к перемещению жидкости за пределы сосудистого русла и потери объема плазмы. Важное значение в развитии отеков при ХЛС имеет компенсаторный эритроцитоз в ответ на гипоксемию, увеличение гематокрита с нарушением реологических свойств крови, образованием агрегатов эритроцитов, развитием капилляростаза, что обусловливает нарушения перфузии и перемещение жидкой фракции крови за пределы сосудистого русла. Возникновению отеков способствует и экстраторакальное депонирование крови вследствие повышения внутригрудного давления и удлинения выдоха, что значительно ухудшает условия для венозного возврата крови к сердцу и создает предпосылки для застоя как в системе верхней, так и в системе нижней полой вены.

Gavrisuk.qxd 08.07.2008 12:19 Page 57

По мере нарастания нагрузки сопротивлением вследствие легочной гипертензии (ЛГ), гипоксемии, метаболических нарушений в миокарде развивается гипертрофия, дилатация и недостаточность ПЖ. У больных с заболеваниями, первично поражающими сосуды легких (идиопатическая ЛГ, посттромбоэмболическая ЛГ и др.), ведущей причиной развития периферических отеков является правожелудочковая сердечная недостаточность (СН) вследствие гемодинамической перегрузки, обусловленной высокой ЛГ.

Клиническая картина

Основанием для клинического диагноза ХЛС является присоединение к клиническим симптомам основного заболевания (кашель, хрипы в легких и др.), проявлений легочной недостаточности (ЛН) (одышка, цианоз), ЛГ (акцент II тона над легочной артерией, шум Грэхема-Стилла), признаков застоя крови в большом круге – периферических отеков и гепатомегалии. Отеки возникают первоначально на стопах, голенях, прогрессируя в верхние части тела. К вечеру, как правило, увеличиваются. Печень увеличена преимущественно за счет левой доли, имеет закругленный край, чувствительна или умеренно болезненна при пальпации. В ряде случаев печень может выступать из-под края реберной дуги и при нормальных ее размерах, что часто наблюдается при эмфиземе легких и низком расположении диафрагмы.

Набухание шейных вен часто является следствием повышения внутригрудного давления, при этом вены набухают во время выдоха и спадаются на вдохе. С развитием недостаточности ПЖ зависимость наполнения шейных вен от фазы дыхания уменьшается.

Формулировка клинического диагноза

Оценка степени тяжести НК проводится по классификации Ассоциации фтизиатров и пульмонологов Украины (2003). Классификация предусматривает группировку больных по трем стадиям НК (табл. 1).

Приведенная группировка по стадиям относится только к НК в большом круге кровообращения, поскольку посткапиллярный застой крови в малом круге (левожелудочковая недостаточность в виде сердечной астмы и отека легких) у больных с хроническими заболеваниями легких, как правило, не наблюдается.

Формулировка диагноза включает четыре составляющих: наименование заболевания (с указанием степени тяжести и фазы течения), ЛН (с указанием степени), ХЛС, НК (с указанием стадии). Например: хроническое обструктивное заболевание легких, III стадия, фаза обострения, ЛН II степени, ХЛС, НК I стадии.

Таблица 1. Классификация недостаточности кровообращения

НК I стадии	Наличие не резко выраженных признаков застоя крови в большом круге кровообращения – отеков на ногах, увеличения печени, которые исчезают под влиянием терапии только основного заболевания или в комбинации с диуретиками
НК II стадии	Наличие резко выраженных отеков и гепатомегалии, требующих интенсивного, часто комбинированного лечения диуретиками. На этой стадии, как правило, наблюдаются нарушения сократительной функции миокарда, в связи с чем целесообразно комплексное лечение с использованием лекарственных средств для коррекции сосудистого тонуса, инотропных препаратов, антиагрегантов
НК III стадии	Терминальная стадия, характеризующаяся вторичным поражением других органов и систем. Единственным средством, способным хоть немного продлить жизнь этих пациентов, является непрерывная оксигенотерапия

Диагностика

Целью применения лабораторных и инструментальных методов исследования является определение тактики лечения больных.

Основные задачи проведения диагностических исследований:

- диагностика возможных сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы;
- диагностика и оценка степени нарушений сократительной функции ПЖ при определении целесообразности проведения и объема терапии инотропными средствами;
- оценка степени гемоконцентрации при назначении инфузионной терапии;
- оценка степени гипоксемии при определении целесообразности и выборе режимов оксигенотерапии.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови у большей части больных позволяет выявить компенсаторный эритроцитоз (> 5,0 x 10^{12}/л у мужчин и > 4,7 x 10^{12}/л у женщин) с повышением уровня гемоглобина (> 160,0 г/л у мужчин и > 140,0 г/л у женщин). При определении гематокрита часто наблюдается увеличение гемоконцентрации (гематокрит > 47%).

Инструментальные и другие методы диагностики

Рентгенография органов грудной клетки. У больных с хроническими заболеваниями легких обычно отмечаются небольшие размеры предсердий и желудочков. Возможны признаки гипертрофии путей оттока от ПЖ – выбухание легочного конуса. В выраженных случаях выступающая по левому контуру вторая дуга легочного конуса может имитировать «митральную» конфигурацию сердца. В последующих стадиях развития ХЛС определяется прогрессирующее увеличение ПЖ за счет гипертрофии и дилатации. У больных с сосудистой формой ХЛС (идиопатическая и хроническая постэмболическая ЛГ) ствол и главные ветви легочной артерии значительно расширены. Достоверным признаком высокой ЛГ является увеличение диаметра правой нисходящей ветви легочной артерии более 18 мм, иногда расширение правой нисходящей ветви приобретает аневризматический характер. При этом аневризма на рентгенограмме ошибочно принимается за неопластический или туберкулезный процесс. Резко увеличены размеры правого предсердия и ПЖ, при этом левые отделы сердца могут быть уменьшенными.

Электрокардиограмма (ЭКГ). Позволяет уверенно диагностировать гипертрофию ПЖ у больных с сосудистой формой ХЛС (R V1 > 7 мм часто в сочетании с полной блокадой правой ножки пучка Гиса, R V1 + S V5 > 10,5 мм и другие прямые признаки гипертрофии). У больных с ХЛС, обусловленным первичным поражением бронхов и паренхимы легких, обычно регистрируется S-тип ЭКГ. Вместе с тем необходимо отметить, что гипертрофия – это нормальная реакция миокарда на гиперфункцию (компенсаторное увеличение сердечного

Gavrisuk.qxd 08.07.2008 12:19 Page 58

выброса в ответ на гипоксемию и нагрузка сопротивлением вследствие ЛГ), которая наблюдается у больных и без признаков декомпенсации кровообращения, то есть без ХЛС. ЭКГ может быть полезной при подозрении на сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, например ИБС (депрессия сегмента ST, изменения зубца Т и др.), в диагностике метаболических нарушений в сердечной мышце, проявляющихся в основном расстройствами процессов реполяризации миокарда.

ЭхоКГ. Наиболее точный метод диагностики гипертрофии, дилатации и недостаточности ПЖ. Измерение толщины передней стенки ПЖ проводится в М-режиме с применением стандартного переднего доступа. У здоровых лиц этот показатель обычно не превышает 0,3 см, у больных с хроническими заболеваниями легких толщина передней стенки колеблется от 0,3 до 0,45 см, при сосудистых формах ХЛС – более 0,5 см. Оценка степени дилатации ПЖ на основе определения переднезаднего размера его полости недостаточно надежна, более достоверным способом является анализ ортогональных срезов из верхушечного доступа на основе метода Симпсона. Основным признаком нарушений сократительной функции ПЖ является уменьшение фракции изгнания (в норме – 46,8 ± 1,48%).

Исследование газового состава и кислотно-основного состояния крови. Позволяет диагностировать и оценить степень тяжести артериальной гипоксемии (PaO_2 < 65 мм рт. ст., SaO_2 < 93%), гиперкапнии ($PaCO_2$ > 40 мм рт. ст.), дыхательного ацидоза; признаки компенсированного дыхательного ацидоза – увеличение $PaCO_2$, содержание бикарбонатов и избытка буферных оснований при нормальном pH крови; признаки некомпенсированного ацидоза – увеличение $PaCO_2$, снижение уровня бикарбонатов, избытка буферных оснований и pH крови. При идиопатической и постэмболической ЛГ правожелудочковая СН часто развивается на фоне гипокапнии и дыхательного алкалоза.

Лечение

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (основа базисного лечения больных с ХСН) могут быть использованы в лечении пациентов с сосудистой формой ХЛС, являющейся классическим вариантом правожелудочковой СН вследствие гемодинамической перегрузки. У больных с ХЛС, обусловленным хроническими заболеваниями легких, при наличии вазодилатации и снижения периферического сосудистого сопротивления применение иАПФ является необоснованным. Это в равной мере относится и к антагонистам рецепторов ангиотензина II.

Принципы диуретической терапии больных с ХЛС отличается от таковых при ХСН. У больных с ХЛС с признаками эритроцитоза, увеличением гематокрита применение салуретиков (фуросемид, этакриновая кислота) может способствовать еще большему сгущению крови, что сопряжено с повышением риска микротромбообразования. У больных с ХЛС более обоснованным является применение методики дегидратационной терапии, основанной на использовании осмотических диуретиков (маннитол, сорбитол). Эти препараты, в отличие от салуретиков, вызывают активную дегидратацию тканей за счет повышения осмолярности крови, обеспечивая одновременно диуретическое и гемодилюционное действие. Эффективным в лечении больных с ХЛС является сорбилакт – препарат на основе гиперосмолярного (20%) раствора сорбитола. Сорбилакт, в отличие от маннитола, является многофункциональным средством, который оказывает влияние и на другие звенья патогенеза ХЛС. Препарат содержит лактат натрия, обладающий способностью корригировать кислотно-основное состояние крови при ацидозе. Сорбилакт оказывает дезагрегантное действие, содержит сбалансированный комплекс электролитов. Применяется внутривенно капельно по 200,0 мл/сут. У больных с тяжелой декомпенсацией кровообращения применение осмодиуретиков может быть недостаточным для достижения диуретического эффекта. В связи с этим рекомендуется их комбинированное применение с салуретиками. Во-первых, это позволяет уменьшить дозу фуросемида, во-вторых – предупредить его отрицательное влияние на гемоконцентрацию за счет активной дегидратации тканей и увеличения объема плазмы.

При нарушениях сократительной функции ПЖ назначают инотропные средства (строфантин – 1,0 мл 0,025% раствора или дигоксин – 1,0-2,0 мл 0,025% раствора внутривенно капельно с изотоническим раствором глюкозы или хлорида натрия 1 раз в сутки). Продолжительность лечения определяется темпами регрессии признаков декомпенсации. Необходимо учесть, что дигоксин обладает способностью повышать давление в малом круге, в связи с чем препарат не рекомендуется для лечения больных с высокой ЛГ.

У большинства больных с ХЛС наблюдается эритроцитоз с увеличением гематокрита и нарушениями микроциркуляции. В связи с этим большое значение в комплексном лечении больных имеет инфузионная терапия, целью которой является гемодилюция и снижение вязкости крови. Оптимальными средствами инфузионной терапии больных с ХЛС являются препараты на основе многоатомных спиртов – сорбитола и ксилитола (реосорбилакт или ксилат по 200,0 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки на протяжении 7-10 дней).

У больных с гематокритом выше 55% целесообразно проводить дозированный отбор крови по 50,0 мл перед вливанием инфузионного препарата ежедневно на протяжении 7-10 дней.

Из группы периферических вазодилататоров у больных с ХЛС целесообразно применение в среднетерапевтических дозах препаратов, оказывающих влияние на тонус вен (молсидомин, нитраты), причем только в случаях резко выраженной дилатации ПЖ. Венулодилататоры уменьшают степень перерастяжения миокарда и таким образом восстанавливают эффективность функционирования механизма Франка-Старлинга. Артериолодилататоры и антагонисты кальция не рекомендуются руководством GOLD (2006) для лечения больных с ХЛС в связи с их способностью ухудшать вентиляционно-перфузионные отношения и увеличивать степень гипоксемии.

Перспективным направлением в фармакотерапии больных с ХЛС является применение многофункциональных препаратов, фармакодинамический профиль которых позволяет оказывать влияние на основные механизмы патогенеза НК при заболеваниях легких.

Gavrisuk.qxd 08.07.2008 12:19 Page 59

К этой группе лекарственных средств относятся омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Эти препараты оказывают антиагрегантное, противовоспалительное, бронхо- и вазодилатирующее действие. Фармакодинамические эффекты омега-3 ПНЖК проявляются по мере их накопления в мембранах клеток.

Важным методом лечения больных с ХЛС является оксигенотерапия. С развитием и внедрением новых технологий оксигенации результаты лечения гипоксических состояний несомненно улучшились, но вместе с тем появилась проблема гипероксии, о которой раньше медицина не знала. Гипероксигенация приводит к физиологическим эффектам, связанным с задержкой углекислоты в тканях и токсическим действием кислорода.

Чтобы избежать развития гипероксигенации, при проведении оксигенотерапии необходимо строгое выполнение ряда требований:

1. Показаниями для оксигенотерапии больных с ХЛС являются: $PaO_2 \leq 59$ мм рт. ст. или $SaO_2 \leq 89\%$ в покое. Если уровень гипоксемии не достигает указанных значений, оксигенотерапию не следует назначать «на всякий случай». Необходимо помнить, что O_2 и CO_2 в крови являются мощными регуляторами режима легочной вентиляции. Ингаляция кислорода неизбежно вмешивается в устоявшийся стереотип автономной регуляции дыхания и приводит к гиповентиляции с задержкой углекислоты в организме.

2. По этой же причине оксигенотерапия должна быть длительной (не менее 15 ч/сут), применение коротких сеансов недопустимо.

3. Задачей кислородотерапии является коррекция гипоксемии и достижение значений $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. и $SaO_2 > 90\%$. Оптимальным считается поддержание PaO_2 в пределах 60-65 мм рт. ст. и SaO_2 в пределах 90-95%.

4. Эффективность оксигенации должна контролироваться по изменению показателей пульсоксиметрии или газового анализа крови, и уже в соответствии с этими данными должна устанавливаться концентрация O_2 и другие параметры оксигенотерапии. В любом случае концентрация кислорода во вдыхаемой смеси не должна превышать 40%, что соответствует величине потока кислорода 5 л/мин при вдыхании через носовые канюли (табл. 2).

У большинства пациентов для эффективной оксигенотерапии достаточно потока 1-3 л/мин 40% концентрация O_2 является безопасной у больных с нормальным содержанием CO_2 в крови и гипокапнией, которая часто наблюдается при интерстициальных болезнях легких. У больных с гиперкапнией оксигенотерапию следует (если вообще следует) начинать с минимальной величины потока – 1 л/мин под строгим мониторингом газового состава крови.

5. Ингаляционная оксигенотерапия требует обязательного увлажнения вдыхаемых смесей.

Таблица 2. Концентрация кислорода во вдыхаемой смеси

Поток кислорода по дозиметру, л/мин	Концентрация в смеси при ингаляции через носовые канюли, %
1,0	24
2,0	28
3,0	32
4,0	36
5,0	40

Современные лечебные учреждения имеют централизованную разводку кислорода, которая может применяться для длительной оксигенотерапии при наличии приспособления для увлажнения смеси и дозиметра величины потока. В последнее время все более широкое применение в практике респираторной медицины получают концентраторы кислорода – приборы, образующие кислород из воздуха, отделяя его от азота. Концентраторы питаются от сетевого тока со сравнительно небольшим потреблением энергии и могут применяться в домашних условиях, поликлиниках, стационарах.

Ингаляции рекомендуется осуществлять с помощью носовых канюлей. Лицевая маска создает значительный дискомфорт и требует перерыва оксигенотерапии на момент удаления мокроты, приема пищи, разговора.

В ночное время при физической нагрузке необходимо увеличить поток кислорода в среднем на 1 л/мин по сравнению с оптимальным дневным потоком.

Длительная оксигенотерапия в домашних условиях требует автономные и портативные источники кислорода и является дорогостоящим методом, вместе с тем в значительной части случаев – это единственный способ продлить жизнь больного.

Литература

1. Александров А.Л., Перлей В.Е. Значение экстракардиальных факторов в патогенезе декомпенсации кровообращения у больных хронической обструктивной болезнью легких // Укр. пульмонол. журнал. – 2006. – № 2. – С. 66-67.
2. Амосова Е.Н., Коноплева Л.Ф. Хроническое легочное сердце: сущность понятия и гетерогенность патогенеза, морфофункционального состояния сердца и сосудов, клинического течения различных форм // Укр. пульмонол. журнал. – 2002. – № 1. – С. 29-33.
3. Амосова Е.Н., Коноплева Л.Ф., Решотько Д.А. Сердечная недостаточность при хроническом легочном сердце: взгляд кардиолога // Укр. пульмонол. журнал. – 2007. – № 1. – С. 7.
4. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность: Пособие для кардиологов в таблицах и схемах. – К.: Изд-во ТОВ «Инфо-Ф», 2002. – 136 с.
5. Гаврисюк В.К. Хроническое легочное сердце: современные классификационные, диагностические и лечебные подходы // Мистецтво лікування. – 2004. – № 1. – С. 42-50.
6. Гаврисюк В.К., Гуменюк Н.И. Обоснование применения гиперосмолярного инфузионного раствора сорбитола при декомпенсированном хроническом легочном сердце // Серце і судини. – 2005. – № 1. – С. 75-79.
7. Гаврисюк В.К., Ячник А.И. Хроническое легочное сердце и хроническая сердечная недостаточность: единство и различие принципов терапии // Therapia. Український медичний вісник. – 2006. – № 10. – С. 58-61.
8. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. – М., 2003. – 112 с.
9. Baudouin S.V. Oedema and cor pulmonale revisited // Thorax. – 1997. – Vol. 52. – P. 401-402.
10. De Leeuw P.W., Dees A. Fluid homeostasis in chronic obstructive lung disease// Eur Respir J. – 2003. – Vol. 22 (Suppl. 46). – P. 33s-40s.
11. Global initiative for chronic obstructive lung disease. NHLBI/WHO workshop report. National Heart, Lung and Blood Institute, 2006.
12. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One // Am J Respir Crit Care Med. – 1994. – Vol. 150. – P. 833-852.
13. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part Two // Am J Respir Crit Care Med. – 1994. – Vol. 150. – P. 1158-1168.
14. Richens J.M., Howard P. Oedema and cor pulmonale // Clin Sci (Lond.). – 1982. – Vol. 62. – P. 255-259.

Frolov2.qxd 08.07.2008 12:19 Page 60

А.И. Фролов, Н.В. Пелех, Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» АМН Украины, г. Киев;
Т.С. Мищенко, Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков

Синкопальные состояния в кардиологической и неврологической практике

Окончание. Начало в «Практичній ангіології» № 3 (14), 2008.

Диагностика синкопальных состояний

При сборе анамнеза у больных с обмороками следует обратить особое внимание на описание самого синкопе и сопутствующих симптомов: не возникают ли обморочные состояния при дефекации и мочеиспускании (ситуационные обмороки), при изменении положения тела (ортостатические или вазовагальные обмороки), при физических нагрузках (кардиогенные обмороки), нет ли в семейном анамнезе указаний на характерные отклонения электрокардиограммы (ЭКГ) (синдром удлинения интервала Q-T), случаи обмороков или внезапной смерти, связанной с аритмиями. Сведения о перенесенных заболеваниях также помогут в диагностике: не бывает ли у больного внезапных приступов сердцебиения (аритмии), нет ли органического заболевания сердца (предрасполагающего к аритмии или ишемии миокарда), эпилепсии, транзиторных ишемических атак, инсультов или эпизодов нарушения сознания с диплопией, тошнотой и гемипарезом (неврологические обмороки). Необходимо также уточнить, какие лекарственные препараты пациент принимает или принимал ранее. Нередко полезную информацию можно получить при расспросе членов семьи или очевидцев синкопе, уточняя продолжительность обморока, состояние больного во время и после потери сознания. Так, например, период заторможенности или неполного восстановления сознания после падения или наличие автоматизированных движений и судорог свидетельствуют скорее о развитии эпилептического припадка, а не обморочного состояния.

Следующим этапом в диагностике обмороков является тщательное физикальное обследование. Особое внимание следует обратить на исследование сердечно-сосудистой системы (аускультация, ритм сердца, измерение артериального давления [АД]). На основании этих данных можно предположить наличие органического заболевания сердца (например, аортального стеноза, идиопатического гипертрофического субаортального стеноза или эмболии легочной артерии). Также следует провести пробу на выявление ортостатической гипотензии. Снижение систолического давления на 20 мм рт. ст. при переходе из горизонтального положения в вертикальное свидетельствует о ее наличии. У женщин детородного возраста целесообразно сначала исключить беременность, особенно в тех случаях, когда решается вопрос о необходимости проведения ортостатических проб. В неврологическом статусе пациента признаки периферической полиневропатии, экстрапирамидные нарушения и неврологическая симптоматика, обусловленная инсультом, помогут клиницисту ограничить круг возможных причин обморочных состояний. Показано, что данные анамнеза и результаты физикального обследования позволяют выявить возможную причину синкопе в 49-85% случаев. При наличии обмороков основные лабораторные методы рекомендуется применять только по показаниям, определяемым с помощью анамнеза или физикального обследования.

Задачи диагностики

Учитывая большое количество и разнообразие потенциальных причин синкопальных состояний, клиницисты сталкиваются со значительными трудностями в диагностике больных с повторными приступами синкопе. Ключ к пониманию возможных причин может быть найден в детальном первичном сборе анамнеза и жалоб пациента, включая тщательный врачебный осмотр. Если анализ симптоматики больных и клинических данных недостаточен, дальнейшее детальное тестирование является оправданным.

Диагностическое обследование пациентов с синкопе, причина которых не установлена, бывает особенно трудным вследствие преходящих, коротких и редко повторяющихся симптомов. Имеются различные пути для оценки причин синкопе и других транзиторных симптомов, которые могут подтверждать нарушения ритма сердца как причину данных состояний.

Судорожное синкопе может быть результатом нарушения ритма сердца из-за ухудшения перфузии мозга. Эти эпизоды потери сознания клинически могут не отличаться от неврологических припадков. Совместные исследования неврологов и кардиологов обнаружили кардиоваскулярные причины для неврологического припадка у 40% пациентов с диагностированной атипичной эпилепсией, которые были резистентны к проводимой противосудорожной терапии [12]. Эти исследования подтверждают, что клиницисты наряду с оценкой неврологических синкопе дополнительно должны проводить диагностику кардиоваскулярных заболеваний у этих больных.

Нарушения сознания на фоне расстройств сердечного ритма связаны с быстро возникающим уменьшением ударного или минутного объемов. Их причинами могут

Frolov2.qxd 08.07.2008 12:19 Page 61

быть нарушения функции синусового узла, нарушения атриовентрикулярного проведения, пароксизмальные тахиаритмии, сопровождающиеся критическим снижением сердечного выброса, в том числе аритмии, возникающие при врожденных синдромах (Романо-Уорда, Вольфа-Паркинсона-Уайта, Бругада) или развивающиеся вследствие приема лекарств с проаритмогенным потенциалом (в особенности препаратов, удлиняющих интервал Q-T), а также нарушения работоспособности имплантированного ранее кардиостимулятора.

Синкопальные состояния аритмического происхождения являются наиболее опасными для больного, так как очевиден риск смертельного исхода.

Методы, используемые для диагностики синкопе:

1. Первичное обследование:
- сбор анамнеза и врачебное обследование;
- поверхностная ЭКГ.

2. Инструментальные методы обследования:
- 24-часовое амбулаторное мониторирование (Holter);
- тилт-тест (при подозрениях на вазовагальные синкопе);
- наружные рекордеры (если приступы возникают < 30 дней);
- имплантируемые рекордеры (если приступы преходящие или редкие > 30 дней);
- электрофизиологическое исследование (ЭФИ) сердца (при подозрении или наличии органического заболевания сердца).

3. Другие методы при необходимости:
- неврологическое обследование;
- психиатрическое обследование;
- указание на прием одного из перечисленных медикаментозных препаратов.

Препараты, вызывающие синкопальные состояния

Антиаритмические

Класс I
- Аймалин
- Дизопирамид
- Хинидин*
- Прокаинамид*
- Пропафенон*

Класс III
- Амиодарон*
- Азимилид*
- Дофетилид*
- Ибутилид*
- N-ацетилпрокаинамид (NAPA)*
- Сематилид*
- Соталол*

Вазодилататоры/антиангинальные средства
- Берлиприл*
- Липофлазин*
- Прениламин*

Препараты, применяемые в психиатрии
- Амитриптилин*
- Кломипрамин
- Хлоралгидрат*
- Хлорпромазин*
- Циталопрам*
- Дезипрамин*
- Доксепин*
- Дроперидол*
- Флуфеназин
- Галоперидол*
- Имипрамин*
- Литиум*
- Перициклин*
- Пимозид
- Прохлорперазин*
- Сертиндол*
- Сультоприд*
- Тиоридазин*
- Тимиперон
- Трифлуоперазин*
- Зимелдин

Антимикробные
- Амантадин*
- Кларитромицин*
- Хлорокин*
- Ко-тримоксазол*
- Эритромицин*
- Флуконазол
- Грепафлоксацин*
- Галофантрин*
- Кетоконазол*
- Пентамидин*
- Хинин*
- Спирамицин*
- Спарфлоксацин

Антигистаминные
- Астемизол*
- Дифенгидрамин*
- Эбастин
- Гидроксизин
- Терфенадин*

Другие
- Цизаприд*
- Пробукол*

Примечание: * – препараты удлиняют интервал Q-T, а также могут провоцировать тахикардию torsades de pointes.

Обзор диагностических методов

Изучение анамнеза и данных первичного врачебного обследования пациентов позволит диагностировать более половины случаев синкопе. Поверхностная ЭКГ также рассматривается как исследование первой линии и позволяет диагностировать от 2 до 11% случаев синкопе [23]. Такая низкая диагностическая способность, обусловлена, в первую очередь, преходящим характером аритмий. Несмотря на то что информативность ЭКГ при обмороках низка, применение этого метода совершенно безопасно и не требует больших затрат. Кроме того, выявление признаков блокады ножек пучка Гиса, постинфарктного кардиосклероза и стойкой желудочковой тахикардии свидетельствует о необходимости более глубокого дальнейшего обследования, с помощью которого можно обнаружить угрожающие жизни заболевания. Поэтому ЭКГ рекомендуется проводить всем больным с обмороками. После этих первичных исследований другие методы обследования могут быть использованы для дифференциальной диагностики данных пациентов. Выбор дальнейших методов определяется наличием у больных органического поражения сердца и частотой приступов.

ЭКГ-изменения при наличии синкопе:
- Q-инфаркт миокарда;
- блокада правой ножки пучка Гиса с элевацией сегмента ST (синдром Бругада);
- негативный зубец T в правых грудных отведениях, ε-волна и поздние потенциалы желудочков;
- врожденная аритмогенная дисплазия правого желудочка;
- бифасцикулярная блокада (комбинация блокады каких-либо ветвей левой ножки – передневерхней и заднеиижней ветвей левой ножки пучка Гиса, блокада правой ножки пучка Гиса);
- другие аномалии внутрижелудочкового проведения (продолжительность QRS ≥ 0,12 с);
- АВ-блокады (Мобитц I) и другие варианты;
- асимптоматическая синусовая брадикардия (< 50 уд./мин) или синоатриальная блокада;
- синдромы преэкзитации;
- удлинение интервала Q-T.

Холтеровский мониторинг является наиболее используемым методом с 24-часовым непрерывным ЭКГ-мониторированием. Так как времени для мониторирования бывает недостаточно, запись ЭКГ во время приступа выявляет синкопе только у 4-10% больных [19, 23].

Тилт-тест (исследование на столе с поднятым головным концом – проба «накрененного стола») используется для диагностики вазовагальных обмороков и проведения

Frolov2.qxd 08.07.2008 12:19 Page 62

дифференциальной диагностики других видов обморочных состояний. Проведение пробы занимает около 2 часов. Пациента укладывают на специальный стол в темной комнате и постоянно регистрируют пульс и АД. Затем головной конец стола приподнимают на 80º, регистрируют АД и пульс. У здоровых людей при проведении пробы АД повышается и пульс учащается. У пациентов с ортостатической гипотензией происходит резкое снижение АД и учащение пульса, а у больных с вазовагальными обмороками через несколько минут полной адаптации к новому положению тела внезапно происходит резкое урежение пульса и (или) снижение АД и развитие обморока. При возвращении пациента в горизонтальное положение сознание восстанавливается очень быстро. Без проведения пробы «накрененного стола» стрессовая ситуация при возникновении обморока, наличие ярко выраженного предсинкопального состояния, быстрое восстановление сознания в горизонтальном положении и отсутствие признаков поражения сердечно-сосудистой системы и болезней нервной системы позволяют заподозрить у больного вазовагальные обмороки.

Использование тилт-теста является обычной диагностической процедурой для выявления пациентов с неврологическими синкопе. Его диагностические возможности зависят от выборки пациентов, протокола исследования и препаратов, используемых для вызывания симптомов [24]. В зависимости от этих факторов частота позитивных тестов в различных опубликованных исследованиях колеблется от 26 до 87% [18, 25]. Положительный тилт-тест при отсутствии симптомов имеют 10% популяции и больше [23, 24]. При использовании имплантируемого рекордера как «золотого стандарта» оценки тилт-теста [26] было выявлено, что больные с отрицательным и положительным результатом имели подобные ЭКГ-записи, что указывает на низкую чувствительность теста. Пациенты с положительным результатом имеют большее количество нарушений ритма, чем фиксируется во время его проведения.

Таким образом, после сбора анамнеза, физикального обследования, регистрации ЭКГ и (или) холтеровского ЭКГ-мониторирования можно выделить первую группу больных, причина обмороков которых установлена. Это молодые пациенты без признаков какого-либо фонового заболевания, но с положительными ортостатическими пробами или пробами «накрененного стола». У них можно диагностировать вазовагальные обмороки.

Наружные мониторы с круговым буфером памяти рекомендованы больным с относительно частыми синкопальными состояниями (приступы возникают < 30 дней). Эти приборы обычно применяют от нескольких недель до одного месяца. Они улучшают диагностические возможности на 6-25% [4, 19, 27]. Если симптомы возникают редко, требуется более длительный период мониторирования. В одном исследовании, например, 44% пациентов не имели повторных симптомов и эпизодов синкопе на протяжении месячного мониторирования ритма [19].

Имплантируемые мониторы (Implantable Loop Recorder – ILR). Применение недавно разработанных ILR для длительного мониторирования может быть первой линией обследования больных с нечастыми приступами потери сознания. Рандомизированные трайлы оценивали диагностические возможности ILR по сравнению с обычным обследованием (наружные рекордеры, тилт-тест и ЭФИ) [20]. Имплантируемые мониторы были в три раза эффективнее в диагностике необъяснимых синкопе (55 против 19%) у больных без значительной органической патологии сердца. Эти исследования подтверждают целесообразность раннего использования ILR в диагностической оценке состояния больного после сбора анамнеза и первичного врачебного осмотра, ЭКГ и 24-часового амбулаторного мониторирования.

Приборы ILR являются минимально имплантируемыми под кожу мониторами ЭКГ и могут осуществлять непрерывное мониторирование ритма в петлевую память на протяжении 14 месяцев. Возможна активация записи во время синкопе как пациентом, так и автоматически, если эпизод асимптомный. ILR имеет большую частоту фиксирования аритмий (55-88%) во время преходящих симптомов [20, 28]. Эта информация может повторно анализироваться при последующем возникновении приступов.

ЭФИ может быть полезным при оценке аритмии как причины синкопальных состояний и наиболее информативным у больных с органическими поражениями сердца [30]. Во время этого инвазивного исследования предсердия и желудочки стимулируют для провоцирования аритмий. Цель – спровоцировать аритмии в контролируемых условиях. Это исследование является особенно полезным в оценке пациентов с такими аритмиями, как длительная мономорфная желудочковая тахикардия. Этот тест реже используется в обследовании больных с брадиаритмиями [31]. Приблизительно половина ЭФИ у больных с органическими поражениями сердца отрицательны [30, 32]. Как и при других провокационных тестах, результаты тщательно анализируют и оценивают.

Программа ЭФИ для диагностики синкопе

1. Измерение времени восстановления функции синусового узла – наибольшая постстимуляционная пауза – не зависит от частоты стимуляции. Корригированное время восстановления функции синусового узла – разница между длительностью постстимуляционной паузы и продолжительностью спонтанного сердечного цикла. Блокада автономной регуляции применяется при подозрении на дисфункцию синусового узла (в случае неинформативности вышеназванных показателей).

2. Оценка системы Гиса-Пуркинье включает измерение HV-интервала (от пучка Гиса к миокарду желудочков) в начале исследования и после проведения стимуляции предсердий с возрастающей частотой. При сомнительных результатах рекомендуются фармакологические тесты: аймалин (1 мг/кг внутривенно), прокаинамид (10 мг/кг внутривенно) или дизопирамид (2 мг/кг внутривенно).

3. Оценка желудочковой аритмии, ее индуцирование программированной стимуляцией желудочков на двух участках в области правого желудочка (верхушки и выносящего тракта), на двух частотах навязанного ритма:

- 100 или 120 уд./мин;
- 140 или 150 уд./мин двумя экстрастимулами (третий может быть применен дополнительно, что увеличит чувствительность, но уменьшит специфичность).

4. Оценка наджелудочковой аритмии, вызванной при проведении любых протоколов стимуляции предсердий.

Frolov2.qxd 08.07.2008 12:19 Page 63

Сравнительная оценка диагностической ценности различных исследований приведена в таблице 2. Клиницист должен выбрать исследования, с помощью которых сможет оценить причины преходящих симптомов, которые не могут быть объяснены при тщательном анализе анамнеза и клинического обследования.

Практические рекомендации, оценивающие пользу различных методов ЭКГ-мониторирования, основываются на частоте появления симптомов, состоянии пациентов до и после приступа, комплайенсе больного [11-14].

Американская коллегия кардиологов, Американская ассоциация сердца (ACC/AHA) совместно с Североамериканским обществом электрокардиостимуляции и электрофизиологии (North American Society for Pacing and Electrophysiology) создали Практическое руководство по амбулаторной электрокардиографии (Practice Guidelines for Ambulatory Electrocardiography), где перечисляются показания для использования амбулаторной ЭКГ с целью оценки синкопе, связанных, возможно, с нарушением ритма сердца [14].

Согласно этим рекомендациям, проведение амбулаторного ЭКГ показано (I класс показаний):

1. Больным с необъяснимыми синкопе, пресинкопе или эпизодами головокружения, причина которых неясна.

2. Больным с необъяснимым повторным сердцебиением.

Также эти рекомендации указывают, что новые петлевые рекордеры должны имплантироваться под кожу для проведения длительной записи, которая может быть особенно полезной у пациентов с редкими синкопальными состояниями и нечастыми симптомами.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC), амбулаторную ЭКГ необходимо проводить (I класс показаний) [16]:

1. Больным со структурными заболеваниями сердца и их симптомами, когда перед исследованием имеется высокая вероятность идентифицировать аритмию, вызывающую синкопе.

2. Когда механизм синкопе остается неясным после полного обследования и перед исследованием имеется высокая вероятность идентифицировать аритмию, вызывающую синкопе.

Таблица 2. Сравнительная оценка диагностической ценности различных исследований

Исследования	Выявление синкопе, %	Продолжительность исследования
Анамнез, первичный врачебный осмотр	49-85	-
ЭКГ	< 5	-
Холтеровское мониторирование	2*	1-3 дня
Наружные мониторы	20*	1 месяц
Имплантированные мониторы	55-87	до 14 месяцев
Тилт-тест	26-87	Н/А**
ЭФИ при органическом поражении сердца	49	Н/А**
ЭФИ без органического поражения сердца	11	Н/А**
Обследование невропатолога (компьютерное и доплеровское обследование каротидных артерий	0-4	Н/А

Примечания: * – основано на обследовании на протяжении 5,1 месяца; ** – провокационный тест.

ЭКГ-мониторирование улучшает диагностику при:

• определении корреляции между синкопе и электрокардиографическими нарушениями;

• исключении аритмии как причины синкопе при корреляции между синкопе и синусовым ритмом.

При отсутствии таких корреляций рекомендуются дополнительные исследования.

Дифференциальная диагностика

Обмороки и эпилепсия

Одной из задач клинициста является выявление больных эпилепсией среди пациентов с потерей сознания. Для эпилептических припадков характерно развитие потери сознания в любое время суток независимо от позы и положения тела, отсутствие триггерных факторов и, как правило, невозможность предотвратить потерю сознания, в то время как при малейших признаках обморока переход в горизонтальное положение предотвращает дальнейшее ухудшение состояния больного. Перед выключением сознания у многих больных эпилепсией возникает аура, тогда как перед обмороком пациент скорее ощущает общую слабость и тошноту. Во время потери сознания больной эпилепсией цианотичен, для обморока характерны бледность и испарина. Сам факт падения не является диагностическим признаком эпилепсии, так как при эпилепсии падение больного зависит от характера припадка, однако данные о том, что пациент смог присесть или лечь до полного выключения сознания, свидетельствуют скорее о развитии обморока, чем эпилептического припадка. При последнем продолжительность выключения сознания дольше и его восстановление занимает более длительное время, наблюдается заторможенность и дезориентация в пространстве, возможны непроизвольное мочеиспускание, прикус языка. У молодых людей предположить эпилепсию позволяют частые потери сознания – несколько раз в месяц или чаще.

Для дифференциальной диагностики синкопе и эпилептических бессудорожных пароксизмов существенное значение имеет анализ биоэлектрической активности головного мозга, особенно во время ночного сна. В результате проведенных исследований согласно данным дневных электроэнцефалограмм (ЭЭГ) установлено что у 48% больных с бессудорожными эпиприступами отмечается эпилептическая активность в виде высокоамплитудных гиперсинхронных генерализованных разрядов волн θ- и δ-диапазона. В 50,4% случаев отмечаются явления гиперсинхронизации, значительное возрастание амплитуды волн всех диапазонов и только 1,6% таких пациентов имеют соответствующую норме ЭЭГ. Наряду с этими данными наиболее четкими дифференциально-диагностическими критериями являются результаты ЭЭГ во время ночного сна, а именно – структурная организация ночного сна. В стадии «быстрого» сна наблюдается полное подавление пароксизмальной активности у больных с синкопальными состояниями и ее значительное угнетение у пациентов с бессудорожными формами эпилепсии. Целесообразно проведение компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Изменения наблюдаются у 72,8% больных с эпилептическими пароксизмами и у 35% – с обмороками. Клинико-томографические

Frolov2.qxd 08.07.2008 12:19 Page 64

сопоставления показывают прямую зависимость степени расширения субарахноидальных пространств от характера, частоты пароксизмов, длительности заболевания.

Состояния, сопровождающиеся ощущением слабости с или без потери сознания

Приступы тревожного состояния и гипервентиляционный синдром детально изучаются. Головокружение при тревожном состоянии часто описывают как ощущение слабости без истинной потери сознания. Эти симптомы не сопровождаются побледнением кожи и не исчезают после принятия больным горизонтального положения. Диагноз ставят на основании клинических признаков; частично приступ может быть воспроизведен с помощью гипервентиляции.

Церебральные ишемические атаки возникают у некоторых больных с атеросклеротическими стенозами или окклюзиями крупных артерий головного мозга. У каждого конкретного больного ведущие симптомы бывают различны, к ним относятся нарушение зрения, гемипарез, вертебральный синкопальный синдром, онемение одной стороны тела, головокружение, нечеткость речи. У каждого больного все атаки бывают похожими одна на другую, они свидетельствуют о временном нарушении деятельности определенного участка головного мозга, возникающем вследствие неадекватности кровообращения.

Истерическая слабость встречается редко и обычно развивается в критических ситуациях. Приступы не сопровождаются какими-либо внешними проявлениями тревоги. Явное отсутствие изменений частоты пульса и АД, цвета кожных покровов и слизистых отличает его от вазодепрессорного обморока. Диагноз ставят на основании своеобразности приступа у больного с общими личностными и поведенческими особенностями, характерными для истерии.

К преходящим миелоишемиям относятся:

Синдром «падающей капли» (drop-attacks) – эпизод возникновения резкой слабости в верхних и нижних конечностях с падением больного, но без потери сознания. Обычно он падает вперед, повреждая чаще всего колени и лицо. Спустя 2-3 минуты сила в конечностях восстанавливается. Пароксизмы тетрапареза могут повторяться при быстрых поворотах головы в сторону или запрокидывании ее назад. Болеют преимущественно женщины старше 60 лет. Этот синдром обусловлен кратковременной ишемией перекреста пирамид (выраженный остеохондроз шейного отдела позвоночника в сочетании с атеросклерозом позвоночных артерий).

Синдром Унтерхарншейдта характеризуется внезапным возникновением резкой слабости рук и ног (тетрапарез), в результате чего больной падает, и одновременно происходит выключение сознания на несколько минут (2-3 минуты). После его восстановления в течение короткого времени отсутствуют произвольные движения с последующим постепенным возобновлением силы в конечностях. Синдром Унтерхарншейдта очень близок к drop-attacks, однако при первом больной теряет сознание, поскольку происходит ишемия не только шейного отдела спинного мозга, но и мозгового ствола (выключение функции активирующей ретикулярной формации).

Каудогенная перемежающаяся хромота характеризуется тем, что у больного при ходьбе сначала возникают болезненные парестезии (чувство онемения, покалывания, ползания мурашек), поднимающиеся от дистальных отделов ног к паховым складкам и распространяющиеся на промежность и половые органы. При попытке продолжать ходьбу присоединяется слабость в нижних конечностях. Больной вынужден остановиться, наклониться вперед, сесть и даже лечь. Отдых в течение 5-10 минут снимает эти ощущения. Данный синдром обусловлен недостаточностью кровоснабжения корешков спинномозговых нервов в области конского хвоста вследствие врожденного или приобретенного стеноза позвоночного канала, из-за утолщения желтой связки дуг позвонков (синдром Вербиста) или сдавления твердой оболочки спинного мозга, окружающей конский хвост, грыжей межпозвоночного диска на поясничном уровне.

Миелогенная перемежающаяся хромота (синдром Дежерина) возникает при ишемии в нижнем артериальном бассейне, охватывающем грудной, поясничный и крестцовый сегменты спинного мозга. У больных при ходьбе возникают слабость и ощущение онемения ног и нижней части живота, расстройства функции тазовых органов (императивные позывы к мочеиспусканию и дефекации). После отдыха (5-10 минут) указанные явления исчезают и больной может продолжить ходьбу. Следует отметить, что он вынужден останавливаться из-за слабости, а не от резкой боли в ногах как при перемежающейся хромоте (атеросклероз и эндартериит сосудов нижних конечностей). Данный синдром является клиническим раритетом.

Каталепсия – пароксизм с внезапной потерей постурального тонуса и мышечной слабостью, приводящей к падению больного, но с сохранением сознания.

Приступы могут быть генерализованными и парциальными.

При генерализованных приступах происходит расслабление всей поперечно-полосатой мускулатуры, в результате чего больной падает, возникают обездвиженность, нарушение речи.

При парциальных приступах, которые возникают чаще, происходит вовлечение отдельных мышечных групп, у больного подгибаются колени, ослабевают руки (падают предметы), свешивается голова. Длительность пароксизмов каталепсии не более трех минут.

Провоцирующими факторами возникновения приступов являются эмоциональные переживания как положительного характера (радость, веселье), так и негативного (ярость, обида, злость). Больной падает во время громкого смеха или гневного крика. Пароксизм сопровождается вегетативными реакциями в виде гиперемии лица, гипергидроза конечностей и туловища, брадикардии. Сухожильные рефлексы снижены. У больных наблюдаются эндокринные нарушения: ожирение, сахарный диабет, а также артериальная гипертензия, эозинофилия и др.

Нарколепсия – состояние, связанное как с генетически обусловленной дисфункцией стволовых структур мозга (идиопатическая форма), так и с травмами головы, опухолями гипоталамической области и III желудочка, внутренней гидроцефалией (симптоматическая форма).

Frolov2.qxd 08.07.2008 12:19 Page 65

Лечение

Больным, у которых на момент осмотра отмечают предобморочное состояние или потерю сознания, следует придать такое положение, которое позволит обеспечить максимальный мозговой кровоток, например уложить больного или усадить так, чтобы голова была опущена ниже колен; расслабить тугую одежду, расположить голову так, чтобы язык не западал в глотку и не препятствовал прохождению воздуха. Положительное воздействие может оказать периферическое раздражение, например орошение лица и шеи холодной водой. Если температура тела понижена, следует укутать больного в теплое одеяло. Необходимо предотвратить возможную аспирацию рвотных масс, для чего голову следует повернуть в сторону. Больному нельзя ничего давать перорально до тех пор, пока он не придет в сознание, нельзя разрешать вставать, пока не пройдет ощущение мышечной слабости. Следует также следить за ним в течение нескольких минут после того, как он примет вертикальное положение. Медикаментозное лечение может включать вдыхание паров нашатырного спирта, введение растворов кофеина, кордиамина, мезатона, атропина.

Лечебные мероприятия в межприступный период должны быть адекватны основному заболеванию и причине обмороков.

Профилактика обмороков зависит от механизмов, участвующих в его возникновении. При обычных подростковых вазовагальных обмороках, возникающих на фоне эмоционального возбуждения, усталости, голода и т. д., достаточно бывает посоветовать больному избегать подобных ситуаций, а при развитии предсинкопального состояния сразу же присесть или при возможности лечь.

При постуральной гипотензии больные не должны резко вставать с постели. Вначале в течение нескольких секунд следует выполнить упражнения для ног, затем сесть на край кровати и убедиться, что при этом не возникает головокружений или ощущений чрезмерной легкости. Часто бывает полезным спать на кровати с приподнятым изголовьем, носить обтягивающий эластичный бандаж и эластичные чулки. При отсутствии противопоказаний целесообразно введение большого количества хлорида натрия, который увеличивает объем внеклеточной жидкости.

Госпитализации с целью уточнения диагноза подлежат следующие пациенты: с подозрением на заболевание сердца; с изменениями на ЭКГ; с развитием синкопе во время нагрузки; с семейным анамнезом внезапной смерти; с ощущениями аритмии/перебоев в работе сердца непосредственно перед синкопе; с рецидивирующими синкопе; с развитием синкопе в положении лежа.

Госпитализации с целью лечения подлежат пациенты: с нарушениями ритма и проводимости, приведшими к развитию синкопе; со вторичными синкопальными состояниями при заболеваниях сердца и легких; при наличии острой неврологической симптоматики; с нарушениями в работе постоянного пейсмейкера; с повреждениями, возникшими вследствие падения при синкопе.

При синдроме хронической ортостатической гипотензии в некоторых случаях улучшение состояния отмечают при приеме тонизирующих средств, в тяжелых случаях – кортикостероидов. Рекомендуют также бинтовать ноги и спать, слегка приподняв голову и плечи.

При лечении синокаротидных обмороков следует, в первую очередь, проинструктировать больного о способах, которыми можно уменьшить опасность падения. Необходимо носить свободные воротнички, при движении головы в сторону следует поворачиваться всем туловищем, чтобы не сдавливать синокаротидный узел.

Заключение

Диагностика преходящих симптомов синкопе, которые могут вызываться аритмией, остается одинаково сложной как для пациентов, так и для врачей. Синкопе или судороги могут иметь скрытые причины и, несмотря на использование современных методов обследования, механизмы их возникновения остаются невыявленными.

Пароксизмальные расстройства сознания являются актуальной и важной проблемой современной клинической медицины.

Литературные данные позволяют утверждать, что обморок – это симптом, который может наблюдаться и у здоровых лиц. Прогноз для больных с синкопе практически полностью зависит от характера основного заболевания. У лиц без признаков поражения сердечно-сосудистой системы или тяжелого экстракардиального заболевания прогноз вполне благоприятный. Природа повторных эпизодов синкопальных состояний неуточненного генеза у больных с отсутствием видимой органической патологии центральной нервной и сердечно-сосудистой систем требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Сметнев А.С., Шевченко Н.М., Гросу А.А. Синкопальные состояния // Кардиология. – 1988. – № 2. – С. 107-110.
2. Заболевания вегетативной нервной системы / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицина, 1991. – 624 с.
3. Руксин В.В. Неотложная кардиология. – СПб: Невский диалект, 1997. – 471 с.
4. Sra J.S., Anderson A.J., Sheikh S.H. et al. Unexplained syncope evaluated by electrophysiologic studies and head-up tilt testing //Ann Int Med. – 1991. – Vol. 114. – P. 9-36.
5. Grubb B.P. Tilt table testing; concepts and limitation // PACE. – 1997. – Vol. 20. – № 1. – P. 781-787.
6. Day S.C., Cook Ef., Funkenstein H., Goldman L. Evaluation and outcome of emergency room patient with transient loss of consciousness // Am J Med. – 1982. – Vol. 73. – № 2. – P. 15-23.
7. Гуков А.О., Жданов А.М. Проблемы диагностики и лечения больных с неврокардиогенными синкопальными состояниями // Кардиология. – 2000. – № 2. – С. 92-96.
8. Paulson O.B., Strandgaar S., Edvinson L. Cerebral autoregulation // Cerebrovasc Brain Metab Rev. – 1990. – № 2. – P. 161-192.
9. Kapoor W. Evaluation and management of the patient with syncope // JAMA. – 1992. – P. 2553-2560.
10. Samoil D., Grubb B.P. Vasovagal syncope; Pathophysiology, diagnosis and therapeutic approach // Eur J Pecing Electrophysiology. – 1992. – Vol. 4. – № 2. – P. 234-241.
11. Natale A. Efficacy of different treatment strategies for neurocardiac syncope // PACE. – 1995. – Vol. 18. – № 2. – P. 655-662.
12. Ibrahim M.M., Tarazi R. Orthostatic hypotension: mechanism and management // Am Heart J. – 1975. – Vol. 90. – № 2. – P. 513-520.
13. Linzer M., Yang E.H., Ester III M. et al. Diagnosing syncope. Part 1: Value of history, physical examination and electrocardiography // Ann Int Med. – 1991. – Vol. 127. – № 3. – P. 991.
14. Lipsitz L.A., Mark E.R., Koestner J. et al. Reduced susceptibility to syncope during postural tilt in old age // Arch Int Med. – 1989. – Vol. 149. – №1. – P. 2709-2712.

Полный список литературы, включающий 28 пунктов, находится в редакции.

Frolov2.qxd 08.07.2008 12:19 Page 66

Оценка среднего артериального давления в первой половине беременности позволяет точно прогнозировать развитие преэклампсии

Преэклампсия (ПЭ) представляет собой серьезное осложнение беременности, потенциально опасное для матери и плода. Частота ПЭ при первой беременности составляет 2-7%. В основе развития осложнений лежит нарушение взаимодействия плаценты с материнским организмом, приводящее к развитию артериальной гипертензии (АГ) и системного воспалительного ответа. В проведенных ранее исследованиях было продемонстрировано, что при развитии ПЭ в первом и втором триместрах и даже непосредственно перед наступлением беременности регистрируются повышенные цифры среднего артериального давления ($АД_{сред.}$). Измерение АД используется в качестве скринингового теста при дородовом наблюдении для прогнозирования или диагностики гипертензивных осложнений. Точное прогнозирование имеет огромное значение, поскольку позволяет своевременно идентифицировать группу риска и проводить в ней более тщательное наблюдение и возможное профилактическое лечение. Однако результаты исследований, посвященных оценке прогностической значимости измерения АД, противоречивы. Остается неустановленным, следует ли рассматривать рутинное измерение АД как прогностический тест, или оно позволяет лишь диагностировать гипертензивные нарушения при беременности?

С целью оценки прогностического значения измерения АД относительно развития ПЭ у беременных был проведен систематический обзор, в который исследования включали независимо от методики измерения АД, организации оказания помощи беременным, степени риска развития ПЭ.

Критериями ПЭ являлись: стойкое повышение систолического АД (САД) до ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) до ≥ 90 мм рт. ст. в сочетании с протеинурией ≥ 0,3 г/сут и/или наличие протеинурии в однократной пробе мочи «+» (0,3 г/л) и более, зарегистрированные во второй половине беременности (после 20 недель). Критерии тяжелой ПЭ: повышение САД до ≥ 160 мм рт. ст. и/или ДАД до ≥ 110 мм рт. ст. в сочетании с протеинурией ≥ 2,0 г/сут и/или наличие протеинурии в однократной пробе мочи «+++» и более, а также раннее развитие клинических симптомов до полных 34 недель беременности. В качестве сочетанной ПЭ считалось развитие протеинурии ≥ 0,3 г/сут и/или ее наличие в однократной пробе мочи «+» и более, зарегистрированное во второй половине беременности, при определении у пациентки хронической АГ. Критерием хронической АГ считалось наличие повышенного АД до или в течение первых 20 недель беременности, сохраняющееся через три месяца после родоразрешения.

В систематический обзор включены 34 исследования, содержащие информацию о 60 599 пациентках, у 3 341 из которых зарегистрирована ПЭ. Отмечались существенные различия в частоте ПЭ, связанные с особенностями идентификации группы риска: от наличия у беременных хронической АГ или диабета до патологических кривых скоростей кровотока, определяемых при доплерографии маточных артерий. В методологическом отношении качественными были признаны более 70% исследований. Однако в < 30% работ отбор беременных осуществлялся на основании строгих критериев. Оценка профилактического лечения при беременности описана в семи публикациях.

В результате проведенного анализа установлено, что чувствительность определения ДАД и $АД_{сред.}$ в отношении развития ПЭ была одинаковой и составила 35%, в то время как чувствительность при измерении САД – только 24%. Специфичность определения САД, ДАД и $АД_{сред.}$ была одинаковой – 90%. В шести исследованиях в качестве порогового для $АД_{сред.}$ принималось значение 85 мм рт. ст., для которого чувствительность диагностического критерия ПЭ составила 52%, специфичность – 84%, положительная прогностическая значимость – 3,3, отрицательная прогностическая значимость – 0,57. При использовании в качестве порогового для $АД_{сред.}$ значения 90 мм рт. ст. отмечено увеличение чувствительности и специфичности теста (62 и 82% соответственно). Положительная и отрицательная прогностическая значимость составили 3,5 и 0,46 соответственно.

В трех исследованиях, где в качестве основного теста оценивали повышение САД и/или ДАД по отношению к исходному, прогностическая ценность оказалась низкой. Низкая прогностическая ценность отмечена как для повышения САД и/или ДАД в сравнении с уровнем до беременности, так и в отношении увеличения в динамике по мере возрастания срока гестации.

Прогностическую ценность относительно тяжелой ПЭ оценивали в когортном исследовании при оценке в первом триместре (положительная прогностическая значимость – 2,9, отрицательная прогностическая значимость – 0,74), а также в исследовании типа «случай-контроль» (положительная прогностическая значимость – 4,3, отрицательная прогностическая значимость – 0,54).

В группе беременных высокого риска наибольшей прогностической ценностью обладало повышение ДАД до ≥ 75 мм рт. ст. при измерении в период 13-20 недель беременности (положительная прогностическая значимость – 2,8, отрицательная прогностическая значимость – 0,39). В одной из публикаций положительная прогностическая значимость составила 2,8, отрицательная прогностическая значимость – 0,00, однако в исследовании зарегистрирован всего один случай ПЭ, при этом чувствительность теста составила 100%.

В исследованиях, в которых исключены беременные с хронической АГ, положительная прогностическая значимость для САД составила 1,9, для ДАД – 2,7, для $АД_{сред.}$ – 2,6; отрицательная прогностическая значимость – 0,6, 0,6 и 0,5 соответственно.

Оценка $АД_{сред.}$ позволяет более точно прогнозировать развитие ПЭ в сравнении с измерением САД и ДАД, а также в сравнении с оценкой повышения САД и/или ДАД по отношению к исходным значениям. В группе беременных низкого риска показатель $АД_{сред.}$ ≥ 85 мм рт. ст. во втором триместре обладает хорошей прогностической ценностью, при этом использование в качестве пороговых значений ≥ 90 мм рт. ст. лишь незначительно повышает положительную прогностическую значимость теста.

В группе беременных высокого риска наиболее выраженной прогностической ценностью обладает повышение ДАД до ≥ 75 мм рт. ст., однако точность прогнозирования развития ПЭ недостаточна.

Вероятные ограничения данного систематического обзора: отсутствие в первичных исследованиях четкого разграничения ПЭ и других гипертензивых нарушений, различия в методологическом качестве публикаций и критериях включения пациенток, отсутствие «слепого» метода при оценке результатов. Авторы не исключают, что на результаты метаанализа могли оказать влияние изменения критериев диагноза ПЭ, произошедшие в течение последних десятилетий. Также недостаточно точно обозначена методика измерения АД (определение ДАД по V тону Короткова, который имеет наибольшую корреляцию с прямым методом).

По мнению авторов исследования, в клинической практике оценка $АД_{сред.}$ при первичном дородовом обращении может повысить точность прогнозирования развития ПЭ, однако метод следует использовать не изолированно, а в комбинации с оценкой других клинических, биофизических и биохимических маркеров. Ученые считают, что с целью разработки более точных прогностических критериев ПЭ необходимо проведение дальнейших исследований.

Обзор статьи подготовлен интернет-журналом Medmir.com «Обзоры мировых медицинских журналов на русском языке» http://www.medmir.com

Frolov2.qxd 08.07.2008 12:19 Page 67

Интенсивный контроль уровня глюкозы в крови не снижает сердечно-сосудистый риск при сахарном диабете 2-го типа

В июне 2008 г. представлены результаты двух больших исследований, проведенных в США и Австралии, с вовлечением более 21 тыс. пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. В ходе исследований были получены довольно неожиданные результаты, которые показали, что значительное снижение уровня глюкозы в крови не уменьшает риск сердечно-сосудистых событий и смерти у больных СД 2-го типа.

Исследование ACCORD (США) проводилось при поддержке Национального института сердца, легких и крови при участии более 10 тыс. пациентов с СД 2-го типа и было приостановлено в феврале 2008 г. после 3,5 лет наблюдений вместо 5,6 запланированных. Такое решение приняли, поскольку в основной группе, где лечение было направлено на существенное снижение уровня сахара в крови, отмечалось увеличение риска смертельного исхода на 22% (54 случая) в сравнении со стандартной группой. Более высокий риск смерти наблюдался в течение 1-2 лет от начала проведения агрессивного снижения уровня глюкозы в крови.

В Австралийском исследовании ADVANCE приняли участие более 11 тыс. пациентов с СД 2-го типа из 20 различных стран, наблюдение проводилось в течение пяти лет. В исследовании не было обнаружено значительное увеличение риска сердечно-сосудистых событий и смерти, однако отмечалось существенное снижение риска почечных заболеваний при агрессивном лечении (до 4,1%) в сравнении с более щадящим режимом (5,2%).

Средняя продолжительность жизни при СД 2-го типа уменьшается при наличии сердечно-сосудистых заболеваний. СД характеризуется резистентностью тканей к инсулину при высокой концентрации глюкозы в крови, однако прямой взаимосвязи между высоким содержанием глюкозы в крови и риском сердечно-сосудистых событий не отмечается.

В более раннем исследовании UKPDS (Великобритания) было обнаружено, что при уровне гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) от 8 до 7% количество сердечно-сосудистых событий значительно не уменьшалось, и только в подгруппе больных, принимавших метформин, отмечался более низкий риск их возникновения. В исследовании DCCT/EDIC, проводившемся у пациентов с СД 1-го типа, наблюдалось сокращение сердечно-сосудистых осложнений, возникших по окончании длительной терапии, которая значительно снижала уровень глюкозы в крови.

В исследованиях, проводившихся в США и Австралии, уровень HbA_{1c} удерживался в пределах нормы в течение длительного времени. В обоих трайлах изучалось влияние такого снижения на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, однако в их дизайне отмечались значительные различия. Также не отмечалось ограничений по приему сахароснижающих лекарственных средств, однако в ACCORD назначались различные препараты, режим и дозировки которых заранее не устанавливались, а в ADVANCE вначале был показан сульфонилмочевины гликлазид. Кроме того, оба исследования значительно отличались по подбору препаратов для лечения сопутствующих заболеваний. Так, в американском исследовании пациентов разделяли на несколько групп по интенсивности лечения артериальной гипертензии и гиперлипидемии, тогда как в австралийском – по назначению периндоприла или индапамида при повышенном артериальном давлении или плацебо. Для контроля не связанных с СД факторов сердечно-сосудистого риска в первом исследовании только 75% больных получали аспирин и статины, во втором – около 50%. Модификацию образа жизни и питания назначали по схожим протоколам в обоих исследованиях.

Кроме того, наблюдались различия при приеме производных тиазолидиндионов. Так, в ADVANCE только 20% пациентов получали препараты этой группы, тогда как в ACCORD 90% больных основной группы с интенсивным лечением и 58% стандартной – розиглитазон. Продолжительность обоих исследований составляла в среднем 3,5-5 лет. Они были сопоставимы по полу и возрасту пациентов. Средний возраст больных составил 62-66 лет, стаж СД 2-го типа – от 8 до 10 лет. У большинства больных уровень HbA_{1c} в начале исследования составил 7,2-8,1%.

В ходе ADVANCE у большинства пациентов в группе интенсивного лечения удалось достичь снижения уровня HbA_{1c} в крови < 6,5%, однако в ACCORD – нет, поскольку оно было приостановлено.

Доктор G. McMahon – один из экспертов, описывавших результаты обоих исследований, в своей передовой статье отметил, что довольно неожиданным является то, что при нормальном уровне HbA_{1c} на протяжении 3,5-5 лет не отмечалось достоверного снижения сердечно-сосудистого риска. Особенно это касается ACCORD, в котором близкие к нормальным показатели поддерживались при использовании комбинаций различных сахароснижающих препаратов (производных тиазолидиндионов, сульфонилмочевины, метформина и инсулинов). Также эти результаты неожиданны, поскольку целью обоих исследований было найти способы снизить риск общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в частности.

В австралийском исследовании были получены данные о снижении заболеваемости у пациентов с почечной патологией (впервые выявленные микроальбуминурия и нефропатия) при использовании перечисленных выше режимов сахароснижающей терапии.

Таким образом, доктор G. McMahon в своем обзоре подводит следующие итоги: у пациентов уровень HbA_{1c} необходимо поддерживать в пределах нормы, что предотвращает развитие глазной, почечной и невральной патологии, связанных с СД, но не снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. В этих случаях более эффективными и безопасными являются препараты, влияющие на уровень холестерина, артериальное давление и свертываемость крови, а также специальная диета и модификация образа жизни.

Однако с этим заключением не в полной мере согласны авторы ADVANCE, которые в своем пресс-релизе по результатам исследования указали, что кроме снижения риска нефропатий наблюдалось 30% сокращение развития протеинурии, которая сама по себе является маркером повышенного сердечно-сосудистого риска. В дополнение к этому отмечалась тенденция к снижению сердечно-сосудистого риска, хотя и статистически незначимая.

Многие эксперты также ссылаются на необходимость уточнения некоторых данных по дизайну исследования и проведения дополнительных исследований в будущем. Возможно, назначение подобных режимов терапии пациентам молодого и среднего возраста с небольшим стажем СД дало бы более позитивный результат.

http://www.content.nejm.org

hertkov_gur.qxd 08.07.2008 12:19 Page 68

Ю.И. Чертков, заместитель генерального директора ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница», г. Киев

Возражения и конфликты – методы преодоления

Профессиональная деятельность врача, проходящая в условиях постоянного общения, предполагает и возможность конфликтных ситуаций. Ведь далеко не все пациенты лояльны с первого визита. Сама по себе необходимость обращаться к доктору для многих людей – сильнейший раздражающий фактор. В результате пациент изначально напряжен и готов к сопротивлению.

Вместе с тем возражения и сомнения – это естественная реакция каждого человека, и намного хуже, если они не высказываются вслух. Зная природу претензии, с ней можно начинать работать, не зная – приходится только догадываться. Настоящий профессионализм врача в вопросах общения начинается именно в тот момент, когда ему говорят «нет». Для того чтобы правильно реагировать в конфликтных ситуациях, полезно знать несколько основополагающих принципов и понимать, что форма ответа на возражение важнее его содержания!

Важно понимать тот простой факт, что пациенты не любят тратить деньги на лекарства. Стереотип бесплатной медицины еще довольно прочен, особенно у лиц пожилого возраста. Будьте готовы к тому, что отказы от покупки препаратов, возражения и жалобы на высокие цены не прекратятся никогда, ведь приобретение медицинских препаратов не относится к категории желанных процедур. И пока в голове у пациента «бродит возражение», врач не сможет полностью завладеть его вниманием. Поэтому грамотная стратегия работы с возражениями – важный элемент врачебной практики.

Услышав претензию, не стоит сразу же бросаться в бой – сделайте паузу и постарайтесь расслабить пациента. Немедленно включаясь в спор, вы никогда не достигнете желаемого результата. Ни в коем случае нельзя перебивать больного (например, вы так часто слышите стереотипное возражение, что, не дослушав его до конца, перебиваете человека готовым ответом). Перебивая (в любой ситуации), вы создаете у собеседника чувство, что его не уважают. Гораздо эффективнее действовать от обратного, проявляя уважительное внимание к человеку, который обратился к вам за помощью.

Быстро сбавить напряженность поможет согласие с самой претензией, отдельной ее частью или с эмоциональной составляющей. Можно сделать комплимент возражению как проявлению активной жизненной позиции. В любом случае дайте пациенту почувствовать, что его внимательно слушают и уважают его права. Одного этого иногда бывает достаточно, чтобы погасить конфликт в самом начале.

ТЕХНИКА ОТВЕТА НА ВОЗРАЖЕНИЯ

- ДАТЬ КЛИЕНТУ ВОЗМОЖНОСТЬ ВОЗРАЗИТЬ
- ПРИСОЕДИНЕНИЕ К ВОЗРАЖЕНИЮ
- ОТВЕТ НА ВОЗРАЖЕНИЕ
- Можно согласиться:

- со всем возражением,
- с частью возражения,
- или с эмоциональным состоянием клиента.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА
Дарница
www.darnitsa.ua

В большинстве случаев работу с возражениями можно свести к пяти шагам, придерживаясь которых вы превращаете спор в продуктивное сотрудничество:

1. Пауза, определение тактики работы с возражением.
2. Выслушивание всех возражений пациента, которые он готов предъявить.
3. Психологическое присоединение к возражению.
4. Уточняющие вопросы.
5. Призыв к действию.

Рассмотрим отдельные техники работы с возражениями.

hertkov_gur.qxd 08.07.2008 12:19 Page 69

«Принцип прививки»

Предположим, вы часто сталкиваетесь с одним и тем же возражением или ожидаете претензии в конкретном разговоре. В такой ситуации можно заранее озвучить это возражение и сразу же дать на него ответ. Пациент как будто получает профилактическую прививку, он уже не станет поднимать эту тему самостоятельно. Кроме того, такой подход позволит предупредить ситуацию, когда ожидаемые вами сомнения возникнут у пациента уже после приема и повлияют на ход лечения. Даже если ваши аргументы не воспримутся как очень убедительные, вы избежите прямого противостояния.

«Приобретение союзника»

Следует подчеркнуть, что вы видите в пациенте равноправного союзника по борьбе с общим врагом – заболеванием. При возникновении возражения используются такие обороты, как «мы с вами знаем», «мы с вами понимаем». Этот подход очень полезен и тем, что создает у пациента ощущение совместной ответственности за результат лечения. Ведь многие люди склонны считать, что их здоровье целиком и полностью находится в руках врача. О распространенности такого мнения можно судить на следующем примере. Аудитории пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, был задан вопрос: «Кому из вас измеряли уровень холестерина в крови в течение последних шести месяцев?». Руки подняли около 30 человек. Вместе с тем само значение показателя вспомнили только двое! На вопрос «Почему же вы не разбираетесь в том, что имеет прямое отношение к вашему здоровью?» был получен уникальный ответ: «Так врачам за это деньги платят...».

Или такая ситуация. Пациент говорит: «Я считаю, что антибиотики очень вредны для организма, поэтому отказываюсь их принимать». Вариант реакции врача: «Действительно, многие так считают. Давайте мы вместе подумаем о преимуществах и недостатках такого лечения, о том, сколько опасных заболеваний удается вылечить с помощью антибиотиков...».

«Коммуникат Я»

Например, врач сталкивается с возражением: «Вы наживаетесь на чужом горе! Мне и так жить не на что, а вы назначаете такие дорогие лекарства!». Обратите внимание, что претензия глубоко эмоциональна и не особенно логична. Защищаясь, даже очень умно и обоснованно, вы только усугубите конфликт. В такой ситуации эффективно сработает прием «коммуникат Я», действующий на уровне эмоций, когда врач отвечает примерно следующим образом: «Мы с вами находимся в абсолютно равных условиях, и мне обидны ваши слова, ведь я готов всячески вам помочь». Выражая свои чувства, вы переводите разговор на другой уровень.

«Раскрытие карт»

Этот метод позволяет неожиданно повернуть разговор в другую плоскость. Например, вы приводите аргумент за аргументом, а собеседник только сопротивляется. Глубокое недоверие отображается не только в словах, но и в позе, мимике, жестах. В ситуации, когда ваши доводы уже не действуют, можно спросить прямо: «У меня такое ощущение, что вы не доверяете моим словам?». После такого вопроса собеседник, как правило, открывается и сам подсказывает, как завладеть его доверием.

Практические примеры работы с возражениями

Одно из наиболее частых возражений: «Вы мне назначили очень дорогие лекарства!». В такой ситуации несложно найти ответ: «Да, я вас понимаю, в последнее время все дорожает. Что касается моих рекомендаций, то я назначаю только те медицинские препараты, в которых полностью уверен, но готов пойти вам навстречу и подыскать более доступный аналог».

Или: «Мне данное лекарство не подошло, а в аптеке его назад не принимают!». В такой ситуации применимы две стратегии, которые могут рассматриваться как стадии работы с возражениями. Первая стратегия предполагает серию дополнительных вопросов с целью выяснить, по какой причине пациент пришел к решению, что лекарство не годится. На этом этапе можно выяснить, что препарат принимался неправильно, либо просто не успел подействовать и т. д.

Если же несмотря на все уточняющие вопросы и разъяснительную работу пациент продолжает настаивать, можно применить технику «торг здесь неуместен». Пациенту дают понять, что заболевание «заработано» не за один день, а значит требует продолжительного лечения. Вспоминается случай, когда больной попал в отделение реанимации в крайне тяжелом состоянии, у него возникали все новые осложнения, и врач, который им занимался, неоднократно спасал ему жизнь. Выписываясь, пациент с горечью констатировал: «Я столько дней провел в больнице, столько денег потратил на лекарства, но все же не чувствую себя вполне здоровым

hertkov_gur.qxd 08.07.2008 12:32 Page 70

человеком». В такой ситуации стоит напомнить, каким было исходное состояние больного, по сравнению с которым полученный результат является очень хорошим.

Еще одна очень сложная ситуация, граничащая с конфликтом, когда врач слышит: «Вы назначили моему мужу много лекарств на большую сумму, а он умер. Верните хотя бы деньги». На такое возражение практически невозможно найти ответ, но можно его предупредить. Если вы работаете в инфарктном отделении или в реанимации, не стоит расписывать недельный курс дорогой терапии и требовать от родных немедленной покупки лекарств. Конечно, универсального рецепта здесь не существует. Но все же, рискуют те врачи, которые с завидным постоянством заказывают препараты на 7 дней вперед, в то время как пациент находится в критическом состоянии.

Рассмотрим также варианты работы с ценовым возражением: «Лекарства очень дорогие». Нередко случается, что человек имеет высокий уровень дохода, но при этом затраты на лечение вызывают у него бурю протеста. В такой ситуации важно учитывать, что эти расходы не запланированы, часто возникают спонтанно и свидетельствуют о проблемах со здоровьем, поэтому не могут вызвать особую радость. Проявите настойчивость – тогда и пациенты будут более здоровыми. Вначале реакция стандартна: «Я понимаю, никто не хочет переплачивать...». Далее возможны варианты:

«Насколько дороже, чем вы можете себе позволить?».

«Некоторые считают, что качественные препараты не могут быть дешевыми...».

«Что для вас важнее – цена или качество?».

«Да, возможно курс лечения стоит не дешево, но операция может стоить вам дороже».

Или, например, пациент говорит: «Я боюсь, что мое материальное положение скоро ухудшится, поэтому мне не по карману такие дорогие витамины!». Позвольте ему взглянуть на ситуацию с другой стороны: «Вот почему я рекомендую вам купить их прямо сейчас, чтобы встретить трудные времена подготовленным».

И все же, при возражениях, грозящих переходом в конфликт, иногда лучшим вариантом может быть осознанное отсутствие реакции. Ведь вы не обязаны реагировать всегда и на все. Бывают случаи, когда пациент просто хочет выплеснуть накопившееся раздражение с тем, чтобы потом спокойно продолжать лечиться. А ваши оправдания сами по себе усложнят ситуацию. Кроме того, сильная заинтересованность врача в лечении может послужить препятствием для эффективной работы. Отсюда важное правило: вы не должны показывать, что заинтересованы в качественной терапии сильнее, чем сам пациент. Это только отпугивает.

Если пациент все же идет на конфликт, очень важно сохранять спокойствие. Помните: конфликта как такового не получится, пока вы в него не включаетесь. И посудите сами, как можно успокоить пациента, поддаваясь настроению ситуации? Попробуйте решить проблему одним из следующих способов:

• Создайте новую психологическую атмосферу с помощью неожиданного заявления или подходящей шутки, высказанной вполне серьезно. Например: «Уже середина недели, а все как в понедельник...».

• Спокойно расскажите пациенту о своем дискомфорте от создавшейся ситуации – метод «коммуникат Я».

• Предложите оставить запись в жалобной книге.

• Переключите агрессора с одной роли на другую, предложив обратиться, например, к заведующему отделением. В разговоре с ним пациент выступит уже в роли жалобщика и просителя, а это подходит далеко не каждому. Разумеется, такой способ может рассматриваться только как аварийный и в случае хороших отношений с вашим заведующим.

В любом случае важно не погружаться в настроение конфликта. Прежде всего, попробуйте понять, какую цель преследует конфликтующий, это поможет грамотно найти выход из создавшейся ситуации. Не пугайтесь возможного крика – большинство людей, когда у них что-то не получается, делает то же самое, но сильнее. Так, туристы, не знающие местного языка, повторяют непонятые фразы все громче и громче. И помните: лучше быть вторыми по показателям, но первыми в сознании у пациентов.

***

Заказать тренинговые материалы и получить дополнительную информацию вы можете:

• позвонив по номеру «горячей линии»: 8-800-5000-820 (звонки со стационарных телефонов по Украине – бесплатные; стоимость звонков с мобильных телефонов – согласно тарифам оператора мобильной связи);

• отправив письмо по адресу: 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13, отдел маркетинга ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница»;

• отправив электронное письмо по адресу:

inform@darnitsa.kiev.ua (в теме письма указать «тренинги для врачей»).

hertkov_gur.qxd 08.07.2008 12:19 Page 71

Тонорма

Атенолол – 100 мг, хлорталидон – 25 мг, нифедипин –10 мг

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ТОЧНЫЕ СОЧЕТАНИЯ!

Оригинальный трехкомпонентный препарат

Р.С. МОЗ Украины № UA/0516/01/01 от 9.02.2004

- Для лечения артериальной гипертензии (АГ) и профилактики ее осложнений
- Рациональная антигипертензивная комбинация
- Взаимопотенцирующее действие трех компонентов на различные звенья патогенеза АГ
- Оптимальный режим терапии – 1 таблетка в сутки

Большие инвестиции в здоровье нации

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА
Дарница
www.darnitsa.ua

Anonsi1.qxd 08.07.2008 12:19 Page 72

Российская академия медицинских наук
Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Научный центр неврологии РАМН
Научный совет по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития РФ

I Национальный конгресс с международным участием «Кардионеврология»

1-2 декабря 2008 г., Москва, ул. Новый Арбат, 36

Основные направления научной программы:

1. Болезни системы кровообращения и эпидемиология инсульта в РФ.
2. Атеросклероз и атеротромбоз в ангионеврологии и кардиологии.
3. Сердце и мозг – органы-мишени артериальной гипертонии. Антигипертензивная терапия при цереброваскулярных заболеваниях.
4. Актуальные вопросы первичной и вторичной профилактики инсульта.
5. Кардиогенный инсульт: вопросы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики.
6. Постинсультная реабилитация больных с кардиологической патологией.
7. Хроническая ишемия мозга и когнитивные нарушения при кардиальной патологии.
8. Хирургическое лечение при сочетанном поражении сердца и брахиоцефальных артерий. Неврологические осложнения при кардиохирургических вмешательствах.
9. Актуальные вопросы нейропротекции (защиты мозга).
10. Кардиогенные синкопальные состояния.

В конгрессе принимают участие ведущие научные и клинические центры РАМН и Минздравсоцразвития РФ: Научный центр неврологии РАМН, Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева РАМН, Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, Институт хирургии имени А.В. Вишневского Росмедтехнологий, Российский Научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского РАМН, Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, Российская медицинская академия последипломного образования.

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные доклады, научные и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, круглые столы, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей. В рамках конгресса будет работать выставочная экспозиция лекарственных препаратов, приборов для функциональной и лабораторной диагностики, медицинского оборудования нейро- и кардиореабилитации, физиотерапевтического оборудования.

Технический организатор конгресса – ООО «ДИАЛОГ», тел./факс 8-10-7 (495) 631-73-83
Оргкомитет конгресса: тел. 8-10-7 (495) 490-20-39 – ответственный секретарь Фонякин Андрей Викторович,
тел./факс 8-10-7 (499) 740-80-79 – Гнедовская Елена Владимировна,
Байдина Екатерина Вадимовна, Глебов Максим Владимирович
E-mail: nko@neurology.ru

Требования к оформлению тезисов

Тезисы представляются в электронном виде как текстовый документ Microsoft Word, объемом не более **1 страницы** (все поля 2 см, шрифт Times New Roman, размер 12, межстрочный интервал одинарный). Отступы в тексте не задаются, выравнивание текста производится по левому краю.

В первой строке набирается название **жирным шрифтом;** далее с новой строки указываются авторы (инициалы и фамилия), далее с новой строки – место работы авторов. Основной текст тезисов отделяется от вышеуказанных данных одной строкой (см. образец).

Текст тезисов разбивается на следующие **обязательные разделы** (их название набирается прописными буквами): ВВЕДЕНИЕ, ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ, МЕТОДЫ, РЕЗУЛЬТАТЫ, ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Тезисы не должны

содержать рисунки и ссылки на литературные источники. Библиографический указатель в конце тезисов не дается; при необходимости сослаться на какую-либо работу в тексте в круглых скобках дается ссылка на автора и год публикации (не более 2-3 ссылок).

На второй странице текстового файла должна быть помещена **полная контактная информация** одного из авторов, ответственного за презентацию: Ф.И.О., ученое звание и ученая степень, должность и место работы, полный почтовый адрес с индексом, адрес электронной почты, номера контактных телефонов и факса. Если авторы хотели бы представить доклад по материалам тезисов, то на этой же странице указывается предпочтительный характер презентации (Устное сообщение, Стендовое сообщение). Окончательное решение о докладах по материалам присланных тезисов остается за оргкомитетом конгресса.

Присылаемый файл с тезисами и контактными данными должен быть озаглавлен следующим образом: фамилия первого автора и его инициалы (без пробелов), далее – дефис, далее – слово «Кардионеврология». Если один и тот же автор является первым в нескольких тезисах, после его фамилии и инициалов следует указать порядковый номер тезисов (1, 2 и т. д.).

Например: ИвановВА-Кардионеврология; ПанкратовЧерныйЮИ-Кардионеврология; СмирновРИ1-Кардионеврология; СмирновРИ2-Кардионеврология.

Тезисы необходимо направлять электронной почтой в оргкомитет конгресса по адресу: **nko@neurology.ru** (тема сообщения – **Тезисы на Конгресс «Кардионеврология»).** Тезисы можно также представить на диске (дискете) непосредственно в оргкомитет по адресу: Москва, Волоколамское шоссе, д. 80, Научный центр неврологии РАМН (2-й этаж, научно-координационный отдел, каб. 273, Екатерине Вадимовне Байдиной, Елене Владимировне Гнедовской).

Оргкомитет подтвердит электронной почтой получение каждого из направленных на его адрес тезисов.

Присланные тезисы будут опубликованы в сборнике материалов конгресса. Перед публикацией все тезисы (текст и иллюстративные материалы) будут проходить научное рецензирование и редактирование.

Пример оформления тезисов
(файл ИвановАА-Конгресс)

Стр. 1
Кардиоэмболический инсульт и нарушения ритма сердца
А.А. Иванов, В.В. Петров, Г.Г. Сидоров
Кафедра неврологии и нейрохирургии АбвГМУ (Абвинск)
ВВЕДЕНИЕ _____
ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ _____
МЕТОДЫ _____
РЕЗУЛЬТАТЫ_____
ЗАКЛЮЧЕНИЕ_____

Стр. 2
Иванов Александр Александрович, кандидат мед. наук
Доцент кафедры _____
Адрес: _____
E-mail:_____
Тел.:_____, факс: _____
Стендовое сообщение

Регистрационная форма участника
I Национального конгресса «Кардионеврология»
Москва, 1-2 декабря 2008 года

Стр. 1
Фамилия_____
Имя _____
Отчество _____
Ученая степень _____
Ученое звание _____Место работы (указывается полное название организации и подразделения _____
Должность _____

АДРЕС
ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ДОМАШНИЙ
Индекс_____
Страна _____
Город _____
Улица_____
Дом _____, кв. _____

РАБОЧИЙ
Индекс_____
Страна _____
Город _____
Улица_____
Дом _____, кв. _____

ТЕЛЕФОНЫ:
Код города (_____)
Рабочий_____
Факс_____
Домашний_____
Мобильный_____
E-mail:_____

Стр. 2
Форма участия в конгрессе (отметить нужное)
Посещение заседаний да нет
Публикация тезисов да нет
Стендовый доклад да нет
Устный доклад да нет

Необходимо ли бронирование гостиницы
(отметить нужное) да нет

Гостиница «Дом медицинского работника»
м. «Сокол», Волоколамское шоссе, д. 30, к. 1
Тел. отдела бронирования
8-10-7 (499) 190-13-11
Тел. отдела регистрации
8-10-7 (499) 190-11-51
Предоплата – 100% по квитанции

Характеристика номера	Дата заезда	Дата выезда
Стандартный на 3 человек (блоки 2 + 1): место в двухместном (1 575 руб/сут)		
Одноместный (2 300 руб/сут)		
Место в двухкомнатном двухместном (1 800 руб/сут)		

В стоимость включен завтрак.

Последний день получения тезисов – 01 октября 2008 г.

Регистрационный взнос за участие в конгрессе (публикация тезисов, посещение заседаний и т. д.) не взимается.

По всем вопросам, связанным с оформлением и направлением тезисов, обращаться в **оргкомитет конгресса.**

Необходимая информация представлена на сайте Научного центра неврологии РАМН *www.neurology.ru*

Регистрационную карту участника следует направить в Научно-координационный отдел ГУ НЦН РАМН до 01 октября 2008 года по электронной почте nko@neurology.ru или факсу: 8-10-7 (499) 740-80-79.

Научно-координационный отдел подтвердит получение регистрационной карты по электронной почте.

Anonsil.qxd 08.07.2008 12:19 Page 74

Прогностическое значение аускультации сонных артерий у пациентов с риском сердечно-сосудистых заболеваний

По данным последних исследований, прогностическое значение аускультации шума над сонной артерией при неврологической симптоматике на противоположной стороне (например, в результате перенесенного неинвалидизирующего инсульта или транзиторной ишемической атаки), а тем более у пациентов без неврологической симптоматики было сомнительным. Неопределенность значения шума над сонной артерией у бессимптомных больных привела к тому, что в руководствах по профилактике ряда организаций (US Preventive Services Task Force и Canadian Task Force) рутинная аускультация сонных артерий не рекомендуется, в заключениях других экспертных групп (American Academy of Family Physicians) данный диагностический прием рекомендуется только среди отобранных больных.

Предположив, что шум над сонной артерией в большей степени является маркером распространенного атеросклероза, чем предиктором инсульта, Christopher A. Pickett et al. из Центрального армейского госпиталя Уолтера Рида (Вашингтон, США) выполнили метаанализ исследований, изучавших связь шума над сонной артерией с частотой последующих инфаркта миокарда (ИМ) и смерти от сердечно-сосудистых причин.

В метаанализ были включены исследования, показавшие прогностическую информацию (частоту ИМ и сердечно-сосудистую смертность) у лиц с наличием и отсутствием шума над сонной артерией. Было обнаружено 22 исследования, включавших 17 295 пациентов (средний возраст – 65 лет; 60-88 лет; 51% – мужчины), с периодом наблюдения от 2 до 7 лет (медиана – 4 года) или 62 413 пациенто-лет. В 14 исследованиях участвовали больные с бессимптомным шумом над сонной артерией. Частота факторов риска изучалась не во всех исследованиях и составила: артериальная гипертензия – 51%, сахарный диабет – 14%, курение – 59%, гиперлипидемия – 36%, стеноз сонной артерии – 50%, установленный коронарный атеросклероз – 23%, установленный атеросклероз периферических артерий – 32%.

В 8 исследованиях изучалась частота ИМ у пациентов с шумом над сонной артерией. При объединении этих данных частота ИМ составила 3,69 на 100 пациентов в год ($p < 0,0001$). Только в 2 из 8 исследований была исследована частота ИМ у лиц без шума над сонной артерией: 1,86 на 100 пациентов в год ($p < 0,0001$). В 4 исследованиях было проведено прямое сравнение риска развития ИМ у больных с шумом над сонной артерией и без него. Объединенное отношение шансов (ОШ) продемонстрировало более чем двукратный риск ИМ при наличии шума над сонной артерией.

Ежегодная частота смерти от сердечно-сосудистых причин в 16 исследованиях у пациентов с шумом над сонной артерией составила 2,85 на 100 пациенто-лет ($p < 0,0001$). В 4 из этих исследований у больных без шума над сонной артерией частота данного неблагоприятного события оказалась более чем в 2 раза меньше: 1,11 на 100 пациенто-лет ($p = 0,001$). В результате прямого сравнения риска сердечно-сосудистой смерти, проведенного в 4 исследованиях у пациентов с шумом над сонной артерией и без, выявлено увеличение ОШ более чем в 2 раза для развития данного исхода у лиц с шумом над сонной артерией.

Исследователи полагают, что с учетом полученных данных такой быстрый и простой тест, как аускультация сонных артерий должен быть выполнен у каждого пациента с наличием риска коронарной болезни сердца. Авторы полагают, что этот методический прием может помочь лечащему врачу выявить тех больных, у которых агрессивная модификация сердечно-сосудистого риска окажется наиболее успешной.

Обзор статьи подготовлен интернет-журналом Medmir.com «Обзоры мировых медицинских журналов на русском языке» http://www.medmir.com

Уважаемые читатели!

Мы будем рады узнать ваше мнение относительно информационного наполнения журнала, какие темы, на ваш взгляд, заслуживают особого внимания, что бы вы хотели видеть на наших страницах, какая информация вам необходима в работе, а также получить от вас отзывы, предложения и пожелания.

Пожалуйста, укажите 5 наиболее актуальных и интересных для вас тем. Спасибо за помощь.

1. . . . . .
. . . . . .
2. . . . . .
. . . . . .
3. . . . . .
. . . . . .
4. . . . . .
. . . . . .
5. . . . . .
. . . . . .

Редакция журнала «Практична ангіологія»
03035, г. Киев, ул. Урицкого, 45, офис 810
e-mail: pm@health-ua.com