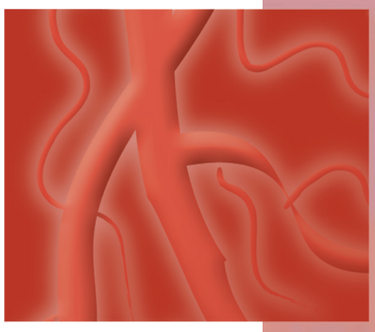
Red_kol.qxd 04.06.2009 11:41 Page 3

Практична ангіологія



ЗМІСТ

Огляд

Антитромботическая терапия в кардионеврологии
З.А. Суслина, М.М. Танашян 5

Антиатерогенные эффекты телмисартана
О.Н. Ковалева, С.В. Виноградова 11

Кардиоваскулярная диабетическая невропатия
M. Schönauer, A. Thomas, S. Morbach et al. 14

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при применении ингибиторов циклооксигеназы (обзор литературы)
Н.В. Ломакин, А.К. Груздев 19

Рекомендації

Рекомендации по ведению пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием AHA/ASA (2009) 26

Рекомендации по диагностике и ведению пациентов с сердечной недостаточностью ACCF/AHA 33

Показания к выполнению внутричерепных эндоваскулярных нейроинтервенционных процедур 40

Погляд на проблему

Проблема взаимоотношения изолированной систолической артериальной гипертензии, инсульта и когнитивных нарушений
С.В. Недогода 47

Лекція

Острый коронарный синдром у пациентов пожилого возраста 52

Практика

Тромбоцитарная функция у пациентов с депрессией
R.C. Ziegelstein et al. 57

Клінічні дослідження

Место трентала (пентоксифиллина) в программе лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий конечностей и различных сосудистых осложнений
Е.А. Алексеева, Л.И. Богданец, В.М. Кошкин и др. 60

Дайджест

PPAR-механизмы 13

Клевидипин в лечении острой артериальной гипертензии 32

Сравнительная эффективность антитромботических режимов при хронической сердечной недостаточности 39

Влияние скрининга на кардиальные исходы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа 46

Интенсивный контроль факторов риска и коронарный атеросклероз 51

Депрессия и острый инфаркт миокарда 59

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

- кардиологам
- неврологам
- эндокринологам
- врачам общей практики

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

Red_kol.qxd 04.06.2009 11:42 Page 4

Учредитель
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

Издатель
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

Генеральный директор
Игорь Иванченко

Медицинский консультант
Валерий Кидонь

Директор
Галина Липелис
lipelis@health-ua.com

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

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

Медицинский редактор
Константин Кремец

Литературный редактор/корректор
Маргарита Малашкевич

Дизайн/верстка
Александр Воробьев

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

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

Регистрационное свидетельство
КВ №10332 от 30. 08. 2005

Подписано в печать 03. 06. 2009
Печать – Частное Предприятие
«Р.К. Майстер-принт»
04074, г. Киев, ул. Шахтерская, 5
Подписной индекс – 94976

Тираж 10000 экз.

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

Адрес редакции:
04123, г. Киев,
ул. Светлицкого, 35 А, 2-й этаж
Тел./факс: (044) 587-50-42,
587-50-43

www.angio.health-ua.com

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Suslina.qxd 04.06.2009 11:42 Page 5

З.А. Суслина, М.М. Танашян,
Научный центр неврологии РАМН, г. Москва

Антитромботическая терапия в кардионеврологии*

Глобальная проблема сердечно-сосудистых заболеваний – наиболее приоритетная в современной медицине. На сегодняшний день в мире из более чем 15 млн человек, страдающих инсультом, у 5 млн отмечается долговременная инвалидизация, что сопровождается резким уменьшением человеческих ресурсов в наиболее продуктивном возрасте. Неутешительные статистические прогнозы предрекают резкое увеличение частоты и смертности по всему миру, в связи с чем вопросы адекватного лечения ишемических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), превалирующих в общей структуре сосудистых заболеваний мозга, являются наиболее актуальными.

Системный подход в изучении ЦВЗ способствовал возникновению и развитию концепции гетерогенности ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК), свидетельствующей о многообразии и неоднородности этиологических причин и патологических механизмов их развития. Широкое внедрение кардиологических методов диагностики в клиническую ангионеврологическую практику значительно обогатило знания о состоянии сердца у больных с ишемическим инсультом (ИИ). Кардиогенный генез и кардиологическая составляющая различных форм ЦВЗ присутствуют примерно у 70% всех заболевших [1-3]. Описываются более 20 нозологических форм кардиальной патологии, имеющих потенциал источников кардиоцеребральной эмболии, причем наибольший удельный вес среди причин кардиоэмболического инсульта имеют заболевания, сопровождающиеся внутрикамерным тромбообразованием, такие как неревматическая мерцательная аритмия, острый инфаркт миокарда (ИМ), постинфарктный кардиосклероз и аневризма левого желудочка [1-4].

При гемодинамическом инсульте также установлена приоритетная роль кардиальных нарушений, наиболее частыми причинами которых являются безболевая ишемия миокарда и постоянная фибрилляция предсердий, а также синдром слабости синусового узла, пароксизмальная фибрилляция предсердий, острый ИМ и др. Все эти нарушения способны самостоятельно оказывать влияние на уровень артериального давления (АД), реализующийся через периодическое уменьшение минутного объема сердца.

Перечень кардиогенных ИИ весьма обширен, однако далеко не всегда выявление кардиальной патологии означает, что именно она является непосредственной причиной очаговой ишемии мозга. Многообразие кардиальных нарушений, различная степень их патогенетической значимости, идентичность патологии сердца, реализующейся через альтернативные механизмы инсульта – все это определяет спектр основных проблем, решаемых в рамках кардионеврологии.

Одной из актуальнейших проблем ангионеврологии является проблема изучения и дифференциации изменений жидкостно-динамических (реологических) и гемостатических свойств крови, в том числе в зависимости от гетерогенного подтипа ИИ, что имеет безусловную значимость с позиции определения подходов патогенетически обоснованной терапии и профилактики. Состояние гемореологии, гемостаза и атромбогенной активности эндотелия сосудов на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы мозга не только влияет на обеспечение адекватной доставки кислорода к тканям мозга, но и кардинальным образом включается в формирование и прогрессирование ишемических ЦВЗ. И если наиболее важным достижением концептуального подхода в ангионеврологии конца прошлого столетия явилась концепция гетерогенности ишемических НМК, то полученные на сегодняшний день данные, в том числе и собственные, позволили предложить концепцию существования комплекса универсальных механизмов дисрегуляции систем гемореологии, гемостаза и атромбогенной активности сосудистой стенки при ишемических ЦВЗ [5]. Гетерогенным по механизму реализации, первичным и повторным, различным по срокам развития, течения и исхода ишемическим ЦВЗ свойственны как общие структурно-функциональные нарушения со стороны системы гемореологии и гемостаза, так и некоторые отличительные их черты. Процессы гемостатической активации, сопровождающие течение ишемических ЦВЗ, сопряжены с тяжестью клинического течения заболевания и проявляются:

- повышением свертывающих свойств крови;
- депрессией противосвертывающих и фибринолитических свойств крови;
- уменьшением атромбогенного резерва сосудистой стенки (дисфункцией эндотелия);
- существенным ухудшением гемореологических свойств;
- нарушением реактивности клеток крови и сосудистой стенки.

Иначе говоря, одними из центральных звеньев патофизиологии ишемического цереброваскулярного эпизода,

* Труды I Национального конгресса «Кардионеврология», Москва, 2008.

Suslina.qxd 04.06.2009 11:42 Page 6

независимо от причин и механизмов его развития, являются усиление гемостатической активации с изменением реологических свойств крови и эндотелиальная дисфункция, вплоть до развития тромбоза, приводящего к развитию ЦВЗ. В условиях нарастающего тромбоза или тромбоэмболии, а также наличия факторов риска развития НМК неотложное использование антитромботических препаратов рассматривается не только как наиболее оптимальный метод реперфузии и рециркуляции, способствующий ограничению очага ишемии мозга и уменьшению неврологического дефицита, но и как основные мероприятия для профилактики тромбообразования в сосудистом русле.

На сегодняшний день антитромботическая гемокорректорная терапия осуществляется большим количеством естественных, синтетических, полусинтетических и полученных при помощи биотехнологических методов веществ с различным фармакологическими эффектами. Основные группы препаратов, воздействующих на процессы гемореологии и гемостаза:

- тромболитики;
- антикоагулянты (прямые, непрямые);
- средства, влияющие на адгезию и агрегацию тромбоцитов.

Теоретически наиболее перспективный и по сути единственный способ достижения реперфузии – растворение, лизис фибрина внутрисосудистых тромбов под действием плазмина, образованного в результате активации его предшественника плазминогена тромболитическими препаратами (в основном активаторами плазминогена). С позиций доказательной медицины подтверждено, что терапевтическая реперфузия наиболее эффективна в первые минуты-часы развития ишемии мозга, когда большая часть изменений в веществе мозга носит обратимый характер и чрезвычайно сложный и многоступенчатый ишемический каскад находится на своей начальной стадии. В связи с этим основным лимитирующим фактором проведения тромболитической терапии является временной фактор. Несмотря на очевидную перспективность, тромболитики, которые являются естественной защитной биологической системой, в терапии ИИ и по сей день используются весьма ограниченно. Так, по разным данным, лишь 1-2% нуждающихся в подобной терапии получают ее, и даже при расширении окна терапевтических возможностей до 4,5 часа (данные, впервые озвученные на X Международном симпозиуме по тромболизису и терапии острого инсульта в сентябре 2008 г. в Будапеште) этот показатель может достигнуть 5-10%.

Активно влияющими на процессы гемостаза и в связи с этим достаточно широко используемыми в ангионеврологии являются антикоагулянты.

Антикоагулянты прямого действия оказывают непосредственное влияние на активность циркулирующих в крови факторов свертывания крови, причем общим свойством их является способность тормозить ферментативную активность тромбина (фактора IIA) на стадии его формирования из протромбина. К этой группе относятся зависимые от антитромбина III ингибиторы тромбина (обычный и нефракционированный гепарины, низкомолекулярные фракционированные гепарины, а также гепариноиды) и независимые от антитромбина III ингибиторы тромбина (нативный, рекомбинантный гирудины, гируген, гирулог, олигопептиды, ксимелагатран).

Антитромботический эффект непрямых (оральных) антикоагулянтов обеспечивается непосредственным влиянием на образование факторов свертывания крови в печени путем блокады эпоксидредуктазы витамина K (производные индандиона – фенилин и кумарина – варфарин, неодикумарин, синкумар, аценокумарол). Поскольку дозы препаратов, обеспечивающие максимальную эффективность, существенно зависят от индивидуальной чувствительности больного и сопутствующей терапии, в качестве контроля используется протромбиновый тест международного нормализованного отношения (МНО или INR [International Normalization Ratio]).

Установление ключевой роли дисфункции кровяных пластинок в патогенезе гетерогенных подтипов ишемических ЦВЗ послужило обоснованием для применения средств, регулирующих их функциональное состояние. По существу, в последние десятилетия сформировалось новое и достаточно успешное направление фармакологической коррекции сосудистых заболеваний мозга, основанное на регуляции многогранных свойств тромбоцитов. При этом основной целью данного вмешательства является прекращение тромбообразования на стадии формирования тромбоцитарных агрегатов. Однако эффективность антиагрегантов и их использование в клинической практике зачастую сталкивается с рядом проблем. Нерешенными и спорными остаются вопросы относительно истинного лечебного и профилактического действия тех или иных антиагрегантов, неоднозначны результаты об эффективности их различных доз. Выявлено, что неудачи фармакотерапии могут быть обусловлены извращением чувствительности рецепторных мишеней, в частности гликопротеиновых рецепторов, как тромбоцитов, так и сосудистой стенки в результате изменений атромбогенной, антиагрегационной активности эндотелия. На основании многочисленных исследований было установлено, что до 75% ишемических цереброваскулярных эпизодов происходят на фоне приема антиагрегантов. В этой связи весьма важным как с теоретической, так и с практической точки зрения явилось создание в Научном центре неврологии РАМН на основе изучения тромбоцитарно-сосудистых взаимодействий уникальной клеточной (тромбоцитарной) тест-системы для оценки мембранотропного влияния лекарственных препаратов и определения индивидуальной чувствительности к основным классам вазоактивных средств и антиагрегантов *in vitro*. При этом раскрыт феномен фармакологической резистентности (10-30% больных) и парадоксальной реактивности (10-20% больных) в отношении ряда жизненно важных препаратов.

Последние данные Регистра REACH (по результатам российской популяции, 2008) выявили, что 20% включенных в исследование больных имели противопоказания к применению наиболее распространенного антиагреганта – ацетилсалициловой кислоты. При этом в течение года отмечена тенденция к уменьшению количества больных, принимающих ацетилсалициловую кислоту, и увеличению числа пациентов, принимающих другие антитромбоцитарные препараты.

Знание последовательности и взаимозависимости дисрегуляторных механизмов в системе гемостаза значительно дополняет и расширяет возможности патогенетически обоснованной терапии и профилактики ишемических ЦВЗ современными методами эффективной гемангиокоррекции. Ранее нами было установлено, что при всех кардиогенных инсультах гемостатическая активация характеризуется превалированием гиперкоагуляции в сочетании со значительным снижением атромбогенных, преимущественно

Suslina.qxd 04.06.2009 11:42 Page 7

антиагрегационных и антикоагулянтных, свойств сосудистой стенки и развивается на фоне умеренных сдвигов гемореологических показателей [6].

Говоря об антитромботической терапии в кардионеврологии, особый акцент надо уделить первичной профилактике ишемических ЦВЗ, особенно у лиц с различными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Мерцательная аритмия (МА) является значимым независимым фактором риска развития инсульта. Метаанализ рандомизированных исследований со временем наблюдения за пациентами как минимум 3 месяца показал, что прием антитромбоцитарных препаратов снижает частоту развития инсульта у пациентов с неклапанной МА [7]. Варфарин (при условии достижения целевого уровня МНО 2,0-3,0) более эффективно, чем аспирин, снижает частоту развития инсульта [7]. Учитывая, что риск развития инсульта у пациентов с МА значительно варьирует, необходима стратификация риска для назначения антикоагулянтов, аспирина или отсутствия необходимости назначения антитромботической терапии [8]. Пероральные антикоагулянты более эффективны у пациентов с МА, имеющих один или более сосудистых факторов риска, таких как системная эмболия в анамнезе, возраст старше 75 лет, повышение АД или снижение функции левого желудочка [8]. Исследования WASPO и BAFTA показали эффективность и безопасность применения варфарина у пациентов пожилого возраста. Исследование ACTIVE W показало, что назначение комбинации клопидогреля с аспирином менее эффективно, нежели назначение варфарина, и приводит к такой же частоте развития кровотечений. Пациентам с протезированным сердечным клапаном, независимо от наличия МА, следует назначать длительную терапию антикоагулянтами для достижения целевого уровня МНО в зависимости от типа протеза (биопротезированные клапаны – 2,0-3,0; механические клапаны – 3,0-4,0).

По результатам шести крупных рандомизированных исследований эффективности применения аспирина с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин, было установлено, что аспирин снижал частоту коронарных и сердечно-сосудистых эпизодов, но не уменьшал частоту развития инсульта, смертность в результате сердечно-сосудистых эпизодов или общую летальность [9]. У женщин аспирин снижал как частоту развития инсульта в целом, так и частоту ишемического инсульта в частности. В отдельном 10-летнем исследовании здоровых женщин в возрасте 45 лет и старше аспирин снижал как частоту развития инсульта в целом, так и частоту ишемического инсульта в частности и незначительно увеличивал риск развития геморрагического инсульта. При этом применение аспирина не снижало риск развития фатальных или нефатальных ИМ и смерти от сердечно-сосудистых эпизодов [10]. В настоящее время нет данных об опыте применения других антитромбоцитарных препаратов с целью первичной профилактики у лиц с низким риском.

Пациенты с атеросклеротическим поражением артерий имеют повышенный риск развития ИМ, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин. Аспирин снижает частоту развития ИМ у пациентов с асимптомным атеросклерозом сонных артерий и частоту развития инсульта после операции на каротидной артерии [11].

Таким образом, основные рекомендации по первичной профилактике антитромботическими препаратами в кардионеврологии представлены ниже.

Первичная профилактика

- Длительная терапия пероральными антикоагулянтами (варфарин, целевой уровень МНО 2,0-3,0) показана всем пациентам с МА при высоком риске развития эмболии (возраст > 75 лет или возраст > 60 лет + факторы риска), а также пациентам с искусственными клапанами сердца (ESO, 2008; AHA/ASA, 2006).
- Длительная терапия пероральными антикоагулянтами (варфарин, целевой уровень МНО 2,0-3,0) показана пациентам с неклапанной МА при умеренном риске развития эмболии (возраст 60-75 лет без дополнительных факторов риска) (ESO, 2008; AHA/ASA, 2006).
- Длительная терапия пероральными антикоагулянтами (варфарин, целевой уровень МНО 2,0-3,0) рекомендована пациентам в возрасте 60-75 лет с МА, сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца (ИБС) (ESO, 2008; AHA/ASA, 2006).
- Аспирин уменьшает риск развития ИМ у здоровых пациентов и может быть рекомендован лицам с одним и более сосудистыми факторами риска (ESO, 2008; AHA/ASA, 2006).
- Аспирин в дозе 100 мг/сутэффективен в качестве средства первичной профилактики ИИ, ИМ у здоровых женщин старше 45 лет (WHS, 2005; ESO, 2008; AHA/ASA, 2006).
- Аспирин показан пациентам с асимптомным стенозом внутренней сонной артерии более 50% с целью уменьшения риска развития ИМ (ESO, 2008; AHA/ASA, 2006).
- Аспирин показан больным до и после каротидной хирургии и ангиопластики (ESO, 2008; AHA/ASA, 2006).

Существуют противоречивые мнения о том, когда необходимо начинать терапию антикоагулянтами в остром периоде кардиогенных ишемических ЦВЗ. Эффективность подкожного введения нефракционированного гепарина в низких или средних дозах не была доказана при назначении в первые 24-48 часов от развития инсульта [12]. Улучшению исхода заболевания и снижению частоты развития повторных инсультов было противопоставлено увеличение частоты развития геморрагических осложнений. В клинических исследованиях еще не определена эффективность гепаринотерапии при разных подтипах инсульта. Метаанализ исследований, включивших только пациентов с кардиоэмболическим инсультом, которым антикоагулянтная терапия назначалась в первые 48 часов от развития симптоматики, выявил недостоверное снижение частоты развития повторных инсультов и незначительное снижение смертности и инвалидизации [13]. Несмотря на небольшое количество данных, некоторые специалисты рекомендуют назначение полной дозы гепарина пациентам с кардиальным источником эмболии и высоким риском развития реэмболии, артериальной диссекцией и высокой степенью стеноза артерий перед оперативным лечением. Противопоказаниями для назначения гепаринотерапии являются: большой объем инфаркта (более 50% бассейна средней мозговой артерии), неконтролируемая артериальная гипертензия и наличие микроциркуляторных нарушений в мозге.

Терапию оральными антикоагулянтами необходимо продолжать длительное время или минимум в течение трех месяцев после кардиоэмболического инсульта, возникшего на фоне острого ИМ [14]. После транзиторной ишемической атаки или малого инсульта терапия должна

Suslina.qxd 04.06.2009 11:42 Page 8

начинаться немедленно, однако в случае тяжелого инсульта с признаками обширного инфаркта по данным методов нейровизуализации (например, при размере очага поражения более трети бассейна средней мозговой артерии) антикоагулянтную терапию необходимо начинать через несколько недель. У пациентов с МА и стабильной ИБС не следует комбинировать оральные антикоагулянты с аспирином [15]. Терапия антикоагулянтами может быть предпочтительной у пациентов с атеромой аорты, фузиформной аневризмой основной артерии или диссекцией артерий шеи.

Результаты двух больших рандомизированных слепых исследований IST и MAST продемонстрировали эффективность и безопасность аспирина при его назначении в первые 48 часов после перенесенного инсульта. Рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование показало, что аспирин (325 мг), принимаемый однократно с началом терапии в первые 48 часов от ИИ и далее ежедневно в течение 5 дней, значительно не уменьшал степень тяжести инсульта по сравнению с плацебо в группе пациентов с неглубоким парезом [16]. Исследований клопидогреля, дипиридамола или их комбинации в остром периоде ИИ не проводилось.

Лечение острого ишемического ЦВЗ

• Не рекомендовано раннее применение гепарина, гепаринов с низким молекулярным весом (ГНМВ), а также гепариноидов в терапевтических дозах (ESO, 2008; AHA/ASA, 2006).

• Профилактические дозы гепарина и ГНМВ показаны пациентам с высоким риском развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей или тромбоэмболии легочной артерии (ESO, 2008; AHA/ASA, 2006).

• При кардиоэмболическом инсульте предпочтительно сразу начинать с варфарина, чем переходить с гепарина на варфарин (ESO, 2008).

• Антиагрегантная терапия в остром периоде ЦВЗ должна начинаться максимально рано и проводиться долговременно, в том числе пациентам с фибрилляцией предсердий, особенно при недостаточной эффективности антикоагулянтов (ESO, 2008; AHA/ASA, 2006).

• Аспирин в дозе 160-325 мг/сут показан в течение 48 часов с момента начала инсульта (ESO, 2008; AHA/ASA, 2006).

• Аспирин не назначается при планировании тромболитической терапии, а также в течение 24 часов после ее проведения (ESO, 2008; AHA/ASA, 2006).

Говоря о вторичной профилактике кардиогенных ишемических ЦВЗ, необходимо отметить, что преимущество в ряду антитромботических препаратов отдается оральным антикоагулянтам, однако при их безуспешности гемангиокоррекция может быть достигнута с помощью антиагрегантов. На сегодняшний день существует хорошая доказательная база относительно средств с механизмом антитромбоцитарного действия с метаанализом 287 трайлов с участием более 212 тыс. пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в которой подтверждена 25%-я редукция сердечно-сосудистых заболеваний и 33%-е уменьшение повторных инсультов [17]. Представленные на сегодняшний день результаты международных мультицентровых исследований позволили выработать следующие рекомендации по вторичной профилактике кардиогенных ишемических ЦВЗ.

Вторичная профилактика

• Длительная терапия пероральными антикоагулянтами (варфарин, целевой уровень МНО 2,0-3,0, пациенты с искусственными клапанами сердца – 2,5-3,5) показана всем пациентам после ИИ, развившегося на фоне МА (ESO, 2008; AHA/ASA, 2006).

• Длительная терапия пероральными антикоагулянтами (варфарин, целевой уровень МНО 2,0-3,0) показана пациентам после ИИ с доказанным кардиоэмболическим подтипом и высоким риском развития повторного инсульта (ESO, 2008).

• Антикоагулянтная терапия не показана пациентам, перенесшим атеротромботический ИИ (ESPRIT, 2006), однако антикоагулянты могут быть показаны больным с продолжающимися на фоне антиагрегантной терапии повторными транзиторными ишемическими атаками или некардиоэмболическими инсультами.

• Антикоагулянтная терапия нежелательна у пациентов с эпилепсией, тяжелой деменцией, желудочно-кишечными кровотечениями (ESO, 2008).

• Антиагрегантная терапия должна проводиться для профилактики развития повторного инсульта и повторных сосудистых событий (ESO, 2008; AHA/ASA, 2006).

• Аспирин в дозе 50-325 мг/сут эффективен во вторичной профилактике ИИ (ESO, 2008; AHA/ASA, 2006).

Результаты завершенных исследований не выявили преимуществ комбинированной терапии в ангионеврологии за исключением:

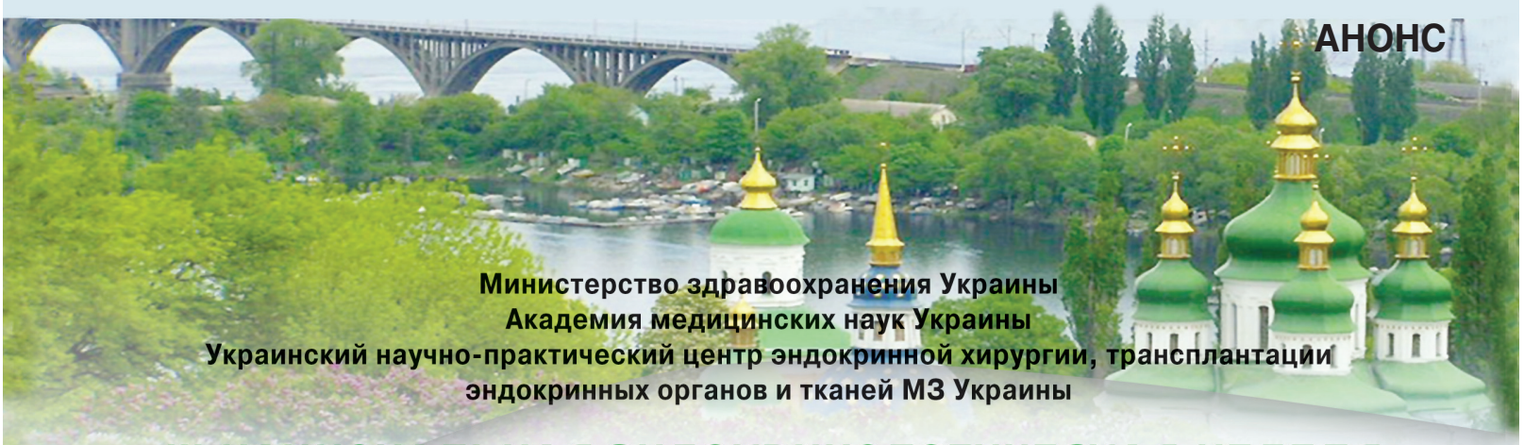
• комбинация аспирина и дипиридамола с длительным высвобождением более эффективна, чем аспирин во вторичной профилактике ИИ у пациентов с атеротромботическим ИИ (ESPRIT, 2006);

• клопидогрель немного более эффективен, чем аспирин, для профилактики повторных сосудистых событий, особенно у лиц с множественным поражением сосудистой системы (EUSI, 2003; AHA, 2006).

Подводя итог, можно отметить, что современные принципы антитромботической терапии ишемических ЦВЗ базируются на концепции их гетерогенности, предполагающей многообразие причин и механизмов развития острого очагового ишемического повреждения мозга. Очевидно, что при неоднородных по своей природе подтипах ИИ подходы к достижению максимально эффективной рециркуляции и реперфузии при помощи антитромботических препаратов будут различными. Причем выбор оптимального метода, пригодного для конкретной клинической ситуации, может определяться не только особенностями процесса, но и тем временным периодом в его развитии, когда он стал доступным для активного терапевтического вмешательства. Поэтому последовательность и «удельный вес» различных лекарственных средств с точки зрения предполагаемой эффективности будет отличаться у больных в зависимости от преобладания того или иного механизма развития инсульта. Ключ к решению большинства проблем, связанных с ЦВЗ, – антитромботическая терапия, правильное, своевременное и адекватное использование которой поможет открыть путь к улучшению здоровья очень большого контингента больных.

Список литературы находится в редакции.

Suslina.qxd 04.06.2009 11:42 Page 9



АНОНС

Министерство здравоохранения Украины
Академия медицинских наук Украины
Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины

III НАЦИОНАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

12-13 ноября 2009 года

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

- Инновационный подход к лечению постменопаузального остеопороза
- Профилактика и лечение первичного остеопороза
- Диабетическая остеопения: клинические эффекты и перспективы лечения

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

- Клинико-морфологическая характеристика и патоморфоз заболеваний щитовидной железы
- Тиреотоксикоз: что нового в известной проблеме
- Гипотиреоз: успехи и проблемы в лечении

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

- Фармакотерапевтические основы эффективной инсулинотерапии
- Гипергликемические пики и гипогликемические долины: проблемы и пути решения
- Осложнения сахарного диабета
- Как улучшить прогноз у пациентов с сахарным диабетом типа 2: новые возможности лечения и профилактики

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

- Метаболический синдром: современные концепции патогенеза, диагностики и лечения
- Артериальная гипертония и метаболический синдром: целесообразно ли назначение бета-адреноблокаторов?
- Патогенез эректильной дисфункции у больных с метаболическим синдромом
- Современная терапия ожирения: решение эстетических проблем или путь к снижению смертности

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ПОРАЖЕНИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

- Диагностика и фармакотерапия диабетической нейропатии
- Современные средства для лечения трофических язв у больных сахарным диабетом
- Диабетическая стопа: неизбежна ли операция? Реалии и перспективы

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ТИРЕОДОЛОГИИ»

- Клинико-морфологическая характеристика и особенности течения дифференцированных форм рака щитовидной железы
- Место хирургии в современном лечении больных данной патологии
- Загадки рака щитовидной железы, споры вокруг ведения больных больных раком ЩЖ

Научные мероприятия форума проводятся ежедневно с 10:00 до 17:00 в аудиториях Дома Кино

Научный форум рассчитан на:

— врачей-эндокринологов, хирургов-эндокринологов, эндокринологов-педиатров, гинекологов, онкологов
— врачей–терапевтов поликлиник, МСЧ, больниц, клиник; семейных врачей
— врачей других специальностей, желающих совершенствоваться в области эндокринологии
— преподавателей медицинских ВУЗов - ассистентов, доцентов, профессоров, заведующих кафедрами
— научных сотрудников, врачей-лаборантов, соискателей, студентов, ординаторов, аспирантов, докторантов.

Место проведения: Дом Кино (ул. Саксаганского,6)
ОТКРЫТИЕ ФОРУМА состоится 12 ноября в 11:00 в Красном зале «Дома Кино»

По организационным вопросам обращайтесь 8(044)200-17-73, 8(067)240-34-93, i.samotuga@advivo.net

Suslina.qxd 04.06.2009 11:42 Page 10

АНОНС

Министерство здравоохранения Украины
Академия медицинских наук Украины
Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины

I НАЦИОНАЛЬНАЯ ПСИХО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

2–3 декабря 2009 года, Киев

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

Актуальные вопросы диагностики и лечения невропатической боли

Алгоритмический подход к лечению депрессий в психиатрии

Шизофрения: методология терапевтического лечения

Медико-социальная реабилитация в психиатрии

Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения

Пароксизмальные состояния в неврологии

Неотложные состояния в неврологии

Травмы центральной и периферической нервной системы

Научные мероприятия проводятся ежедневно с 10:00 до 17:00 в аудиториях Дома Кино

Официальные языки форума: украинский и русский

Организационный комитет I Национальной психо-неврологической недели подготовил для Вас замечательный подарок - полный систематический курс общей неврологии и психиатрии, который будет представлен в наборе учебных лазерных дисков.

Научный форум рассчитан на:

— врачей-неврологов, психиатров, нейрохирургов, реабилитологов, сосудистых хирургов
— врачей–терапевтов поликлиник, МСЧ, больниц, клиник; семейных врачей
— преподавателей медицинских ВУЗов - ассистентов, доцентов, профессоров, заведующих кафедрами

Место проведения: Дом Кино (ул. Саксаганского,6)
ОТКРЫТИЕ ФОРУМА состоится 2 декабря в 11:00 в Красном зале «Дома Кино»

По организационным вопросам обращайтесь 8(044)200-17-73, 8(067)240-34-93, i.samotuga@advivo.net

Kovaleva_1.qxd 04.06.2009 11:42 Page 11

О.Н. Ковалева, С.В. Виноградова,
Харьковский национальный медицинский университет

Антиатерогенные эффекты телмисартана

Сартаны, в их числе телмисартан (ТС), относятся к блокаторам рецепторов ангиотензина II (АТ II) 1-го типа (AT_1R). АТ II является мощным вазоконстриктором. В 1999 г. блокаторы AT_1R были включены Всемирной организацией здравоохранения и Международным обществом по артериальной гипертензии в число препаратов первого ряда для лечения артериальной гипертензии (АГ).

В соответствии с химической структурой сартаны делятся на три группы: бифениловые производные тетразола (лозартан, кандесартан, ирбесартан), небифениловые тетразолы (эпросартан, ТС), негетероциклические соединения (валсартан).

Как показано современными экспериментальными и клиническими исследованиями, наряду с антигипертензивным эффектом сартаны обладают позитивным действием на метаболизм глюкозы и липидов [15]. Среди сартанов выгодно отличается ТС. В трайле ONTARGET показано, что ТС замедлял прогрессирование атеросклероза. Современными исследованиями также показано, что ТС, наряду с достаточной антигипертензивной эффективностью, имеет ряд дополнительных фармакологических характеристик, влияющих на факторы, регулирующие метаболизм углеводов и липидов, атерогенез, возникновение и прогрессирование диабетической нефропатии [21, 45, 57]. В настоящее время активно изучаются механизмы этих эффектов.

Как показывают многочисленные экспериментальные и клинические исследования, некоторые сартаны способны влиять на рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR). PPAR относятся к суперсемейству ядерных гормональных рецепторов и являются факторами, регулирующими транскрипцию генов при активации их лигандами. Свое название они получили в результате экспериментальных исследований, показавших, что PPAR стимулируют пролиферацию пероксисом. В настоящее время показано, что их физиологическая роль значительно шире. Выделяют три типа PPAR: PPARα, PPARβ/δ, PPARγ. Они различаются по локализации в различных органах и тканях. PPAR образуют гетеродимеры с ретиноидными рецепторами X (RXR). При активации лигандами этот димер модулирует уровень экспрессии путем связывания со специфической последовательностью в промоторной области гена-мишени – элементом, распознающимся пролифератором пероксисом (PPARE). Контроль гетеродимером PPAR/RXR уровня транскрипции требует также взаимодействия с корегуляторами (активаторами или ингибиторами). Таким образом, действие каждого из трех типов PPAR *in vivo* является результатом взаимодействия между уровнем экспрессии каждого из них и RXR, афинности к PPARE и доступностью лигандов и кофакторов. Следует отметить, что ТС проявляет максимальную активность PPARγ по сравнению с другими препаратами этого ряда [2, 46], а также обладает свойствами агониста PPARα [9].

Рецепторы PPAR не только регулируют метаболизм глюкозы и липидов, но влияют также на процессы воспаления и пролиферации, играющие важную роль в атерогенезе. Это определяет интерес исследователей к препаратам, активирующим PPAR, как потенциальным антиатерогенным средствам. Среди них выгодно выделяется ТС, который может влиять на атерогенез не только как селективный агонист PPARγ, но и как блокатор AT_1R, передающих сигналы АТ II, который также является медиатором воспаления. Самый высокий риск сердечно-сосудистых осложнений имеют больные с метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Высокий уровень холестерина (ХС), низкий уровень адипонектина плазмы и другие нарушения липидного обмена, инсулинорезистентность (ИР) и повышенный уровень маркеров воспаления являются важными факторами риска развития атеросклероза, что и определяет интерес исследователей к ТС как средству, способному корректировать эти нарушения. В статье будут рассмотрены данные современных экспериментальных и клинических исследований по применению ТС и механизмы его противовоспалительных и антиатерогенных эффектов.

Гиполипидемический и гипогликемический эффекты ТС

В клиническом исследовании Luknar et al. изучался эффект от применения ТС 50 пациентам с МС и АГ в возрасте 55 ± 12 лет, перенесших пересадку сердца [30]. Суточная доза ТС составила 80 мг, лечение длилось 20 ± 5 недель. Обнаружено достоверное снижение уровней глюкозы натощак (с 6,7 до 5,6 ммоль/л, $p < 0,02$), иммунореактивного инсулина (с 8,8 до 8,5 ЕД/л), индекса HOMA (с 7,3 до 5,8 ммоль/л х мкЕД/л,) и С-пептида (с 4,0 до 3,3 нг/мл, $p < 0,02$). Влияния ТС на ожирение, уровень липидов плазмы и системное воспаление не отмечено.

Kovaleva_1.qxd 04.06.2009 11:42 Page 12

Показано, что ТС снижал уровень триглицеридов (ТГ) у лиц с АГ [13, 34, 39]. Derosa et al. в двойном слепом контролируемом плацебо исследовании изучали влияние применения ТС (1 раз в день в дозе 40 мг) и эпросартана (суточная доза – 600 мг) на метаболизм глюкозы и липидный профиль у 119 пациентов с мягкой эссенциальной гипертензией (уровень диастолического артериального давления [АД] 91-104 мм рт. ст.) и СД 2-го типа [13]. В группе пациентов, получавших ТС, через 6 месяцев лечения наблюдалось достоверное снижение уровня общего ХС плазмы. Через 12 месяцев отмечалось достоверное снижение плазменных уровней общего ХС ($p < 0,01$), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ($p < 0,01$) и ТГ ($p < 0,05$) по сравнению с исходными. Влияния эпросартана на липидный профиль не отмечено. Снижение уровня липидов в группе ТС было достоверно больше, чем в группе эпросартана ($p < 0,05$).

Negro et al. также отмечают влияние ТС на метаболические параметры у пациентов с АГ [39]. В исследование вошли 64 пациента с АГ, ожирением, ИР, но без СД, которых разделили на две равные группы: одна получала ирбесартан в суточной дозе 150 мг, другая – ТС в дозе 80 мг/день. В начале и в конце исследования измерялись уровни адипонектина, глюкозы, инсулина, ХС, ТГ, свободных жирных кислот, АД. Через 6 месяцев лечения было отмечено повышение чувствительности к глюкозе в обеих группах и повышение уровня адипонектина, при этом в группе ТС улучшение метаболических параметров было более выраженным.

В исследовании Miura et al. 18 пациентов с СД 2-го типа получали валсартан (80 мг/день) или кандесартан (8 мг/день) в течение шести месяцев [34]. К концу лечения не было отмечено улучшения метаболических параметров, и эти препараты были заменены на ТС (40 мг/ день). Через 12 недель лечения ТС наблюдалось достоверное снижение уровня инсулина натощак (с $10,7 \pm 3,8$ до $8,6 \pm 2,7$ мкЕД/л, $p < 0,01$). Уровни глюкозы натощак и гликозилированного гемоглобина также снижались, но эти изменения не достигали уровня достоверности. Уровень ТГ достоверно снизился (с $133,6 \pm 51,1$ до $118,7 \pm 48,1$ мг/дл, $p < 0,05$). Незначительно повысился уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и достоверно вырос уровень адипонектина плазмы (с $6,95 \pm 2,91$ до $7,97 \pm 3,48$ мкг/мл, $p < 0,005$). При этом наблюдалось снижение уровня С-реактивного протеина (СРП) (с $0,154 \pm 0,155$ до $0,109 \pm 0,120$ мг/дл, $p < 0,05$). Авторы отмечают реципрокную связь между уровнем адипонектина и СРП ($r = -0,53$, $p < 0,01$).

Экспериментальными и клиническими исследованиями показано влияние ТС на функцию адипоцитов и уровень адипонектина. Адипонектин – гормон, секретируемый адипоцитами, продукция которого регулируется PPARγ, является ключевым регулятором ИР и МС [10]. В ряде клинических исследований отмечается положительный эффект приема ТС на уровень адипонектина у пациентов с АГ, ИР и ожирением [39], СД 2-го типа и МС [14], у больных СД 2-го типа и АГ [35]. В исследовании Chujo et al. отмечался эффект от приема ТС больными с АГ (из низ 14 – с МС) в течение 24 недель: достоверно снижалось количество висцерального жира (с $103,1 \pm 7,9$ до $93,3 \pm 8,4$ см^2, $p < 0,01$), повышались уровни адипонектина плазмы (с $8,27 \pm 0,76$ до $9,13 \pm 0,81$ мкг/мл, $p < 0,05$) и ХС ЛПВП ($p < 0,05$) [7]. Авторы сделали вывод, что применение ТС может предупреждать развитие атеросклероза путем снижения уровня висцерального жира и воспаления сосудов, а также повышения уровня плазменного адипонектина, особенно у пациентов с МС.

В работе Yano et al. проводилось сравнение применения ТС и валсартана у пациентов с МС [56]. Тридцать пациентов получали ТС и 21 – валсартан. Только в группе ТС наблюдалось достоверное повышение уровня адипонектина (с 4,6 до 5,0 мкг/мл, $p = 0,024$).

В работе Hitsumoto et al. показано влияние ТС на уровень липопротеинлипазы (ЛПЛ), которая играет важную роль в развитии атеросклероза [19]. ЛПЛ является ключевым ферментом гидролиза ТГ в циркулирующих ЛПНП и хиломикронах. ЛПЛ вырабатывается главным образом адипоцитами и клетками скелетной мускулатуры и, как предполагают, транспортируется к поверхности эндотелиальных клеток. Исследованиями с использованием моноклональных антител к ЛПЛ показано ее присутствие в прегепариновой плазме – прегепариновая масса ЛПЛ (ПГМ-ЛПЛ). Как показано рядом клинических трайлов, низкий уровень ПГМ-ЛПЛ тесно связан с прогрессированием коронарного атеросклероза [18, 41], и в настоящее время повышение уровня ПГМ-ЛПЛ рассматривается как важная цель лекарственной терапии для предупреждения кардиоваскулярных событий [44].

PPARγ является важным фактором, активирующим адипозную ткань и выработку ЛПЛ [24]. Троглитазон, агонист PPARγ, увеличивал уровень ПГМ-ЛПЛ у лиц с СД 2-го типа [50]. В работе Hitsumoto et al. изучалось влияние приема ТС на уровень ПГМ-ЛПЛ у больных с АГ [19]. Пациенты ($n = 50$) получали ТС в дозе 40 мг/день в течение 12 недель. Больные были разделены на 2 группы – с нормальным и низким уровнем ПГМ-ЛПЛ. Базальный уровень АД между группами не отличался. Показано, что низкий уровень ПГМ-ЛПЛ тесно связан с патогенезом ИР и наличием коронарного атеросклероза. К концу лечения у лиц с низким базальным уровнем ПГМ-ЛПЛ ее уровень повышался с 46 ± 12 до 54 ± 14 нг/мл ($p = 0,001$). Повышение уровня ПГМ-ЛПЛ коррелировало с изменениями уровней ТГ, ХС ЛПВП и индексом HOMA как показателя ИР. Кроме того, показано, что количество висцерального жира было достоверно больше у лиц с низким базальным уровнем ПГМ-ЛПЛ. Таким образом, ТС может предупреждать коронарные события у пациентов с АГ, повышая уровень ПГМ-ЛПЛ [19]. Связаны ли эти эффекты ТС с его способностью активировать PPARγ, могли бы прояснить исследования с использованием других сартанов, не влияющих на PPARγ.

В работе Shimabukuro et al. отмечается, что применение ТС достоверно снижало количество висцерального жира у лиц с МС, что установлено с помощью компьютерной томографии [49].

В исследовании Yoshida et al. показана возможность применения ТС для коррекции ИР печени [61]. В эксперименте на клетках печени Hep3B показано, что AGE (advanced glycation end products) усиливают фосфорилирование субстрата-1 инсулинового рецептора (IRS-1) в остатке Ser-370. Помимо этого, снижается также

Kovaleva_1.qxd 04.06.2009 11:42 Page 13

фосфорилирование тирозина IRS-1 и соответственно ослабляется ассоциация субъединицы p85 фосфатидилинозитол-3-киназы с IRS-1, а также тормозится синтез гликогена клетками Hep3B при экспозиции инсулином. Оба этих процесса ингибировались ТС. Эта способность ТС в значительной степени блокировалась ингибитором PPARγ GW9662. Кандесартан не влиял на индуцированное AGE фосфорилирование Ser-370 IRS-1. Таким образом, ТС может корректировать ИР печени при СД, улучшая чувствительность к инсулину путем ингибирования фосфорилирования Ser-370 IRS-1, что по крайней мере частично обусловлено активацией PPARγ [61].

Таким образом, благоприятные метаболические эффекты ТС проявляются в его способности снижать уровни глюкозы [30] и ТГ плазмы [13, 34, 39], корректировать ИР [34, 39, 61] и ожирение [7, 49], повышать уровень адипонектина [7, 14, 34, 35, 39, 56] и активность ЛПЛ [19].

Продолжение читайте в следующем номере.

• для справки • для справки • для справки • для справки •

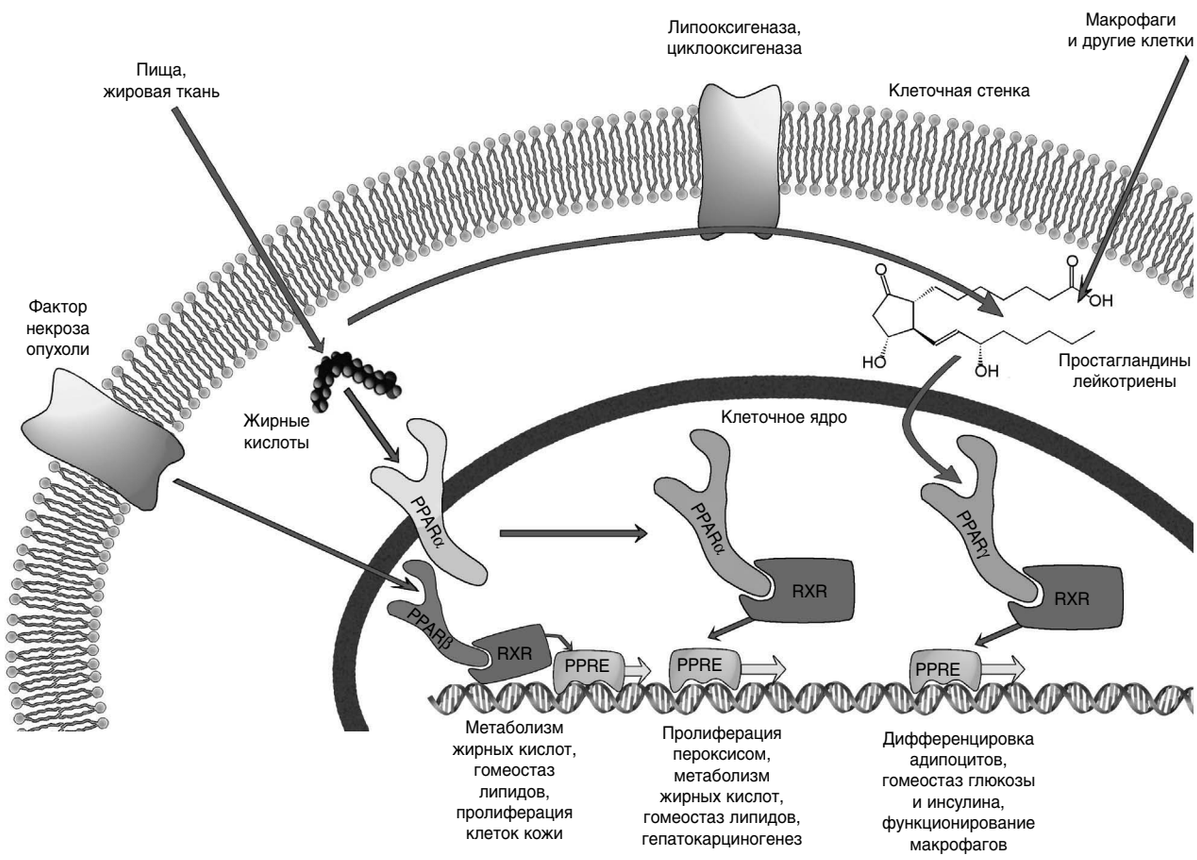


Рисунок. PPAR-механизмы

Примечание. Семейство PPAR включает несколько подтипов PPARα, PPARσ (PPARβ, PPARβ/σ, NUC-1/FAAR), PPARγ1, PPARγ2, которые связаны с липидактивированными факторами транскрипции, Х-рецепторами печени и фарнезоидами. PPAR действуют как лигандактивированные факторы транскрипции и являются чувствительными к липидному состоянию клетки. Для ядерных рецепторов физиологичными лигандами являются различные полиненасыщенные жирные кислоты и эйкозаноиды. PPAR регулируют экспрессию генов, кодирующих различные белки, связанные с метаболизмом липидов (окисление), деградацией лейкотриенов, поддержанием энергетического баланса, передачей сигналов, дифференцированием клеток и онкогенезом.
Подтипы PPAR отличаются друг от друга. PPARα представлены в печени, почках, сердце, бурой жировой ткани и кишечнике. PPARγ располагаются в основном в жировой и лимфатической тканях, тонком кишечнике. PPARβ/σ расположены равномерно по всем тканям.

www.medmir.com

Diabet.qxd 04.06.2009 11:42 Page 14

M. Schönauer[1], A. Thomas[2], S. Morbach[3] et al.

Кардиоваскулярная диабетическая невропатия

Автономная диабетическая невропатия (АДН) представляет собой частое и серьезное осложнение сахарного диабета (СД). Протекая явно или субклинически, это состояние затрагивает все органы и системы, в частности гастроинтестинальный, мочеполовой тракты и сердечно-сосудистую систему [1]. Тем не менее, мультиорганная АДН встречается редко. Клинические симптомы со стороны разных органов гетерогенны, что может приводить к их неверной интерпретации [2, 3]. В 50% случаев пациенты с АДН имеют сенсомоторную диабетическую невропатию, о чем также следует помнить [4]. Известна связь АДН с другими осложнениями СД, такими как нефро- и ретинопатия [5].

Кардиоваскулярная АДН (КАДН) является наиболее частым вариантом АДН. Самый ранний симптом – снижение вариабельности сердечного ритма (ВСР), которое определяется на субклинической стадии [5, 7, 8] и четко выявляется во время глубокого дыхания.

Прочие симптомы становятся явными на поздних стадиях. Первично повреждается блуждающий («пневмогастральный») нерв, что приводит к тахикардии покоя вследствие преобладания симпатических импульсов. После примерно пяти лет латентного течения происходит регрессия тахикардии в результате повреждения симпатических нервных волокон [9]. Тем не менее, у таких людей частота сердечных сокращений выше, чем у здоровых лиц [10]. Дополнительные симптомы, такие как непереносимость физических нагрузок, ортостатическая гипотензия и нарастающее ограничение ВСР, представляют собой признаки прогрессирующего нарушения автономного баланса [5]. Часто нарушается восприятие кардиальной боли по причине страдания сенсорных нервных волокон. Это приводит к тому, что пациенты игнорируют «предупреждающие» симптомы кардиальной ишемии и, соответственно, не лечат ее. В результате метаанализа 12 исследований, проведенный Vinik et al., выявлено, что пациенты с КАДН имеют примерно вдвое больший риск перенести бессимптомную миокардиальную ишемию по сравнению с пациентами, не страдающими КАДН [2].

Эпидемиология и патогенез КАДН

Сравнение эпидемиологических исследований диабет-ассоциированной невропатии является трудной задачей по причине неточных и неоднозначных определений, методов исследования и отбора пациентов, вследствие чего получают совершенно разные результаты. В трайле DCCT из 1 441 пациента с СД 1-го типа 6,2% имели ограничение ВСР [11]. Также Kennedy et al. выявили автономную дисфункцию у 90% пациентов, стоящих в очереди на трансплантацию поджелудочной железы [12, 13]. В 1992 г. для исследования Zinger et al. были отобраны 524 пациента с СД 2-го типа в 22 центрах

Возможные патологические механизмы диабетической невропатии

1. Нарушение метаболизма высокомолекулярных спиртов. Повышение аккумуляции сорбитола → внутриклеточный дефицит миоинозитола, снижение активности протеинкиназы С и Na/K-АТФазы.
2. Нарушение метаболизма жирных кислот. Аккумуляция линоевой кислоты и вытеснение линолиниевой кислоты → изменения мембранных свойств и уменьшение синтеза васкулоактивных субстанций, что приводит к гипоперфузии нервов.
3. Накопление гликированных протеинов. Неферментное гликирование протеинов → формирование конечных продуктов гликирования с изменением структуры, функции и иммунологических свойств протеина.
4. Эндоневральная ишемия/гипоксия. Снижение эндоневрального кровообращения → локальная ишемия.
5. Оксидативный стресс. Формирование кислородных свободных радикалов и деструкция антиоксидантных механизмов → повреждение тканей.
6. Деструкция факторов роста нервов и нарушение аксонального транспорта. Уменьшение количества факторов роста нервов и их рецепторов → нарушение синтеза невральных протеинов.
7. Иммунологические процессы. Аутоиммунные реакции, в том числе воспалительного характера.

[1] Academic Practice of University of Leipzig, Germany.
[2] Medtronic GmbH, Pirna, Germany.
[3] Marienkrankenhaus Soest gGmbH Widumgasse 5 59494 Soest, Germany.

Diabet.qxd 04.06.2009 11:42 Page 15

Австрии, Германии и Швейцарии [4]. В этом трайле более двух из шести тестов автономной функции были патологичны у 34,3% пациентов.

Обсуждались разные теории, основные из которых указаны ниже [14]. Не исключается, что имеет место взаимодействие ряда факторов.

КАДН и смертность

Влияние КАДН на прогноз СД было определено еще в 1976 г. Ewing et al. [15]. Авторы показали, что 5-летняя смертность пациентов с СД с признаками АДН и нарушением ВСР составила 53% в сравнении с 15% при отсутствии СД [7]. Тесная связь КАДН и смертности верифицирована во множестве других публикаций. В популяционном исследовании HOORN пациенты с СД 2-го типа с нарушенной автономной функцией имели риск смерти почти в два раза выше, чем лица, не страдающие АДН [16]. Navarro et al. в 1996 г. описали повышение смертности более чем в 5 раз (28 против 5%) у пациентов с АДН в период 1-11,5 года [17].

В метаанализе 15 проспективных исследований, опубликованных в период с 1966 по 2000 г., подчеркивается существенное повышение относительного риска смерти среди пациентов с СД и хотя бы одним патологическим кардиальным тестом [6]. Более того, частота смертельных исходов у лиц с автономной невропатией явно выше, чем у пациентов с нормальной автономной функцией [18, 19].

Причина связи КАДН и риска смерти все еще не ясна. O'Brien et al. предположили, что причина кроется в том, что пациенты с АДН реже распознают гипогликемические эпизоды и нарушение механизмов регуляции [20]. В противоположность этому другие авторы предполагают, что причинами являются автономные эффекты КАДН и неблагоприятный профиль кардиоваскулярного риска у пациентов с КАДН [22-24]. При сравнении 160 больных СД 1-го типа и 163 случайно отобранных лиц без СД в возрасте 30-55 лет была выявлена связь снижения ВСР и кардиоваскулярных факторов риска, таких как повышение содержания гликозилированного гемоглобина (HbA_{1C}) и уровня триглицеридов, артериальная гипертензия и высокий индекс массы тела в обеих группах [25]. Более того, среди участников исследования с ограниченной ВСР достоверно чаще встречалась кальцификация коронарных артерий.

Сегодня известно, что повышение симпатической активности, которая встречается при КАДН, приводит к повышению значимости гемодинамических и гомеостатических факторов риска и поэтому повышает кардиоваскулярный риск [26, 27].

Таблица 1. Клинический диагноз КАДН (по Halsbeck с изменениями) [5]

Определение ВСР в покое	Стандартный и спектральный анализ
Соотношение вдох/выдох во время глубокого дыхания	Анализ сердечного ритма во время глубокого дыхания
Коэффициент max/min – 30 : 15*	Разность между наиболее длинным и наиболее коротким интервалом RR после изменения позы (модифицированный тест Ewing)**
Коэффициент Вальсальвы	Прием Вальсальвы
Ортостатическая проба	Систолическое уменьшение RR после изменения позиции

Примечания: * – у здоровых лиц наиболее короткий интервал RR возникает в среднем на 15-м (5-25-м) сердечном сокращении после перехода в стоячее положение, а наиболее длинный – на 30-м (20-40-м); ** – в настоящее время точное соотношение 30 : 15 не применяется по причине большой физиологической вариабельности рефлекторного ответа.

Клинический диагноз

Клинический диагноз КАДН может быть установлен путем анализа ВСР. Анализ ВСР при помощи тестов, представленных в таблице 1, считается важным методом диагностирования КАДН и расценивается как индекс автономной регуляции сердечного ритма [7, 28].

ВСР представляет собой естественный механизм регулирования в ответ на различные воздействия. Ее колебания обусловлены взаимодействием кратко- и долгосрочных регуляторных кардиоваскулярных механизмов. Высокая вариабельность является признаком адаптативности и встречается у здоровых людей, а ограничение ВСР представляется признаком расстройства этого регуляторного механизма [30]. О том, что ограничение ВСР является предиктором внезапной сердечной смерти, было известно в Китае еще в III веке. Выдержка из старинных текстов гласит: «Если сердце пациента сокращается так же ритмично, как стучит дятел или как капли дождя бьют по крыше, то он умрет в течение четырех дней».

Суть измерения ВСР состоит в том, чтобы определить автономные влияния на синоатриальный узел, который способен вызывать колебания в нормальной длительности сокращений [29]. После продолжительной регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) анализируют интервалы RR и строят тахограмму: по оси X откладывают количество интервалов RR, а по оси Y – частоту сердечных сокращений соответственно [32].

В клинической практике ВСР обычно оценивается при помощи суточного ЭКГ-мониторинга. Этот метод доступен и широко применяется, но имеет некоторые недостатки в качестве базового – большая длительность исследования и невозможность стандартизации по той же причине.

Стандартизированные тесты автономной функции (глубокое дыхание, прием Вальсальвы и ортостатические тесты) базируются на оценке промежутков времени, то есть анализе временных отличий сердечного ритма. Во время этой процедуры определяют средние значения и меру дисперсии статистического распределения только лишь интервалов RR. Это можно сделать как для конкретных временных сегментов, так и для всего периода измерения [32].

Кроме того, возможен анализ частотных промежутков. Для этого каждая секция ЭКГ дифференцируется на частоты, на которых она (ЭКГ) основывается при помощи математического алгоритма (быстрая трансформация Фурье) [35] и затем наносится на график [34]. Область под кривой соответствует анализу одной секции ЭКГ и обозначается как спектральная величина. Множественные секции ЭКГ образуют трехмерную структуру, объем которой соответствует кумулятивной спектральной величине [36].

Чтобы правильно выполнить спектральный анализ, требуется сигнал без помех. По этой причине необходимо корригировать артефакты и экстрасистолы. Поскольку такая коррекция влечет за собой потерю данных, то в каждом случае вариабельность интервала RR недооценивается [37]. Другим недостатком является то,

Diabet.qxd 04.06.2009 11:42 Page 16

что по причине различных технических свойств приборов для регистрации ВСР со спектральным анализом требуется сбор специфических референтных значений [38].

В целом, определяемый спектр делят на четыре частотных интервала, что позволяет оценивать симпатические и парасимпатические влияния на сердечный ритм [28, 39]. Клинические наблюдения показали, что высокочастотные компоненты в большей мере обусловлены влиянием блуждающего нерва [40, 41].

Некоторые авторы считают, что низкочастотный компонент модулируется симпатическими нервами [41-43]. Однако многочисленные публикации указывают на то, что имеют место и парасимпатические импульсы [30, 40, 44-45]. Физиологические корреляты ультранизких частотных регионов спектра все еще не изучены, хотя они составляют наибольшую часть (общей силы или мощности) [28]. В этот процесс могут быть вовлечены терморегуляторные механизмы, вазомоторные влияния и гуморальные процессы [49, 50]. Раньше изменение соотношения LF/HF объяснялось симпатическими влияниями и рассматривалось как прогностически неблагоприятный признак. В 1992 г. Bigger et al., изучив данные 715 пациентов, перенесших инфаркт, показали, что снижение мощности в зонах ULF и VLF и общего вольтажа (силы) связано с повышенным риском смерти [51].

Пока не ясно, какая из двух процедур предпочтительнее – стандартизированные тесты автономной функции по Ewing или спектральный анализ. Свою роль играют различные критерии, например временной фактор, особенности, связанные с госпитализацией и комплаенсом пациентов, и чувствительность методов для обнаружения КАДН. В экспериментах, сравнивающих спектральный анализ и стандартизированные тесты автономной функции, выявлена высокая корреляция полученных результатов (83%) [38]. Отличия, видимо, обусловлены большей чувствительностью спектрального анализа, который выявляет расстройства на ранних стадиях [51]. Кроме того, спектральный анализ является более простым и быстрым, менее стрессогенным методом для ежедневного рутинного использования. Результат несущественно зависит от желания пациента сотрудничать [38].

Клиническое значение уменьшения ВСР

Связь уменьшения ВСР и повышения заболеваемости, смертности не вызывает сомнений [52-54]. Ряд исследований выявил такую корреляцию с инфарктом миокарда [55] и хронической сердечной недостаточностью: уменьшение ВСР связывают с повышенной кардиальной смертностью, в частности вследствие фатальных аритмий [51, 56-61]. Более того, в большом проспективном исследовании с участием 808 постинфарктных пациентов была доказана связь ограниченной ВСР и неблагоприятного прогноза [57]. Смертность пациентов со средней девиацией сердечного ритма (СДСР) < 50 мс более чем в 5 раз превышала аналогичный показатель в группе лиц с СДСР > 100 мс. В контексте КАДН была показана связь уменьшения ВСР и повышенной смертности больных СД [6, 10, 15]. Тем не менее, сегодня достигнуто согласие касательно измерения ВСР лишь в двух клинических ситуациях – как предиктор риска после инфаркта и как ранний признак диабетической нейропатии [5, 28, 62].

Четкая патофизиологическая связь уменьшения ВСР и повышения смертности еще не вполне изучена. Видимо, нарушение автономного равновесия играет существенную роль. Исследования показали, что повышенная активность симпатической нервной системы связана с увеличением частоты сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда и внезапная сердечная смерть [27]. Подобным образом учащенный сердечный ритм при КАДН, возникающий вследствие раннего повреждения парасимпатических волокон, считается неблагоприятным прогностическим фактором [9]. Эта теория поддерживается исследованиями на животных, у которых парасимпатическая стимуляция существенно снижала кардиоваскулярный риск [63].

Как очень ранний и чувствительный индикатор неблагоприятного прогноза измерение ВСР применяется во многих некардиологических областях медицины [64-67]. В спортивной медицине ВСР используют для оценки физических возможностей и для оптимизации тренировок. Существенное снижение сердечного ритма связывают со значительным увеличением ВСР в высокочастотном диапазоне, что было показано в исследовании 13 здоровых, нетренированных лиц в течение 8-недельной фазы тренировок на велоэргометре [68]. Аналогичным образом пловцы, у которых ВСР была ниже во время тренировок, имели на соревнованиях худшие результаты [69].

ВСР подвержена влиянию ряда факторов. С возрастом способности автономной нервной системы ухудшаются, поэтому по мере старения снижаются соответствующие показатели кардиоваскулярных тестов [38, 70, 71]. Более того, ВСР колеблется в зависимости от сердечного ритма: днем компоненты LF и VLF являются доминирующими, а вечером вагусная активность доминирует в зоне HF [45]. Половые отличия противоречивы. Так, в исследовании Agelink [70], а также Evans et al. [72] парасимпатическая активность у женщин была выше, а симпатическая – ниже, чем у мужчин. Напротив, Ziegler et al. не смогли выявить каких-либо половых отличий при анализе временных и частотных факторов [71]. Стресс, эмоции, боль и другие субъективные факторы, равно как и уровень физической подготовки, влияют на ВСР [29, 68]. Это также справедливо в отношении целого ряда препаратов, действующих на автономную нервную систему (табл. 2).

Таблица 2. Определение обычных параметров ВСР (по Scherer and Meesmann)

Препарат	Влияние на ВСР
Трициклические антидепрессанты	↓ ложноположительный
Противоаритмические препараты	↓ ложноположительный
Клонидин	↓ ложноположительный
β-блокаторы	↑ ложноотрицательный
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)	↑ ложноотрицательный
Дигиталис	↑ ложноотрицательный

Большое разнообразие факторов влияет на ВСР и ее измерение: это крайне чувствительный метод, но он не является селективным. При оценке ВСР следует, по возможности, избегать потенциально влияющих

Diabet.qxd 04.06.2009 11:42 Page 17

на нее факторов. Качественная подготовка пациентов и благоприятные условия для измерения являются частью этого процесса. Устройства, обеспечивающие удобную установку электродов и телеметрическую передачу информации, просто идеальны, так как позволяют помещать больных в отдельную тихую комнату.

Прогрессирование КАДН

На момент постановки диагноза уменьшение ВСР обычно явно выявляется у лиц с СД 2-го типа, что отражает асимптомный преддиабетический процесс, который развивался годы [3, 73]. Ни возраст, ни тип СД не являются лимитирующими факторами [3, 73-75].

Связь автономной невропатии и длительности течения СД до сих пор полностью не ясна [2]. В свете прогрессирующего течения заболевания симптомы и признаки автономной дисфункции у многих пациентов с СД 1-го и 2-го типов могут быть стабильными в течение нескольких лет [7, 11, 76]. Это подчеркивает необходимость методов надежной и объективной оценки, что позволило бы оценивать раннюю стратификацию риска [76].

Терапевтические подходы

Важной предпосылкой терапевтической интервенции является как можно более раннее выявление пациентов с КАДН, поскольку, вероятно, кардиоваскулярная денервация может быть обратимой на ранних стадиях [77].

Оптимизация метаболизма

На сегодняшний день оптимизация метаболизма является единственным эффективным лечением КАДН. Во Фремингемском исследовании было показано, что ограничение ВСР связано с существенным повышением гликемии натощак [78]. Этот феномен наблюдался как у больных СД, так и у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе [79].

Более того, в трайле DCCT показано, что интенсивный контроль гликемии замедляет прогрессирование КАДН [11]. При сравнении пациентов, получающих интенсивную инсулинотерапию, с теми, которые получают обычную, выяснилось, что в последней группе сниженная ВСР встречается в два раза чаще (7 против 14%, $p < 0,004$). Однако в этом исследовании не определялся пороговый уровень HbA_{1C}, который связан с риском развития осложнений СД [79]. Еще большее снижение риска достигалось путем мультифакторной интервенции. В связи с этим риск автономной невропатии может быть снижен на 60% путем интенсивного лечения гипергликемии, гипертензии и дислипидемии [81].

Другие подходы к лечению

Другие подходы к лечению в настоящее время дали лишь небольшой успех. Примером могут служить антиоксиданты, ингибиторы альдозоредуктазы и иАПФ.

Во время исследования с участием 73 пациентов с СД 2-го типа наблюдалось улучшение ВСР, определяемое автономными тестами после четырех месяцев терапии α-липоевой кислотой [82]. Напротив, позитивное влияние на ВСР оказывали лишь ингибиторы альдозоредуктазы – толрестат и эпелрестат [83, 84]. Также изучалось влияние иАПФ на ВСР, но результаты несколько неубедительны. В одном исследовании у пациентов наблюдалось существенное увеличение парасимпатической активности на фоне приема квинаприла, в другом – никаких значимых изменений после годичной терапии трандолаприлом [84, 85].

Использование кардиоселективных β-блокаторов может позитивно влиять на существующую вегетативную дисфункцию [2]. Например, дополнительный прием метопролола пациентами с СД 1-го типа на фоне терапии рамиприлом является высокоэффективным [86].

Клиническая важность мультифакторного влияния в улучшении кардиоваскулярных исходов у больных СД 2-го типа была показана в исследовании Steno-2 [87]. В этом трайле 160 пациентов с СД 2-го типа и персистирующей микроальбуминурией (ранний симптом микроваскулярного осложнения – нефропатии) получали интенсивную или обычную терапию в среднем в течение 7,8 года с последующим наблюдением в среднем в течение 5,5 года. Интенсивное лечение комбинацией препаратов и модификация образа жизни имели существенный благоприятный эффект в отношении сосудистых осложнений, смертей от всех причин и кардиальной патологии в частности. Как дополнение к противодиабетической терапии с большим успехом применялись иАПФ, статины, аспирин и β-блокаторы.

Результаты трайла EURODIAB указывают на то, что факторы риска развития диабетической (микроваскулярной) невропатии те же, что и макроваскулярных осложнений [88].

Перспективы

В пилотном проекте ETAPP (обследовано 895 пациентов с СД) показана возможность определения высокого кардиоваскулярного риска путем измерения ВРС [89]. Был произведен спектральный анализ ВСР во время выполнения модифицированного ортостатического теста (пациент 5 минут лежит, затем 5 минут стоит, затем опять 5 минут лежит). Плотность спектральной силы расценивалась в качестве анализируемого параметра [38]. Как и ожидалось, подтвердились данные Ziegler et al., согласно которым ВСР уменьшается с возрастом независимо от пола [71].

В интервенционном субисследовании ETAPP BMI выявлено, что гликемия натощак и уровень HbA_{1C} существенно отличались в группах пациентов без нарушения ВСР, с незначительным и выраженным ее нарушением [90].

Howorka et al. для сопоставления спектральной силы и степени нарушения ВСР использовали зависимые от возраста, заранее определенные реферативные значения [37]. После анализа выяснилось, что 61% пациентов с СД имел нормальную ВСР, 33% – среднетяжелую, а 6% – тяжелое нарушение ВСР.

Важность оценки ВСР очевидна, но она редко используется для базовой оценки индивидуального кардиоваскулярного риска у пациентов с первично диагностированным СД 2-го типа. Основная проблема метода – это его цена. Разработка новых карманных компьютеров и дешевых устройств для диагностики АДН помогла бы существенно увеличить число пациентов, обследуемых на предмет значимых диабетических осложнений [91].

Далее предлагается диагностический алгоритм для пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа (рисунок).

Diabet.qxd 04.06.2009 11:42 Page 18

Рисунок. Диагностический подход к пациенту с впервые диагностированным СД 2-го типа

В случае сниженной ВСР или при подозрении на ишемическую болезнь сердца необходимо кардиологическое обследование для того, чтобы опровергнуть (или верифицировать) этот диагноз и, если необходимо, назначить лечение. Такие пациенты относятся к группе высокого риска. Они требуют тщательного врачебного контроля и должны строжайшим образом соблюдать существующие рекомендации по лечению, особенно в отношении артериального давления, уровней липидов и HbA_{1C}.

Выводы

Несмотря на то что КАДН хорошо изучена, она редко учитывается в клинической практике при стратификации сердечно-сосудистого риска. Тем не менее, исследования, такие как ETAPP, показали необходимость оценки пациентов, в особенности тех, которые не страдают нарушением гликемии и диабетической невропатией. Использование стратификации риска путем скрининга на предмет КАДН способствует ранней и успешной интервенции даже в отношении самой КАДН [92].

Литература

1. American Diabetes Association, American Academy of Neurology. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy // Diabetes Care 1988. – 11. – P. 592-7.

2. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D. et al. Diabetic autonomic neuropathy // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 1553-79.

3. Pfeifer M.A., Weinberg C.R., Cook D.L. et al. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects // Diabetes Care. – 1984. – 7. – P. 447-53.

4. Ziegler D., Dannehl K., Mühlen H. et al. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy // Diabet Med. – 1992. – Vol. 9. – P. 806-14.

5. Haslbeck M., Luft D., Neundörfer B. et al. Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der autonomen diabetischen Neuropathie. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG. Deutsche Diabetes-Gesellschaft. 1. Auflage 2002.

6. Maser R.E., Mitchell B.D., Vinik A.I. et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes. A meta-analysis // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 1895-901.

7. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy // Q J Med. – 1980. – Vol. 49. – P. 95-108.

8. Watkins P.J., Mackay J.D. Cardiac denervation in diabetic neuropathy // Ann Intern Med. – 1980. – Vol. 92. – P. 304-07.

9. Schrödter D. Diabetes mellitus. eine kardiovaskuläre Erkrankung. 1. Auflage. UNI-MED, Bremen 2002.

10. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. Heart rate changes in diabetes mellitus // Lancet. – 1981. – Vol. 317. – P. 183-6.

11. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) // Diabetologia. – 1998. – Vol. 41. – P. 416-23.

12. Kennedy W.R., Navarro X., Goetz F.C. et al. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy // N Engl J Med. – 1990. – Vol. 322. – P. 1031-7.

13. Kennedy W.R., Navarro X., Sutherland D.E. Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program // Neurology. – 1995. – Vol. 45. – P. 773-80.

14. Luft D. Praxisleitfaden der diabetischen Polyneuropathie. 1. Auflage. UNI-MED Verlag, Bremen 2000.

15. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. Mortality in diabetic autonomic neuropathy // Lancet. – 1976. – Vol. 1. – P. 601-03.

16. Gerritsen J., Dekker J.M., TenVoorde B.J. et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease. The HOORN Study // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 1793-8.

17. Navarro X., Kennedy W.R., Aeppli D. et al. Neuropathy and mortality in diabetes: influence of pancreas transplantation // Muscle Nerve. – 1996. – Vol. 19. – P. 1009-16.

18. Katz A., Liberty I.F., Porath A. et al. A simple bedside test of 1-minute heart rate variability during deep breathing as a prognostic index after myocardial infarction // Am Heart J. – 1999. – Vol. 138. – P. 32-8.

19. Valensi P., Sachs R.N., Harfouche B. et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 339-43.

20. O'Brien I.A., O'Hare J.P., Lewin I.G. et al. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: a controlled study based on heart rate variability // Q J Med. – 1986. – Vol. 61. – P. 957-67.

21. Clarke B.F., Ewing D.J., Campbell I.W. Diabetic autonomic neuropathy // Diabetologia. – 1979. – Vol. 17. – P. 195-212.

22. Maser R.E., Pfeifer M.A., Dorman J.S. et al. Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III // Arch Intern Med. – 1990. – Vol. 150. – 1218-22.

23. Cohen J.A., Jeffers B.W., Faldut D. et al. Risks for sensorimotor peripheral neuropathy and autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) // Muscle Nerve. – 1998. – Vol. 21. – P. 72-80.

24. Spallone V., Maiello M.R., Cicconetti E. et al. Autonomic neuropathy and cardiovascular risk factors in insulin-dependent and non-insulindependent diabetes // Diabetes Res Clin Prac. – 1997. – Vol. 34. – P. 169-79.

25. Colhoun H.M., Francis D.P., Rubens M.B. et al. The association of heartrate variability with cardiovascular risk factors and coronary artery calcification: A study in type 1 diabetic patients and the general population // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 1108-14.

26. Simonson D.C. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients // Diabetes Care. – 1988. – Vol. 11. – P. 812-27.

27. Muller J.E., Tofler G.H., Stone P.H. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease // Circulation. – 1989. – Vol. 79. – P. 733-43.

28. The Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology [ESC and NASPE]. Heart rate variability . standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043-65.

29. Esperer H.D. Physiologische Grundlagen und pathologische Aspekteder Herzfrequenzvariabilitat beim Menschen // Herzschr Elektrophys. – 1994. – Vol. 5 (suppl 2). – P. 1-10.

30. Karemaker J.M., Lie K.I. Heart rate variability: a telltale of health or disease // Editorial Eur Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 435-7.

Статья печатается в сокращении.
Впервые опубликована в журнале Diabetes Vase Dis. Res, 2008, 5 : 3, 336-44.
Полный список литературы, включающий 92 пункта, находится в редакции.

Ing.qxd 04.06.2009 11:42 Page 19

Н.В. Ломакин, А.К. Груздев, Учебно-научный медицинский центр Управления делами президента РФ, г. Москва

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при применении ингибиторов циклооксигеназы (обзор литературы)

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) используются для облегчения болевого синдрома миллионами пациентов [97]. Несмотря на высокую противовоспалительную и антипиретическую эффективность, НПВС часто дают желудочно-кишечные осложнения [60]. Появившаяся возможность селективного ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) 2-го типа позволила избежать таких осложнений или значительно снизить частоту их развития при той же эффективности препаратов. Тем не менее, опыт применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 дает основания предполагать кардиотоксическое действие этой группы препаратов. И хотя селективные ингибиторы ЦОГ-2 обеспечивают большую защиту желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), чем НПВС, несбалансированное ингибирование простагландинов может провоцировать сердечно-сосудистые осложнения (ССО). Однако противоречивость результатов многочисленных и разнообразных исследований обусловливает отсутствие единого мнения об опасности или безопасности селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ и, как следствие, создает сложности у лечащих врачей. Для преодоления этой проблемы мы проанализировали информацию из источников доказательной медицины о связи приема ингибиторов ЦОГ с риском развития ССО.

НПВС представляют собой обширную и разнообразную по химическому строению группу широко применяемых в клинической практике лекарственных средств. Первый препарат этой группы, нестабильный гликозид салицин, был получен в 1827 г. из растительного сырья (кора ивы). В 1838 г. из салицина получили стабильное соединение салициловую кислоту, а в 1860 г. осуществили полный химический синтез как салициловой кислоты, так и еще более стабильной ее натриевой соли. В 1869 г. был синтезирован новый салицилат – ацетилсалициловая кислота.

В настоящее время в практической медицине для лечения используются более 1 тыс. препаратов группы НПВС, различных по химической структуре, особенностям действия и применения. Об их популярности свидетельствует то, что лишь в США и странах Европейского союза на приобретение ингибиторов ЦОГ ежегодно выписываются более 140 млн рецептов [64, 97]. Благодаря мощному противовоспалительному, обезболивающему и антипиретическому действию НПВС в клинической практике применяются чрезвычайно широко. Однако и вызываемое ими число осложнений, преимущественно в виде пептических язв, крайне велико. Лишь в США это осложнение является причиной примерно 100 тыс. госпитализаций и 16 500 случаев смерти в год [81].

Механизм ингибирования ЦОГ как центральное звено анальгезирующего и противовоспалительного действия НПВС

Ингибиторы ЦОГ могут быть как неселективными, ингибирующими обе его изоформы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), так и селективными, избирательно подавляющими ЦОГ-2. Повреждение слизистой оболочки ЖКТ связано в основном с ингибированием ЦОГ-1.

Для уменьшения частоты побочных влияний на ЖКТ были проведены интенсивные исследования по созданию селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов), призванных заменить неселективные НПВС. Применение ингибиторов ЦОГ-2 статистически значимо снижает количество желудочно-кишечных осложнений [23, 38, 52, 82] при противовоспалительной и анальгетической активности, сопоставимыми с таковыми у неселективных НПВС [4, 9, 21, 22, 82]. Показано, что ингибиторы ЦОГ-2 эффективны при лечении артритов, при применении для периоперационного обезболивания, а также для профилактики колоректальных злокачественных новообразований и болезни Альцгеймера.

Способность ингибировать ЦОГ – фермент, катализирующий превращение таких свободных полиненасыщенных жирных кислот, как арахидоновая в простагландины, а также в другие эйкозаноиды (тромбоксаны и простациклин), – является ключевым звеном механизма противовоспалительного действия современных НПВС [29, 30, 59].

Обе изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) кодируются разными генами, с различными характеристиками экспрессии в тканях. Ген, кодирующий ЦОГ-1, экспрессируется практически во всех тканях, обеспечивает в стенках желудка и кишечника защиту слизистой оболочки, а в тромбоцитах – превращение арахидоновой кислоты в тромбоксан. ЦОГ-2 обычно обнаруживается в мозговом и корковом веществе, однако экспрессия гена, кодирующего ЦОГ-2, может наблюдаться и в других тканях, например при воспалении и пролиферации злокачественных

Ing.qxd 04.06.2009 11:42 Page 20

опухолей. Высокая концентрация ЦОГ-2 обнаружена в синовиальной жидкости суставов у больных ревматоидным артритом, при этом количество ЦОГ-2 возрастает пропорционально интенсивности воспаления и инфильтрации мононуклеарными клетками [30].

Изучение воздействия ЦОГ на сложную систему регуляции синтеза простагландинов имеет особое значение для оценки возможного кардиотоксического воздействия НПВС. Установлено, что в продукции тромбоцитарного тромбоксана A_2 – индуктора адгезии и агрегации тромбоцитов – ключевую регуляторную роль играет ЦОГ-1 [3, 49, 79]. ЦОГ-2 ответственна за синтез простагландинов Н2 и I2, обладающих вазодилатирующими и антитромботическими свойствами. Сохранение баланса между тромбоцитарными тромбоксанами и эндотелиальными простагландинами обеспечивает поддержание системы гемостаза [54, 79].

Гемостатическую роль ЦОГ хорошо иллюстрируют результаты исследований почечного кровотока, в регуляции которого ЦОГ-2 играет значительную роль [11, 91]. Установлено, что степень задержки натрия, приводящая к повышению системного артериального давления (АД), зависит от присутствия обеих изоформ ЦОГ [11]. Именно поэтому прием селективного ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба может приводить к значительным изменениям АД [68, 87, 95, 96]. Для нашего исследования это представляет особый интерес в связи с тем, что незначительное повышение АД ассоциировано с увеличением частоты развития инфарктов миокарда (ИМ) и внезапной сердечной смерти [17, 18, 98].

В широком плане сердечно-сосудистые эффекты ЦОГ следует рассматривать в связи с двумя разными клиническими ситуациями, обусловленными острым и хроническим течением атеросклеротического процесса. Простагландины, медиатором которых выступает ЦОГ-2, могут участвовать в воспалительном процессе – неизбежном спутнике атеросклероза и одной из важнейших причин дестабилизации стабильной бляшки и ее разрыва [54]. Так, известно, что простагландин Е2 системно задействован в процессе образования липидных полос, являющихся предшественником атеросклеротических бляшек [54]. В связи с этим можно предположить, что ингибиторы ЦОГ-2 при острых нестабильных состояниях могут проявлять выраженные антиатерогенные свойства [14, 54].

Как упоминалось, обе изоформы ЦОГ, участвуя в ангиогенезе и стимулируя пролиферацию клеток, играют роль и в процессе онкогенеза. Это делает клинически целесообразным применение ингибиторов ЦОГ при лечении больных с опухолями высокой степени васкуляризации.

Неселективные нестероидные средства

НПВС привлекли к себе пристальное внимание кардиологов с момента своего появления. Наиболее изученный и широко применяемый в кардиологической практике препарат группы НПВС аспирин, обладая антиагрегантными свойствами, необратимо ингибирует ЦОГ, вызывая ее ацетилирование, причем инактивированный фермент не может быть восполнен в не имеющих ядра тромбоцитах. Это свойство аспирина признается основой его кардиопротективного клинического действия.

В настоящее время существует небольшое количество исследований по изучению способности других неселективных ингибиторов ЦОГ обеспечивать сходный с таковым у аспирина кардиопротективный эффект при коронарной патологии. Так, в 90-х гг. XX века было выполнено проспективное исследование по оценке эффективности применения флурбипрофена у пациентов с острым ИМ после системного тромболизиса или ангиопластики. В исследовании участвовал 461 пациент, принимавший флурбипрофен или плацебо через 6 часов после появления первых симптомов ИМ [8]. У больных, получавших флурбипрофен, снизился риск развития повторного ИМ по результатам 6-месячного наблюдения на 70% и уменьшилась необходимость в повторной ангиопластике.

Результаты ретроспективных исследований подтвердили кардиопротективные свойства неселективных ингибиторов ЦОГ у пациентов после острого коронарного синдрома. Так, по данным Cooperative Cardiovascular Project's Medicare database, у больных старше 65 лет, госпитализированных по поводу острого ИМ и получавших только аспирин или только НПВС, или аспирин и НПВС, смертность в течение года была одинаковая во всех группах [48]. Таким образом, у НПВС и аспирина отмечен сходный уровень кардиопротекции. Комбинация аспирина и НПВС также обеспечивала протективный эффект, который не имел аддитивного характера. Аналогичные результаты получены в другом исследовании – Danish Verapamil Infarction Trial II Group study [76]. Его результаты свидетельствовали о снижении риска смерти на 41% и возникновения тяжелых ССО (сердечно-сосудистых заболеваний [ССЗ]) на 33% у больных, выписанных из стационара с рекомендациями приема НПВС, по сравнению с аналогичными показателями у пациентов, не получавших антиагрегантную терапию.

Вместе с тем в последние годы появился ряд работ, результаты которых ставят под сомнение возможные преимущества использования НПВС в кардиологии. Однако эти данные носят крайне противоречивый характер. Так, из 17 ретроспективных исследований напроксена в одном сообщается о статистически значимом повышении риска развития ИМ при применении этого препарата [39], в шести – о незначительной тенденции к повышению риска развития ИМ [36, 41, 42, 53, 57, 83], в семи – о незначительном снижении риска развития ИМ [26, 71, 72, 73, 75, 78, 94] и в трех – о статистически значимом снижении риска развития ИМ [46, 47, 86]. Согласно результатам анализа 12 ретроспективных исследований по оценке безопасности применения ибупрофена, в трех сообщается о статистически значимом повышении риска развития ИМ [39, 72, 83], в пяти – о статистически незначимом повышении риска [26, 36, 75, 78, 86], в двух – о статистически незначимом снижении риска [72, 94]. При этом результаты двух исследований свидетельствуют о значительном снижении риска развития ИМ в случае использования ибупрофена [46, 47].

При интерпретации этих весьма противоречивых данных следует учитывать, что несмотря на большой размер выборки и современные медико-статистические методы, лежащие в основе их анализа, в указанных исследованиях не проводится оценка влияния сопутствующих факторов, таких как курение, наличие или отсутствие ожирения,

Ing.qxd 04.06.2009 11:42 Page 21

статус физической активности, наследственные и социально-экономические особенности пациентов. Кроме того, во всех ретроспективных исследованиях, основанных на рецептурных базах данных НПВС, не учитываются безрецептурный отпуск НПВС и бесконтрольный прием пациентами аспирина.

Таким образом, следует признать, что на основе ранее проведенных исследований весьма затруднительно корректно оценить влияние неселективных НПВС на риск развития ССЗ и осложнений. Вместе с тем правильная оценка как терапевтической эффективности НПВС, так и их побочных эффектов имеет большое значение для клинической практики.

Хорошо известно, что в развитии атеросклеротического процесса важную роль играет воспалительная реакция [37]. Нарастающее воспаление в стенке артерии ведет к увеличению вероятности разрыва бляшки и развитию острых коронарных осложнений. Пациенты, постоянно принимающие НПВС, в большинстве случаев делают это для лечения заболеваний и состояний воспалительного генеза. При этом выявленный в некоторых исследованиях повышенный риск, связанный с приемом НПВС, может быть следствием не собственно приема НПВС, а протекающего воспалительного заболевания. Более того, прием НПВС в подобных ситуациях может снижать риск развития ССЗ. Так, в ретроспективном исследовании на базе United Kingdom General Practice Research Database по оценке риска развития ИМ у больных, постоянно получающих неселективные НПВС, прекращение приема этих препаратов в предшествующие 60 дней повышало риск развития ИМ, сравнимый с таковым у пациентов, которые не принимали НПВС [27]. У больных, постоянно принимавших НПВС, относительный риск (ОР) развития ИМ составил 1,26 (при 95% доверительном интервале [ДИ] 0,91-1,75), у прекративших прием НПВС в течение предшествующих 30 дней – 3,68 (95% ДИ 2,36-5,74). В другом ретроспективном исследовании у больных, страдающих ревматоидным артритом и постоянно получающих напроксен или ибупрофен, риск развития ИМ был ниже, чем у пациентов, не получавших НПВС [94].

Результаты этих и ряда других исследований дают основания полагать, что в некоторых случаях выявляемый повышенный риск развития ССО непосредственно обусловлен воспалительным заболеванием, для терапии которого назначаются НПВС [26, 39, 42, 75]. В этой связи высказано предположение, что у таких больных НПВС снижают риск возникновения ССО, приводя его к общепопуляционному [26, 94].

Селективные ингибиторы ЦОГ-2

Степень селективности ингибиторов ЦОГ влияет на степень риска развития ССО при терапевтическом применении. Разработаны методы измерения концентрации препарата, необходимой для ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 на 50% (IC50) [13, 28, 69]. Индекс менее единицы является показателем того, что конкретный препарат обладает преимущественной селективностью по отношению к ЦОГ-1, индекс более единицы свидетельствует о преобладающей селективности по отношению к ЦОГ-2 [19]. У традиционных НПВС индекс селективности колеблется от 0,5 до 10 [19, 24, 30], у селективных ингибиторов ЦОГ-2 – от 30 до 250 [19, 69]. Уже созданы так называемые суперселективные ингибиторы ЦОГ-2 с индексом селективности более 300 [24, 30]. Увеличение данного показателя снижает риск развития желудочно-кишечных осложнений при применении ингибиторов ЦОГ. Вместе с тем результаты клинических исследований показали, что увеличение степени селективности препарата ассоциируется с возрастанием риска развития ССО.

Селективные ингибиторы ЦОГ изучались в группах больных с весьма разнообразными показаниями к назначению этих препаратов: от терапии артритов до ведения послеоперационного периода после аортокоронарного шунтирования (АКШ). При этом следует учитывать, что в группе больных, однородной по выраженности основного заболевания, возможны существенные различия по индивидуальной предрасположенности к риску развития ССО. Существуют и риски, связанные с отдельными видами заболеваний, не затрагивающими непосредственно состояние сердечно-сосудистой системы. Так, показано, что ревматоидный артрит ассоциирован с повышением сердечно-сосудистой смертности, тогда как у пациентов с остеоартрозами такая закономерность не отмечена [40, 74, 92].

В исследование VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research), проведенном с участием 8 076 больных ревматоидным артритом, использовали рофекоксиб в дозе 50 мг/сут или напроксен по 500 мг 2 раза в сутки [6]. Основными оцениваемыми исходами были доказанные желудочно-кишечные осложнения, включающие прободение язвы, кровотечение из верхних отделов ЖКТ, развитие язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. По окончании 9-месячного экспериментального периода отмечено снижение частоты развития данных осложнений в группе пациентов, получавших рофекоксиб (1,4% против 3%, $p < 0,001$) при сохранении степени терапевтического воздействия препарата в отношении ревматоидного артрита. При этом зарегистрировано 98 случаев сосудистых (сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, периферических сосудистых) осложнений – 6 (1,6%) из 4 047 в группе пациентов, получавших рофекоксиб, и 33 (0,8%) из 4 029 в группе больных, получавших напроксен. Тромботические ССО (нестабильная стенокардия, ИМ, внезапная сердечная смерть, транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения) отмечены у 46 пациентов, получавших рофекоксиб, и у 20, получавших напроксен. Хотя риск развития тяжелых осложнений был выше у пациентов, получавших рофекоксиб ($p < 0,001$), статистически значимых различий по общей или сердечно-сосудистой смертности в обеих экспериментальных группах выявлено не было. Частота развития ИМ при применении рофекоксиба была выше (0,4%), чем при использовании напроксена (0,1%, $p < 0,01$).

В другом исследовании – CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) – у 8 059 пациентов с остеоартрозами и ревматоидным артритом применяли целекоксиб в дозе 400 мг 2 раза в сутки (3 987 пациентов), ибупрофен в дозе 800 мг 3 раза в сутки (1 985 человек) или диклофенак в дозе 75 мг 2 раза в сутки (1 996 человек) [80]; 21% пациентов дополнительно продолжал прием аспирина. Анализировалась частота развития таких осложнений, как язвы желудка, двенадцатиперстной кишки, прободные язвы, кровотечение из верхних отделов ЖКТ. Результаты полугодового

Ing.qxd 04.06.2009 11:42 Page 22

клинического исследования свидетельствовали об отсутствии статистически значимого снижения количества данных осложнений в группе целекоксиба.

Возможной причиной увеличения количества ССО, связанных с приемом селективных ингибиторов ЦОГ-2, может быть снижение уровня защитного простациклина (за счет ингибирования ЦОГ-2) при сохранении уровня продукции тромбоксана A_2 в отсутствие ингибитора ЦОГ-1. Разница по частоте развития ССО в исследованиях VIGOR и CLASS, по-видимому, является в основном следствием различий по степени селективности изучаемых препаратов. Более высокая степень селективности рофекоксиба по сравнению с таковой у целекоксиба отражается в различиях по частоте развития побочных желудочно-кишечных эффектов, а также по частоте развития ССО [6, 80]. В этой связи представляют существенный интерес данные по динамике АД при применении ингибиторов ЦОГ-2, поскольку повышение риска развития ССО может объясняться и изменениями в параметрах АД. Исследование VIGOR продемонстрировало среднее повышение систолического и диастолического АД на 4,6 и 1,7 мм рт. ст. соответственно в группе рофекоксиба, а в группе напроксена – соответственно на 1 и 0,1 мм рт. ст. [6]. В исследовании CLASS изменений АД не отмечено [80].

Следует принимать во внимание и индивидуальные различия препаратов, оказывающих неселективное ингибирующее действие на ЦОГ. Так, установлено, что напроксен обладает кардиопротективными свойствами [44], в частности благодаря антиагрегантному действию, аналогичному по величине действию аспирина [90]. В этой связи разница по частоте развития ССО обусловлена не негативным влиянием рофекоксиба, а защитной функцией напроксена. Ни один из использованных в исследовании CLASS НПВС не обладал кардиопротективными свойствами напроксена [33, 34]. Установлено, что применение ибупрофена, например, может негативно отразиться на течении ССЗ у пациентов, получающих аспирин [12].

Метаанализ 23 исследований (Antiplatelet Trialists' Collaboration) [2] по изучению сравнительной частоты тромботических осложнений (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) у пациентов (всего 28 тыс.), получавших рофекоксиб, другие НПВС или плацебо, не позволил выявить различий по частоте развития тромботических осложнений в группе пациентов, получавших рофекоксиб, и в группах больных, получавших другие НПВС (за исключением напроксена) или плацебо.

Последующим изучением сердечно-сосудистых эффектов рофекоксиба занималась уже другая группа исследователей [63]. Специалисты по результатам одногодичного наблюдения оценили частоту развития ИМ у пациентов, получавших рофекоксиб (исследование VIGOR) и целекоксиб (исследование CLASS). С целью объективизации оценки числа новых случаев ИМ в год в группе плацебо использовали данные ранее проведенных метаанализов (U.S. Physicians' Health Study, The U.K. Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial и Hypertension Optimal Treatment trial) по сравнению эффективности аспирина (25 133 пациента) и плацебо (23 407 пациента) [77]. Частота возникновения ИМ составила 0,52% в группе плацебо. Этот же показатель в группах рофекоксиба (0,74%, p = 0,04) и целекоксиба (0,80%, p = 0,02) был значительно выше. И хотя это исследование было несовершенно и имело множество ограничений, его результаты усилили беспокойство относительно увеличения риска развития ССЗ при использовании ингибиторов ЦОГ-2.

Два последующих исследования продемонстрировали значительное увеличение риска развития ИМ и смерти вследствие острого коронарного синдрома в группе пациентов, получавших высокие дозы рофекоксиба (более 25 мг/сут), при этом аналогичных данных при применении целекоксиба или рофекоксиба в низких дозах получено не было [36, 72]. Результаты других исследований подтвердили существенное увеличение риска развития ИМ при приеме рофекоксиба [47, 53, 58, 85].

Исследование APPROVE (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx) [7] с участием 2 586 больных, получавших плацебо или рофекоксиб в дозе 25 мг/сут в течение трех лет, позволило выявить, что наиболее частыми побочными эффектами были артериальная гипертензия и периферические отеки. Среднее повышение АД в группе пациентов, получавших рофекоксиб, составило для систолического – 3,4 мм рт. ст., для диастолического – 0,9 мм рт. ст. Увеличение числа коронарных осложнений в группе рофекоксиба произошло главным образом за счет увеличения новых случаев ИМ (1,6% по сравнению с 0,7% в группе плацебо). Относительный риск развития тромботических осложнений был выше у больных с симптомами атеросклеротического поражения в анамнезе. Другим фактором, повышающим риск, было наличие сахарного диабета: у пациентов с сахарным диабетом, получавших рофекоксиб, относительный риск развития тромботических осложнений составил 6,10 (95% ДИ 1,36-5,61), у пациентов без сахарного диабета – 1,55 (95% ДИ 0,92-2,61). Основываясь на результатах этого и аналогичных исследований, во избежание возможных рисков компания Merck and Co. изъяла рофекоксиб из продажи на североамериканском рынке.

В рандомизированном исследовании APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) 2 035 больных получали в течение трех лет плацебо, целекоксиб в дозе 200 мг 2 раза в сутки или 400 мг 2 раза в сутки [84]. Оценивались исходы, включающие в себя смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инфаркт мозга и острую сердечную недостаточность. У пациентов, получавших целекоксиб, риск развития неблагоприятных исходов оказался больше, чем у больных, получавших плацебо. Величина риска при этом не зависела от дозы препарата. В другом исследовании [15] с назначением целекоксиба (285 пациентов) или плацебо (140 пациентов) к концу первого года приема тяжелые ССО были зарегистрированы у 7,7% больных, получавших целекоксиб, и у 2,1% пациентов в группе плацебо (p = 0,15, отношение шансов [ОШ] 2,5; 95% ДИ 0,7-8,9). В недавнем исследовании при сравнительном изучении результатов использования целекоксиба в дозе 200 мг 2 раза в сутки по сравнению с применением напроксена в дозе 220 мг 2 раза в сутки или плацебо в группе целекоксиба риск развития ССО не увеличивался [32].

В исследовании с участием 7 111 больных, принимавших другой селективный ингибитор ЦОГ-2 (эторикоксиб) в дозе 90 мг/сут или диклофенак в дозе 75 мг 2 раза в сутки, при применении эторикоксиба отмечена лишь

Ing.qxd 04.06.2009 11:42 Page 23

тенденция к повышению риска развития ССО. Вместе с тем, обобщающие данные позволяют предположить, что применение эторикоксиба по сравнению с плацебо сопровождается незначительным увеличением риска развития таких осложнений, как смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, нестабильная стенокардия, транзиторная ишемическая атака, инфаркт мозга, периферический артериальный тромбоз, венозная тромбоэмболия (ОР 1,11; 95% ДИ 0,32-3,81) [89]. Особенно выражено кардиотоксическое действие эторикоксиба по сравнению с напроксеном, обладающим кардиопротективными свойствами (ОР 1,70; 95% ДИ 0,91-3,18) [89].

Результаты сочетанного применения аспирина и современных НПВС

В одном из зарубежных исследований установлено, что комбинация НПВС с аспирином снижает шансы развития первого ИМ (ОШ 0,74; 95% ДИ 0,57-0,97) [26], однако в нескольких других исследованиях не выявлено значимых особенностей взаимодействия указанных препаратов, влияющих на риск развития ИМ [26, 27, 39, 42, 75]. Доказано, что напроксен и ибупрофен влияют на антиагрегантное действие аспирина, причем степень этого влияния зависит от продолжительности периода между приемом этих препаратов: агрегация не изменялась в том случае, если пациент принимал аспирин до ибупрофена, и снижалась, если ибупрофен принимался за 2 часа до аспирина [10, 12].

Вопрос о допустимости и схеме сочетанного применения аспирина и НПВС имеет несомненное практическое значение в связи с тем, что для купирования боли или лечения системных воспалительных заболеваний пациент может нуждаться в приеме как аспирина, так и НПВС. Одним из подходов в решении этого вопроса является подбор дозы назначаемого неселективного НПВС, которая должна быть такой, чтобы потенциально имитировать антиагрегантный эффект, создаваемый аспирином. В исследовании по изучению фармакодинамических аспектов взаимодействия аспирина и напроксена показано, что напроксен в дозе 500 мг 2 раза в сутки, как и аспирин, полностью подавляет агрегацию тромбоцитов в течение 24 часов [10]. Однако следует учитывать, что неселективные НПВС обладают различной антиагрегантной активностью.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 и традиционные НПВС в кардиохирургической практике

Больные, подвергающиеся кардиохирургическим вмешательствам, после операции испытывают стойкие болевые ощущения и нуждаются в адекватном обезболивании [62].

В исследовании CABG [66], проведенном с участием 1 671 пациента, одна группа после операции АКШ получала по 40 мг парекоксиба утром, затем внутривенно 20 мг парекоксиба каждые 12 часов в течение трех дней и по 20 мг вальдекоксиба каждые 12 часов в течение 10 дней. Вторая группа пациентов получала плацебо внутривенно в течение 3 дней, затем по 20 мг вальдекоксиба каждые 12 ч в течение 10 дней. Пациенты третьей группы на протяжении 10 дней получали плацебо. Все больные дополнительно получали аспирин по 75-325 мг/сут. Кроме того, все пациенты при необходимости получали наркотические анальгетики. Основным критерием оценки в этом исследовании была частота развития таких осложнений, как смерть от сердечно-сосудистых причин, почечная недостаточность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, осложнений, связанных с заживлением раны. Несмотря на то что в группе применения ингибиторов ЦОГ-2 отмечен лучший анальгетический эффект, снизивший потребность в опиоидной анальгезии, осложнения регистрировались статистически значимо чаще во всех группах применения ингибиторов ЦОГ-2 [43, 56, 65].

Результаты метаанализа исследований парекоксиба и вальдекоксиба у пациентов, перенесших операцию АКШ, также свидетельствовали о значительном увеличении риска развития ССО у пациентов, получавших ингибиторы ЦОГ-2 (ОР 3,08; 95% ДИ 1,20-7,87) [31]. Это может быть объяснено высокой степенью выраженности атеросклероза у больных, подвергающихся АКШ, а также тем, что у таких пациентов выше уровень агрегации тромбоцитов в связи с соприкосновением крови с синтетическими элементами экстракорпоральных систем [20, 50]. Кроме того, установлено, что уровни тромбоксана A_2 и простациклина во время хирургической операции повышаются. При этом, несмотря на противодействие аспирина возрастанию уровня тромбоксана A_2, резистентность тромбоцитов и операционно-ассоциированный тромбоцитоз делают применение ингибиторов ЦОГ-2 небезопасным [61, 99, 100].

Несколько по-иному обстоит дело с использованием в кардиохирургической практике неселективных ингибиторов ЦОГ. В проспективном рандомизированном контролируемом плацебо исследовании больные, подвергшиеся операции АКШ, применяли плацебо или напроксен в дозе 500 мг пятикратно каждые 12 часов в виде суппозитория, начиная с первого часа после хирургического вмешательства [70]. Исследование продемонстрировало более высокий анальгетический эффект при применении напроксена по сравнению со стандартной опиоидной терапией. Различий по частоте развития ССО во время пребывания в стационаре, случаев фибрилляции предсердий, азотемии и других осложнений в основной и контрольной группах не отмечено.

В другом исследовании применение неселективного ингибитора ЦОГ индобуфена значительно снизило риск окклюзии шунта после операции АКШ [5].

В исследовании по оценке эффективности применения лорноксикама для профилактики и лечения послеоперационной боли, в котором участвовали 140 больных, подвергшихся хирургическому лечению в условиях многокомпонентной анестезии по поводу злокачественных опухолей различной локализации, пациентам давали лорноксикам, кеторолак, кетопрофен и кетопрофен в комбинации с артрозиленом [55]. Использование лорноксикама в терапевтических дозах на 50% снижало необходимость в опиоидной анальгезии. Во всех опытных группах не отмечено увеличения риска развития интра- и послеоперационных осложнений по сравнению с показателями контрольной группы.

Ing.qxd 04.06.2009 11:42 Page 24

Отечественный опыт исследования целесообразности, эффективности и безопасности применения НПВС в кардиологии

Большой интерес представляет вопрос о применении в клинической кардиологической практике НПВС нового поколения. В этой связи особенно интересны неселективные ингибиторы ЦОГ с возможностью парентерального введения. Одним из таких препаратов на российском рынке является ксефокам – НПВС класса оксикамов. Его действующее вещество (лорноксикам) представляет собой НПВС выраженного анальгетического действия. В основе механизма действия лорноксикама лежит угнетение синтеза простагландинов вследствие сбалансированного угнетения активности изоферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Препарат выпускается в виде таблеток по 4 и 8 мг, а также в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора для внутримышечных и внутривенных инъекций. Эффективность препарата доказана, он активно используется в хирургии и ревматологии.

В российской медицинской литературе были опубликованы результаты проведенного в России исследования по оценке эффективности ксефокама и его влияния на АД и вариабельность ритма сердца у пациентов с ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией. В исследование были включены 44 пациента (средний возраст – 54,5 ± 7,3 года), которые в течение 12 недель получали ксефокам в дозе 12 мг/сут. Больным проводилось суточное мониторирование АД. Полученные результаты свидетельствовали о том, что ксефокам в дозе 12 мг/сут хорошо переносится больными, оказывает высокий анальгетический и противовоспалительный эффект, а также обеспечивает значительное снижение систолического АД, частоты сердечных сокращений и улучшает вариабельность ритма сердца [16].

В Московском гуманитарном университете им. М.В. Ломоносова группой исследователей было изучено влияние внутривенного введения ксефокама на величину зоны ИМ у крыс. Авторы предположили, что ксефокам может оказать кардиопротекторное действие при ИМ в условиях восстановления кровотока путем уменьшения воспаления в области ишемии-реперфузии и купирования болевого синдрома. В эксперименте использовали самцов белых беспородных крыс массой 250-300 г. Перевязку левой нисходящей артерии проводили по методу Селье (с закрытой грудной клеткой) на 2-3 мм выше границы ушка левого предсердия. Препарат вводили через 20 минут после моделирования инфаркта болюсно внутривенно в дозе 230 мкг/кг массы тела в объеме 1 мл/кг массы тела. Реперфузию проводили через 2 часа после инфаркта. Через трое суток оценивали объем поражения. Срезы сердца толщиной 1 мм окрашивали хлоридом трифенилтетразолия (на дегидрогеназную активность), сканировали каждый срез с двух сторон, расчет проводили с помощью программы AUC1. Объем поражения рассчитывали как отношение площади некротической ткани к площади здорового миокарда в каждом срезе. Использование ксефокама привело к уменьшению объема поражения миокарда на 33% в опытной группе по сравнению с контрольной ($p < 0,01$) через трое суток после развития инфаркта [1].

Кроме того, практикующие кардиологи отделений кардиореанимации нескольких московских клиник после поступления препарата ксефокам в больничную аптеку на своем опыте и в исследованиях по типу случай-контроль отметили эффективность препарата в плане предотвращения ССО у больных с острым коронарным синдромом.

Результаты этих исследований, а также наличие значительного числа пациентов кардиологического профиля с сопутствующими заболеваниями, нуждающихся в продолжительной терапии НПВС, обусловили необходимость в оценке терапевтической эффективности и безопасности применения лорноксикама у больных ишемической болезнью сердца.

В январе 2007 г. нами было начато проспективное исследование «Влияние лорноксикама на маркеры воспаления и течение острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST». Целью данной работы является оценка эффективности применения НПВС на примере лорноксикама (ксефокама) у больных с нестабильной стенокардией и ИМ без зубца Q, рефрактерных к базовой терапии, а также оценка риска развития осложнений и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

В ходе исследования будут проанализированы следующие лабораторные показатели: коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, агрегация, дезагрегация), липидный состав крови, С-реактивный белок (количественное определение высокочувствительным методом), Р-селектин, Е-селектин, интерлейкины-1, -10, молекулы межклеточной адгезии 1-го типа, молекула адгезии сосудистых клеток 1-го типа, ядерный фактор кВ (гетеродимер), тромбоксан B_2.

Заключение

Таким образом, совершенно очевидно, что вопрос о риске развития ССО при использовании селективных ингибиторов ЦОГ и традиционных НПВС пока еще не решен. Исследования продолжаются. На состоявшейся в сентябре 2008 г. ежегодной конференции Европейской ассоциации кардиологов доложены предварительные результаты крупного шведского ретроспективного исследования по оценке сердечно-сосудистых эффектов ЦОГ. Ожидается публикация окончательных данных. Кроме того, продолжается крупное европейское исследование PRECISION.

Сейчас уже понятно, что в некоторых условиях отдельные селективные ингибиторы ЦОГ-2, имея преимущество в отношении гастропротекции, при использовании в определенной дозе повышают риск развития ССО. В то же время в отношении традиционных НПВС это более чем не очевидно. Результаты некоторых ретроспективных исследований неселективных НПВС, имеющих известные недостатки и существенные ограничения, бросают тень на безопасность неселективных ингибиторов ЦОГ. В отсутствие данных хорошо организованных проспективных рандомизированных исследований очень сложно, почти невозможно, судить об истинных влияниях неселективных НПВС на риск развития ССЗ и осложнений.

Больные с факторами риска развития ССЗ чаще всего имеют три, четыре и более заболевания, при которых

Ing.qxd 04.06.2009 11:42 Page 25

требуется назначение, а в некоторых случаях и постоянный прием обезболивающих и противовоспалительных средств. В связи с этим НПВС не являются препаратами, от которых можно легко отказаться.

Врач, назначающий пациенту НПВС, должен четко знать, какому риску он подвергает своего пациента и подвергает ли вообще. И в этом знании врач должен, безусловно, опираться не на мнения экспертов, а на хорошую доказательную базу.

Литература

1. Гречухин Д.А., Загидуллин Т.Р., Парнес Е.Я. Влияние внутривенного введения препарата ксефокам на величину инфаркта миокарда у крыс. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. М.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients // BMJ. – 2002. – Vol. 324. – P. 71-86.
3. Belton O., Fitzgerald D.J. Cyclooxygenase isoforms and atherosclerosis // Exp Rev Mol Med. – 2003. – Vol. 5. – P. 1-18.
4. Bensen W.G., Fiechtner J.J., McMillen J.I. et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial // Mayo Clin Proc. – 1999. – Vol. 74. – P. 1095-1105.
5. Bhara N., McClellan K. Indobufen: an updated review of its use in the management of atherothrombosis // Drugs Aging. – 2001. – Vol. 18. – P. 369-388.
6. Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis // N Engl J Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 1520-1508.
7. Bresalier R.S., Sandler R.S., Quan H. et al. For the Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1092-1102.
8. Brochier M.L. Evaluation of flurbiprofen for prevention of reinfarction and reocclusion after successful thrombolysis or angioplasty in acute myocardial infarction // Eur Heart J. – 1993. – Vol. 14. – P. 951-957.
9. Cannon G.W., Caldwell J.R., Holt P. et al. Rofecoxib, a specific in hibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip // Arthritis Rheum. – 2000. – Vol. 43. – P. 978-987.
10. Capone M.L., Sciulli M.G., Tacconelli S. et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects // J Am Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 1295-1301.
11. Catella-Lawson F., McAdam B., Morrison B.W. et al. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodyanmics, and vasoactive eicosanoids // J Pharmacol Exp Ther. – 1999. – Vol. 289. – P. 735-741.
12. Catella-Lawson F., Reilly M.P., Kapoor S.C. et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 1809-1817. Chan C.C., Boyce S., Brideau C. et al. Rofecoxib (Vioxx, MK-0966; 4-[4'-methylsulfonylphenyl]-3-phenyl-2-[5H]-furanone): a potent and orally active cyclooxygenase and biochemical profiles // J Pharmacol Exp Ther . – 1999. – Vol. 290. – P. 551-560.
13. Chenevard R., Hurlimann D., Bechir M. et al. Selective COX-2 in hibition improves endothelial function in coronary artery disease // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 405-409.
14. ClinicalStudyResults.org. Celecoxib PhRMA EQ5-98-02-002 final 0111105.doc. Available from http://www.clinicalstudy results.org/documents/company-study_76_0.pdf. Accessed October 17,2005.
15. Clinical efficacy of xefocam and its effect on arterial pressure and heart rhythm variability in patients with rheumatoid arthritis in combination with arterial hypertension // Ter Arkh. – 2002. – Vol.74, № 5. – P. 63-66.
16. Clarke R., Shipley M., Lewington S. et al. Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow-up of prospective studies // Am J Epidemiol. – 1999. – Vol. 150. – P. 341-353.
17. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. II. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context // Lancet. – 1990. – Vol. 335. – P. 827-838.
18. Cryer B., Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Am J Med. – 1998. – Vol. 104. – P. 413-421.
19. Davies G.C., Sobel M., Salzman E.W. Elevated plasma fibrinopep- tide A and thromboxane B2 levels during cardiopulmonary bypass // Circulation. – 1980. – Vol. 61. – P. 808-814.
20. Day R., Morrison B., Luza A. et al. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis // Arch Intern Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 1781-1787.
21. Ehrich E.W., Schnitzer T.J., McIlwain H. et al. Effect of specific COX-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: a 6-week double blind, placebo-controlled pilot study of rofecoxib // J Rheumatol. – 1999. – Vol. 26. – P. 2438-2447.
22. Emery P., Zeidler H., Kvien K.T. et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: a randomized double-blind comparison // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 2106-2111.
23. Esser R., Berry C., Du Z. et al. Preclinical pharmacology of lumiracoxib: a novel selective inhibitor of cyclooxygenase-2 // Br J Pharmacol. – 2005. – Vol. 144. – P. 538-550.
24. Farkouh M.E., Kirshner H., Harrington R.A. et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the therapeutic ar thritis research and gastrointestinal event trial (TARGET), car diovascular outcomes: randomised controlled trial // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 675-684.
25. Fischer L.M., Schlienger R.G., Matter C.M. et al. Current use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction // Pharmacotherapy. – 2005. – Vol. 25. – P. 503-510.
26. Fischer L.M., Schlienger R.G., Matter C.M. et al. Discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and risk of acute myocardial infarction // Arch Intern Med. – 2004. – Vol. 164. – P. 2472-2476.
27. Fitzgerald G.A., Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 433-442.
28. Fitzgerald G.A., Austin S., Egan K. et al. Cyclooxygenase products and atherothrombosis // Ann Med. – 2000. – Vol. 32. – P. 21-26.
29. Fitzgerald G.A., Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 433-442.
30. Furberg C.D., Psaty B.M., FitzGerald G.A. Parecoxib, valdecoxib, and cardiovascular risk [editorial] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 249.
31. Gandey A. Naproxen scare overblown, says Washington Postarticle, February 1, 2005. Available from http://www.theheart.org/viewArticle.do?primaryKey=38666. Accessed October 17, 2005.
32. Garcia Rodriguez L.A., Varas C., Patrono C. Differential effects of aspirin and nonaspirin nonsteroidal anti- inflammatory drugs in the primary prevention of myocardial infarction in postmenopausal women // Epidemiology. – 2000. – Vol. 11. – P. 382-387.
33. Garcia Rodriguez L.A., Gonzalez-Perez A. Long term use of non steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population // BMC Med. – 2005. – Vol. 3. – P. 17.
34. Goldstein J.L., Silverstein F.E., Agrawal N.M. et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor // Am J Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95. – P. 1681-1690.
35. Graham D.J., Campen D., Hui R. et al. Risk of acute myocardial infraction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 475-481.
37. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1685-1695.
38. Hawkey C., Laine L., Simon T. et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Arthritis Rheum. – 2000. – Vol. 43. – P. 370-377.
39. Hippisley-Cox J., Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs: population based nested casecontrol analysis // BMJ. – 2005. – Vol. 330. – P. 1366-1373.
40. Jacobsson L.T.H., Knowler W.C., Pillemer S. et al. Rheumatoid arthritis and mortality: a longitudinal study in Pima Indians. Arthritis Rheum 1993; 36: 1045-1053.
41. Jick S.S. The risk of gastrointestinal bleed, myocardial infarction, and newly diagnosed hypertension in users of meloxicam, diclofenac, naproxen, and piroxicam. Pharmacotherapy 2000; 20: 741-744.

Статья печатается в сокращении.
Впервые опубликована в журнале
«Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия», 2009, № 1, С. 21.
Полный список литературы, включающий 100 пунктов,
находится в редакции.

CAK.qxd 04.06.2009 11:42 Page 26

Рекомендации по ведению пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием AHA/ASA (2009)

Субарахноидальное кровоизлияние (САК) представляет собой тяжелый, угрожающий жизни вариант геморрагического инсульта, который встречается довольно часто и составляет около 5% всех инсультов. Несмотря на существенные достижения в диагностике и лечении САК, летальность остается высокой, при этом значительная часть выживших пациентов остаются инвалидами.

Первая редакция рекомендаций The American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) по лечению САК вышла в 1994 г. С тех пор в лечении аневризматического САК были сделаны весомые шаги вперед. Это обусловлено, прежде всего, широким внедрением эндоваскулярных технологий. В этом обзоре в виде реферативного текста приводятся ключевые положения новых рекомендаций AHA/ASA, выпущенных в январе 2009 г. [1].

Распространенность

Согласно данным исследований Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость САК варьирует десятикратно от 2 случаев на 100 тыс. человек в Китае до 22,5 на 1 млн в Финляндии. Если учитывать пациентов, умерших в ранние сроки после кровоизлияния, то распространенность САК в Японии достигает 32 на 100 тыс. населения.

Популяционные исследования свидетельствуют о том, что за последние несколько декад частота развития САК существенно не изменилась. Заболеваемость этой патологией увеличивается с возрастом, достигая пика у лиц 40-60 лет (в среднем – 50 лет). Женщины болеют приблизительно в 1,6 раза чаще, чем мужчины, но это различие варьирует в разных популяциях. Некоторые исследователи считают, что такую разницу объясняет гормональный статус. Так, женщины, родившие первого ребенка в более позднем возрасте, и те, у которых позже началось менархе, имеют меньший риск развития САК. Кроме того, существуют расовые отличия.

Факторы риска

К независимым факторам риска развития САК относят артериальную гипертензию (АГ), курение и злоупотребление алкоголем. Кроме того, риск повышают симпатомиметики, такие как кокаин и фенилпропаноламин, особенно у молодых. Диабет не является фактором риска развития САК. Вышеназванные факторы также повышают риск развития множественных внутричерепных аневризм (АГ, курение, цереброваскулярные болезни в анамнезе, постменопаузальное состояние).

Изучались метеорологические и временные факторы. Так, зимой и весной частота развития САК выше, но не все исследования это подтверждают. Есть данные о корреляции атмосферного давления с частотой развития САК.

Ряд генетических синдромов связывают с развитием САК. К ним относят аутосомный доминантный поликистоз почек, синдром Элерса-Данлоса и др. В одном крупном исследовании типа случай-контроль наличие САК в семейном анамнезе расценивалось как независимый фактор риска развития САК.

Среди пациентов, которых лечили по поводу аневризматического САК, частота формирования новых внутричерепных аневризм составляет 1-2% в год. Пациенты с множественными внутричерепными аневризмами в большей степени подвержены формированию новых. Не установлено, какие именно факторы являются причиной – генетические или приобретенные.

Профилактика

Не проводилось рандомизированных исследований, в которых целенаправленно изучался бы вопрос о том, приводит ли лечение факторов риска к снижению частоты развития САК. Поэтому существующие данные взяты из обсервационных и когортных исследований. Предполагают, что контроль основных факторов риска имеет существенное влияние на вероятность развития САК у пациентов молодого возраста в большей степени, чем у лиц пожилого.

АГ является фактором риска развития геморрагического инсульта. Так, снижение диастолического артериального давления (АД) на 6 мм рт. ст. приводило к 42%-му уменьшению частоты развития инсульта. С другой стороны, несмотря на улучшение контроля АД в общей популяции за последнее время, заболеваемость САК существенно не изменилась. Контроль АД снижает тяжесть САК, а нелеченная АГ является предиктором неблагоприятного исхода САК. Существуют лишь непрямые доказательства того, что отказ от курения снижает риск.

Ввиду высокой распространенности асимптомных внутричерепных аневризм, с одной стороны, и неблагоприятных исходов САК, – с другой, целесообразность выборочного скрининга является предметом дискуссий.

CAK.qxd 04.06.2009 11:42 Page 27

В оценке клинической эффективности скрининга асимптомных внутричерепных аневризм следует взвешивать его стоимость и вероятные исходы САК.

Согласно данным литературы, скрининг на предмет выявления асимптомных аневризм в общей популяции в настоящее время не поддерживается. Среди курильщиков и пациентов, злоупотребляющих алкоголем, частота развития САК выше, однако встречаемость аневризм у них не отличается от таковой в общей популяции.

Ценовая эффективность скрининга пациентов с позитивным семейным анамнезом по наличию аневризм не проводилась, хотя известно, что такие больные чаще имеют внутричерепные артериальные аневризмы (АА). В отличие от асимптомных лиц, частота формирования новых аневризм у пациентов, перенесших аневризматический САК, составляет 1-2%. Поэтому некоторые авторы считают резонным радиологическое обследование таких пациентов.

Техники для выявления внутричерепных аневризм все еще остаются предметом споров. Так, существуют данные, что комбинация магнитно-резонансной ангиографии (МРА) и спиральной компьютерно-томографической ангиографии (СКТА) сравнима с конвенциональной катетерной ангиографией. Более того, некоторые авторы считают, что МРА и классическая цифровая субтракционная ангиография (ЦСАГ) являются комплементарными.

Смертность при аневризматическом САК остается высокой, и основным определяющим моментом исхода является тяжесть инициальной геморрагии. Лишь небольшой процент асимптомных аневризм разрывается, а лечение само по себе несет определенный риск. Менеджмент пациентов с неразорвавшимися аневризмами остается спорным. В 2000 г. были опубликованы рекомендации по этому вопросу, но в настоящее время они дорабатываются отдельной группой ввиду значительного количества накопленных с тех пор данных.

Рекомендации

1. Взаимосвязь АГ и аневризматического САК недостаточно изучена. Тем не менее, рекомендуется лечение повышенного АД антигипертензивными препаратами с целью предотвращения ишемического инсульта, внутримозгового кровоизлияния и повреждения органов-мишеней (класс I, уровень доказательности А).

2. Для снижения риска развития САК обоснованным является отказ от курения, однако доказательства такой связи непрямые (класс IIa, уровень доказательности В).

3. Значение скрининга популяций высокого риска до конца не изучено (класс IIb, уровень доказательности В). Для его проведения могут использоваться достижения неинвазивной визуализации, но катетерная ангиография остается «золотым стандартом» в тех ситуациях, когда точная диагностика АА является крайне необходимой.

Естественное течение и исходы

Согласно данным кооперативного исследования 1966 г., смертность вследствие САК к концу месяца от момента кровоизлияния составляла 50%. По данным современных клиник, этот показатель варьирует в пределах 33-45%, причем большинство летальных исходов наступает в первые дни после инсульта.

Большое множество факторов влияет на исходы САК. Их делят на три группы:

• особенности пациента: возраст, пол, время от момента разрыва до лечения, сопутствующие заболевания;

• аневризмы: размер, локализация в сосудах задней циркуляции, и, вероятно, ее морфология;

• институциональные факторы: наличие эндоваскулярной службы, количество пациентов с САК, которые лечатся в клинике, тип учреждения, в котором больной получал первичную помощь.

Наиболее значимым фактором со стороны пациента является тяжесть инициальной геморрагии. САК приводит к уменьшению церебрального кровотока и нарушению его ауторегуляции, обусловливает развитие острой ишемии. Эти патофизиологические процессы связаны с внутричерепной АГ, уменьшением церебрального перфузионного давления и доступного NO, острой вазоконстрикцией и микрососудистой тромбоцитарной агрегацией, активацией коллагеназ с последующим разрушением коллагена сосудистой стенки, страданием эндотелия и повышением проницаемости.

Повторное кровотечение является серьезным осложнением САК, при этом смертность достигает 70%. Именно это осложнение является курабельным. Факторы риска развития повторного кровотечения в течение двух недель после САК таковы: время от геморрагии до лечения, высокое инициальное АД и тяжелый неврологический статус при поступлении.

Вопрос о подходящей оценочной шкале для пациентов с САК остается спорным. Видимо, наиболее простым критерием оценки является то, может ли человек заниматься тем, чем он занимался до инсульта.

Рекомендации

1. Тяжесть инициальной геморрагии является полезным индикатором исхода для пациентов с острым САК. Поэтому для определения тактики полезно использовать шкалы, основывающиеся на этом показателе (класс I, уровень доказательности В).

2. Пациенты с нелеченными разорвавшимися аневризмами имеют высокий риск развития повторного кровотечения. Поэтому такие больные нуждаются в ургентной оценке и лечении (класс I, уровень доказательности В).

3. В процессе построения тактики лечения пациентов с САК следует помнить о факторах, влияющих на риск развития повторного кровотечения. Они включают тяжесть инициальной геморрагии, время от начала САК до поступления, уровень АД, пол, особенности аневризмы, наличие гидроцефалии, раннее выполнение ангиографии и наличие вентрикулярного дренажа (класс IIb, уровень доказательности В).

Клинические проявления и диагноз

Большинство аневризм не проявляют себя клинически до момента разрыва. Основным симптомом последнего является внезапная головная боль (ГБ), которую пациенты часто обозначают как «худшую в жизни». САК может развиваться в любое время, но чаще это случается во время физической активности. Другими типичными

CAK.qxd 04.06.2009 11:42 Page 28

симптомами являются тошнота и рвота в 77% случаев, потеря сознания – в 53% и ригидность заднешейных мышц – в 35%.

По данным 1985 г., САК не диагностировалось инициально в 64% случаев, а в настоящее время в развитых странах этот показатель составляет около 12%. При этом лица с минимальными симптомами САК, которым при первичном осмотре не был корректно поставлен диагноз, через год после события в 4 раза чаще становятся инвалидами или умирают. Основная причина ошибки – неверная трактовка ГБ, в особенности нетипичной, и невыполнение компьютерной томографии (КТ).

Часть пациентов за 2-8 недель до кровоизлияния испытывают «предупреждающие» или «охранные» ГБ. Например, в одном исследовании 20% пациентов испытывали «охранные» ГБ накануне САК. Несмотря на тот факт, что число обусловленных САК ГБ в отделениях неотложной помощи составляет всего лишь 1%, их корректная трактовка является жизнеспасающей.

Судорожный синдром у пациентов с САК встречается в 20%. Это чаще всего бывает в первые сутки после геморрагии и чаще у пациентов с аневризмами средней или передней мозговой артерии, страдающих АГ и имеющих внутримозговой компонент геморрагии.

Краеугольным камнем в постановке диагноза САК является КТ без применения контраста. В первые 12 часов чувствительность этого метода достигает 100%, уменьшаясь до 93% к 24 часам. Если по данным КТ не выявлено признаков САК, но клинические данные свидетельствуют в пользу этого диагноза, то необходимо проведение поясничной пункции. Если данные КТ и поясничной пункции негативны, то это, как правило, исключает «предупреждающее» кровотечение. Это означает, что прогноз такой острой ГБ более благоприятный.

МРТ с использованием стандартных импульсных последовательностей является малоинформативным методом диагностики САК. Достаточно чувствительным методом является FLAIR-MRI, потому как подавление сигнала от ликвора позволяет лучше визуализировать кровоизлияние. Существуют работы касательно диагностики САК с использованием МРТ-последовательностей градиентного эхо. Этот метод позволяет определить давность кровоизлияния [2].

МРА не заменила классическую катетерную ангиографию (ЦСАГ) в диагностике АА. Например, чувствительность МРА при АА ≥ 5 мм составляет 85-100%, но при меньшем размере – снижается до 56%. Тем не менее, МРА является эффективным инструментом диагностики у беременных и у лиц, у которых АА не проявилась разрывом.

СКТА весьма чувствительный (77-100%) и специфичный (79-100%) тест для диагностики АА, но его точность зависит от локализации и размера образования, опыта нейрорадиолога и характера изображения. Как и МРА, СКТА имеет высокую чувствительность (95-100%) при аневризмах размером ≥ 5 мм, но при размере менее 5 мм она снижается до 64-83%. Интересно, что данные СКТА в 80-83% случаев идентичны данным классической ЦСАГ, а в 74% случаев проведение ЦСАГ после СКТА не дает какой-либо дополнительной информации. Поэтому в тех случаях, когда задержки, связанные с проведением ЦСАГ крайне нежелательны или недопустимы, многие нейрохирурги оперируют пациентов, основываясь на данные только СКТА. Небольшое количество нейрохирургов используют только данные СКТА и при плановых операциях. Кроме того, СКТА может использоваться как вспомогательный метод наряду с ЦСАГ, потому что позволяет определить костные ориентиры, наличие кальцификатов, тромбированной части аневризмы и др. Несмотря на некоторые недостатки СКТА (артефакты, необходимость применения контраста и др.), метод все чаще применяется как вспомогательный или заменяющий ЦСАГ. Тем не менее, сегодня классическая селективная ЦСАГ остается «золотым стандартом» диагностики АА, проявившихся разрывом.

Рекомендации

1. САК является неотложным состоянием, которое достаточно часто не диагностируется. В отношении пациентов с остро развившейся интенсивной ГБ следует с большой вероятностью подозревать САК (класс I, уровень доказательности B).
2. Пациентам с подозрением на САК выполняют КТ без контраста, в случае отрицательного результата проводят поясничную пункцию (класс I, уровень доказательности B).
3. Пациентам с диагнозом САК следует выполнять ЦСАГ с тем, чтобы выявить АА и определить ее анатомию (класс I, уровень доказательности B).
4. Если нет времени на выполнение ЦСАГ, то следует провести СКТА или МРА (класс IIb, уровень доказательности B).

Методы лечения разорвавшихся аневризм

В 1991 г. Guglielmi et al. предложили методику эндоваскулярной эмболизации аневризм платиновыми спиралями, которые индуцируют тромбоз, таким образом, выключая аневризму из циркуляции. Сегодня метод получил широкое распространение в развитых странах, а исходы САК в центрах с эндоваскулярной службой оказались лучше. Тем не менее, частота использования метода сильно варьирует: в некоторых клиниках клиппирование выполняют только тогда, когда эндоваскулярная операция невозможна, в других – эндоваскулярным методом лечат примерно 1% пациентов или используют данный метод только при соответствии специфическим ангиографическим критериям.

Процедурный риск эндоваскулярных вмешательств (ЭВВ) изучался в метаанализе, включавшем 1 256 пациентов. Оказалось, что перфорация аневризмы имела место в 2,4% случаев, ишемические осложнения – в 8,5%. При этом осложнения оказались перманентными в 3,7%. Исход САК, прежде всего, зависит от тяжести инициальной геморрагии и это усложняет интерпретацию влияния процедурных рисков на исходы. Такое влияние лучше изучать, анализируя исходы лечения неразорвавшихся аневризм.

Процедурная эффективность лечения внутричерепных аневризм определяется двумя факторами: частотой развития повторных кровотечений и рецидивов аневризмы по данным ангиографии. Так, у 431 пациента, которым выполнялась эндоваскулярная эмболизация аневризм микроспиралями (коилинг) по поводу разорвавшейся аневризмы, частота развития повторных

CAK.qxd 04.06.2009 11:42 Page 29

кровотечений составила 1,4% со стопроцентной летальностью. По данным исследования ISAT, частота развития повторных кровотечений к одному году после ЭВЭ составила примерно 2,9%.

Ряд исследований и клинических случаев указывает на то, что даже при достижении тотального выключения аневризмы хирургическим или эндоваскулярным методом повторное образование аневризмы и ее разрыва все равно возможно. В исследовании Mura-yama et al., которые в течение 11 лет наблюдали за 818 пациентами (916 аневризм), было показано, что лишь в 55% случаев было достигнуто тотальное выключение.

Аневризмы средней мозговой артерии труднодоступны для ЭВЭ и поэтому хирургические результаты их лечения обычно лучше. Наоборот обстоит дело для аневризм задней циркуляции, эндоваскулярное лечение которых эффективнее хирургического в большинстве случаев.

Размер аневризмы влияет на риск развития осложнений и частоту развития неполной окклюзии. В нескольких исследованиях размер шейки аневризмы оказался независимым предиктором частоты развития рецидивов и вероятности полной окклюзии, в особенности, если соотносился с размером аневризмы.

Сопутствующие состояния и осложнения САК могут влиять на выбор метода лечения. Например, при наличии паренхиматозной гематомы, создающей объемный эффект, хирургическое лечение предпочтительнее, потому что оно позволяет убрать гематому, понизив таким образом внутричерепное давление (и, вероятно, уменьшая риск развития вазоспазма [ВС]). С другой стороны, при тяжелом неврологическом состоянии пациента и выраженном отеке мозга хирургическая ретракция опасна, но это не столь существенно для проведения ЭВЭ. В некоторых случаях ЭВЭ эффективно сочетают с хирургической декомпрессией.

Технологические улучшения, несомненно, приведут к тому, что больший процент аневризм будет доступен для ЭВЭ. Примерами могут служить трехмерные, сверхмягкие и биологически активные (покрытые медикаментами) спирали, жидкостные полимеры и внутрисосудистые стенты. Использование этих устройств позволит расширить показания для ЭВЭ.

Следует помнить, что опыт клинициста существенно влияет на исход. Интересно, что частота развития осложнений резко снижается после первых пяти успешно выполненных процедур. Выбор пациентов для ЭВЭ следует проводить с учетом многих факторов, таких как состояние больного, характеристики аневризмы, используемые методики, доступное оборудование и опыт клиницистов.

Нередким является рецидив аневризмы даже после тотальной эндоваскулярной окклюзии. В таких случаях часто требуется повторная эмболизация для предупреждения вероятного САК, и если она невозможна – хирургическое лечение.

Недостаточно данных о том, в какие сроки необходимо производить контрольную ангиографию. Большинство специалистов назначают ее через 6 месяцев после лечения и затем – в зависимости от полученных результатов. Предпочтительной методикой визуализации остается катетерная ангиография, хотя в скором времени ее может заменить МРА с применением гадолиния.

В идеале, решение о том, как лечить данную аневризму – клиппированием или коилингом – должны принимать два специалиста: опытные нейрососудистый и эндоваскулярный хирурги при проведении первичной ангиографии.

Существуют методы лечения аневризм, когда выполняется окклюзия артерии, несущей аневризму. Но это часто приводит к ишемии, особенно на фоне САК. Следует помнить, что основным моментом, определяющим исход лечения, является тяжесть инициальной геморрагии.

Необходимо отметить, что операции, при которых выполняется окклюзия несущей артерии, обозначаются как «деконструктивные». Врэппинг (от англ. «wrap» – завертывать, закутывать) – укрепление аневризмы кусочком мышцы или хирургической марли. В настоящее время применяется редко, например в тех ситуациях, когда наложение клипсы невозможно по каким-либо причинам. Некоторые хирурги применяют эндоскопическую технику в хирургии аневризм, но это не является общепринятым. Так, Colpan et al. [3] докладывают о результатах хирургического лечения группы из 58 человек при помощи эндоскопии, и делают вывод, что такой подход дает лучшие результаты, чем классические микрохирургические методы.

Рекомендации

1. Для уменьшения риска развития повторного кровотечения следует выполнять хирургическое клиппирование или эндоваскулярный коилинг аневризмы (класс I, уровень доказательности B).

2. Врэппинг аневризмы, неполная окклюзия ее спиралями или клипсой несет повышенный риск развития повторной геморрагии. Рекомендуется выполнять тотальную облитерацию аневризмы, если это возможно (класс I, уровень доказательности B).

3. Если по мнению опытных хирургов данную аневризму можно лечить любым из двух методов (клиппирование или коилинг), то коилинг может быть предпочтительней (класс I, уровень доказательности B). Тем не менее, необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента и характеристики данной аневризмы (класс IIa, уровень доказательности B).

4. Резонным является раннее лечение аневризмы, оно показано в большинстве случаев (класс IIa, уровень доказательности B).

Организация оказания помощи

Существует взаимосвязь между исходом САК и количеством пациентов, которых лечат по поводу этого заболевания в данной клинике за год. Так, Cross et al. проанализировали 16 399 пациентов, госпитализированных в 1 546 американских клиник, и выяснили, что летальность в клиниках, в которые ежегодно поступает < 10 пациентов с САК, существенно выше, чем в тех, куда поступает > 35 (39 и 27% соответственно). С лучшими исходами связали два фактора: более широкое использование эндоваскулярных сервисов и высокий процент пациентов, переведенных из других клиник. Однако в этом исследовании лишь 34% всех пациентов подвергались лечению хирургическими или эндоваскулярными методами. В подобном исследовании Johnston et al.

CAK.qxd 04.06.2009 11:42 Page 30

выяснили, что риск летального исхода в крупных центрах, широко использующих эндоваскулярные методы, ниже, чем в тех, где они не используются или используются редко. Риск еще ниже (на 16%) при использовании ангиопластики для лечения ВС.

Berman et al. отобрали из 13 399 пациентов 5 963, госпитализированных в клиники штата New York с 1995 по 2000 г., которым было произведено хирургическое клиппирование или эндоваскулярную окклюзию аневризмы (2 200 нервавшихся аневризм и 3 763 рвавшихся). Общая летальность среди пациентов с разорвавшимися аневризмами составила 14%. Центры, в которых лечатся более 35 пациентов в год, имели меньшую летальность, однако использование эндоваскулярной службы не оказывало влияния на пациентов с разорвавшимися аневризмами, но было эффективным в лечении нервавшихся аневризм. Таким образом, объем леченых пациентов влияет на исходы. Видимо, это имеет более существенное влияние на пациентов с нервавшимися аневризмами. Тем не менее, тяжесть инициальной геморрагии невероятно сильно влияет на исход САК.

Обобщая изложенное, можно прийти к выводу о пользе регионализации службы, занимающейся лечением САК. Но не вполне ясно, перевешивают ли плюсы лечения в крупном центре риски перевода и его стоимость. Например, во время перевозки вследствие перепадов давления существует риск развития повторного кровотечения, а несвоевременная постановка дренажа при острой гидроцефалии вследствие САК может приводить к значительному ухудшению неврологического статуса. Кроме того, центры с малым количеством пациентов с САК обеспечивают лечение с приемлемыми исходами. В отношении перевозки Hillman et al. показали, что применение транексамовой кислоты (антифибринолитик короткого действия) приводило к снижению частоты развития повторного кровотечения во время транспортировки с 10,8 до 2,4%.

Таким образом, накапливается все больше данных в пользу того, что при эндоваскулярном лечении частота развития осложнений меньше, чем при хирургическом, но рецидивов больше. Кроме того, летальность снижается на 16% в центрах, применяющих ангиопластику для лечения ВС. Поэтому для определения тактики лечения каждого пациента требуется взаимодействие опытного нейрососудистого и эндоваскулярного хирургов.

Рекомендации

Рекомендуется госпитализация пациентов в крупные центры с большим количеством пациентов, в которых есть опытные нейрососудистые и эндоваскулярные хирурги (класс IIa, уровень доказательности B).

Лечение вазоспазма

У пациентов с САК ангиографические признаки ВС встречаются в 30-70% наблюдений и обычно развиваются на 3-5-й день после кровоизлияния. Пик сужения происходит на 5-14-й день, а разрешается процесс обычно в течение двух-четырех недель. Примерно в половине случаев ВС проявляет себя появлением неврологического дефицита вследствие ишемии. Процесс может как полностью регрессировать, так и развиться в церебральный инфаркт. В современных исследованиях до 20% пациентов с ВС умирают или испытывают ишемический инсульт. С другой стороны, среди пациентов, которые успели получить лечение (то есть не умерли до оказания медицинской помощи), 50% летальных исходов обусловлено ВС, а все остальные – повторным кровотечением, осложнениями во время операции и др.

Объективным признаком симптомного ВС является появление нового неврологического дефицита, который невозможно объяснить повторным кровотечением или гидроцефалией. Кроме того, может отмечаться подъем среднего АД – это попытка организма нормализовать перфузию в ишемизированных зонах. У коматозных пациентов ВС может развиваться без явных признаков.

Применение транскраниальной ультразвуковой доплерографии для мониторинга ВС остается вопросом спорным. Литературные данные неоднозначны в отношении чувствительности и специфичности метода. Кроме того, метод зависит от хирурга и требует определения пороговых значений и контроля качества для отдельных клиник. Абсолютные показатели транскраниальной ультразвуковой доплерографии могут быть дезинформирующими на фоне гипердинамической терапии (3Н – гипертензия, гемодилюция и гиперволемия), но индекс Lindegaard более информативен (соотношение скорости кровотока в данной церебральной артерии и в экстракраниальной части внутренней сонной артерии). Вспомогательными методами могут выступать диффузно-перфузионные методы визуализации, КТ с ксеноном. Многие центры продолжают применять ангиографию для верификации диагноза ВС.

Было показано, что раннее выключение аневризмы снижает частоту развития повторных кровотечений и позволяет агрессивно лечить ВС. Цель терапии ВС – снизить угрозу развития ишемии путем контроля внутричерепного давления, снижения $CMRO_2$ (уровень потребления кислорода головным мозгом) и улучшения мозгового кровотока. 3Н-терапия является ключевым элементом лечения ВС, потому что позволяет улучшить мозговой кровоток. Несмотря на очевидную эффективность 3Н-терапии, было проведено лишь одно рандомизированное исследование для ее оценки. Крайне интересно, что повышение сосудистого объема может приводить как к уменьшению, так и к усилению мозгового кровотока у пациентов с САК. Поэтому возникает вопрос: является ли профилактическая гиперволемия более эффективной, чем нормоволемия для предупреждения спазма? В ходе анализа данных нескольких небольших исследований был сделан вывод, что крайне важно избегать гиповолемии, но нет данных о пользе профилактической гипердинамической терапии. Но поскольку данных небольших исследований недостаточно для достоверной оценки эффективности, многие центры продолжают использовать профилактическую 3Н-терапию. Таким образом, весьма очевидным кажется, что АГ приводит к регрессу ишемического неврологического дефицита, если он развивается. Намного меньше убедительных данных в пользу того, что профилактическая АГ снижает риск развития симптоматического спазма.

Что касается гемодилюции, то этот вопрос изучался меньше. Большинство пациентов имеют относительную

CAK.qxd 04.06.2009 11:42 Page 31

гемодилюцию вследствие кровопотери и инфузии при операции. Рекомендованный уровень гематокрита составляет 0,28-0,32. Тем не менее, недавние исследования подняли вопрос о том, является ли реально эффективным целенаправленное снижение гематокрита до этого уровня. Несмотря на то что гемодилюция приводит к усилению мозгового кровотока, она также обусловливает уменьшение доставки кислорода. С другой стороны, известно, что гемотрансфузия ухудшает исходы.

Очень важно избегать системных и метаболических нарушений, таких как гипергликемия, ацидоз, электролитные расстройства, гипоксия и гипертермия, а также агрессивно лечить потенциальные септические осложнения. Все эти моменты влияют на развитие и течение ВС и потенциального необратимого ишемического повреждения.

Блокаторы кальциевых каналов, в частности нимодипин, рекомендованы для лечения САК, так как они улучшают функциональные исходы. По всей видимости эффект достигается по причине церебропротективного действия, а не из-за непосредственного влияния на сосуды мозга (поскольку эти препараты не приводят к регрессии ВС – по данным ангиографии). В противовес сказанному любопытно, что кальциевый блокатор никардипин приводит к регрессу ВС по ангиографическим данным, но не улучшает исходы.

Применяется также удаление сгустков крови и интратекальное введение фибринолитиков, но позитивные эффекты этого метода перекрываются осложнениями фибринолиза.

Лечение пациентов с САК аспирином, эноксапарином и тирилазадом оказалось неэффективным в терапии ВС и связанной с ним ишемии. С другой стороны, антагонисты эндотелина-1а, эбселен и нитроглицерин, также могут оказаться эффективными, но это требует дальнейших исследований. Ряд исследований свидетельствуют о благоприятном эффекте статинов как средств профилактики ВС.

Что касается применения статинов при САК, то этот вопрос весьма неоднозначный. Тем не менее, ряд исследований последних месяцев [5, 6] ставит под сомнение какой-либо благоприятный эффект статинов в отношении исходов САК и риска развития ВС.

В 1984 г. Zubkov et al. предложили метод эндоваскулярной ангиопластики, который применяется для крупных сосудов для улучшения кровотока в зоне кровоснабжения соответствующей артерии. Эта процедура неэффективна и опасна для небольших артерий. Несмотря на развитие эндоваскулярной техники, методика является весьма рискованной по причине возможных осложнений – окклюзии или разрыва сосуда, тромбоза или смещения клипсы. В 1989 г. Newell et al. предложили применять метод при ВС. Тем не менее, в рандомизированных исследованиях не было показано, что ангиопластика как метод лечения ВС приводит к улучшению общего исхода.

Технология микрокатетеров позволила суперселективным способом вводить вазодилататоры в сосуды 3-4-го порядка, недоступные для ангиопластики. Этот метод имеет меньшую частоту побочных эффектов. В сообщении Kassel et al. интраартериальное введение папаверина приводило к регрессу ВС и клиническому улучшению у 50% пациентов. В литературе сообщается о небольших группах пациентов, которых лечили интраартериальным введением кальциевых блокаторов, в частности верапамилом [4]. Результаты были крайне впечатляющими, но требуются дальнейшие исследования.

Применялось также сочетание ангиопластики с интраартериальным введением вазодилататоров, но пока нет данных о том, что их сочетание эффективнее в отношении исходов, чем каждый в отдельности.

Рекомендации

1. Пероральный прием нимодипина показан для лечения аневризматического САК с тем, чтобы улучшить исход (класс I, уровень доказательности А). Роль других антагонистов кальция (как пероральных, так и внутривенных форм) остается не изученной.

2. Лечение ВС начинается с выключения аневризмы. Также требуется поддерживать нормальный сосудистый объем, избегая гиповолемии (класс IIа, уровень доказательности В).

3. Резонный подход к системной терапии ВС состоит в увеличении сосудистого объема, индукции АГ и гемодилюции (3Н-терапия) (класс IIа, уровень доказательности В).

4. Церебральная ангиопластика и/или селективное интраартериальное введение вазодилататоров может быть эффективным после, в сочетании с или в качестве замены 3Н-терапии (класс IIb, уровень доказательности В).

Гидроцефалия, ассоциированная с САК

Острая гидроцефалия (увеличение желудочков в течение первых 72 часов) развивается у 20-30% пациентов с САК и чаще бывает у лиц с высоким баллом по шкале Hunt and Hass и Fisher. Клиническое значение острой вентрикуломегалии после САК неоднозначно, так как у большинства пациентов она протекает бессимптомно и их состояние не ухудшается. Состояние 40-80% больных с нарушенным сознанием и гидроцефалией улучшается после вентрикулостомии.

Перманентное шунтирование чаще необходимо лицам старшего возраста, с высокими баллами по оценочным шкалам (тяжелым инициальным состоянием), женщинам и пациентам, у которых рано развилась вентрикуломегалия.

Рекомендации

1. Рекомендуется временное или перманентное выведение ликвора симптоматическим пациентам с хронической гидроцефалией после САК (класс I, уровень доказательности В).

2. Вентрикулостомия бывает эффективной у пациентов с вентрикуломегалией и угнетением сознания после острого САК (класс IIа, уровень доказательности В).

Судорожный синдром, связанный с САК

Различные судорожные и несудорожные приступы связывают с разрывом аневризмы. Непонятно, все ли эти эпизоды имеют эпилептический характер. По некоторым данным отсроченные судороги развиваются приблизительно у 7% больных, перенесших САК. В одном исследовании были отобраны пациенты, которым выполнялся постоянный ЭЭГ-мониторинг. У 19% пациентов

CAK.qxd 04.06.2009 11:42 Page 32

в коматозном или сопорозном состоянии наблюдалась судорожная активность без собственно судорог в среднем на 18-й день после САК. Все получали профилактические антиконвульсанты и все умерли. Нет исследований, которые бы однозначно ответили на вопрос об эффективности назначения профилактических антиконвульсантов. Факторы риска развития судорог после САК таковы: аневризмы средней мозговой артерии, паренхиматозные гематомы, инфаркты и АГ в анамнезе.

Рекомендации

1. Профилактическое применение антиконвульсантов в острейшем периоде кровоизлияния может быть эффективным (класс IIb, уровень доказательности B).

2. Не рекомендуется рутинное длительное применение антиконвульсантов (класс III, уровень доказательности B), но о нем следует помнить при лечении пациентов, имеющих факторы риска (класс IIb, уровень доказательности B).

Лечение гипонатриемии

Частота развития гипонатриемии после САК варьирует от 10-30% и чаще встречается у пациентов с исходным тяжелым состоянием, аневризмами передней соединительной – передней мозговой артерии и гидроцефалией. Гипонатриемия может быть независимым фактором риска неблагоприятного исхода.

Рекомендации

1. В целом, следует избегать чрезмерного введения большого объема гипотонических жидкостей и уменьшения сосудистого объема (класс I, уровень доказательности B).

2. Резонным является мониторинг волемии путем оценки центрального венозного давления, давления заклинивания легочной артерии, жидкостного баланса и массы тела, равно как и лечение гиповолемии изотоническими растворами (класс IIa, уровень доказательности B).

Заключение

Пациентам с аневризматическим САК нужно выполнять микрохирургическое клиппирование или эндоваскулярный коилинг аневризмы, если это возможно. Результаты лечения определяются различными факторами, которые включают особенности пациента, особенности данной аневризмы и клиники, в которой осуществляется лечение (в том числе опыт и особенности врачей). Благоприятные исходы чаще бывают в крупных клиниках, где лечат большое количество пациентов с САК и имеют эндоваскулярную службу. Кроме того, у ряда отобранных пациентов эндоваскулярное лечение может быть более эффективным, чем хирургическое. Наличие опытных нейрососудистого и эндоваскулярного хирургов, которые работают в паре с одним пациентом, является желательным для проведения оптимального лечения.

Литература

1. Bederson J.B., Connolly E.S., Batjer H.H. et al. American Heart Association. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association // Stroke. – 2009, Mar. – Vol. 40 (3). – P. 994-1025 [Epub 2009, Jan 22].
2. Kidwell C.S., Wintermark M. Imaging of intracranial haemorrhage // Lancet Neurol. – 2008, Mar. – Vol. 7 (3). – P. 256-267.
3. Colpan M.E., Sekerci Z., Cakmakci E. et al. Virtual endoscope-assisted intracranial aneu-rysm surgery: evaluation of fifty-eight surgical cases // Minim Invasive Neurosurg. – 2007, Feb. – Vol. 50 (1). – P. 27-32.
4. Keuskamp J., Murali R., Chao K.H. High-dose intraarterial verapamil in the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage // J Neurosurg. – 2008, Mar. – Vol. 108 (3). – P. 458-463.
5. Vergouwen M.D., Meijers J.C., Geskus R.B. et al. Biologic effects of simvastatin in pa-tients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a double-blind, placebo-controlled random-ized trial // J Cereb Blood Flow Metab. – 2009, May 20 [Epub ahead of print].
6. Kern M., Lam M.M., Knuckey N.W., Lind C.R. Statins may not protect against vaso-spasm in subarachnoid haemorrhage // J Clin Neurosci. – 2009, Apr. – Vol. 16 (4). – P. 527-530 [Epub 2009, Feb 23].

Обзор подготовил Константин Кремец.
С полным текстом рекомендаций можно ознакомиться на сайте www.circ.ahajournals.org

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

Клевидипин в лечении острой артериальной гипертензии

В исследовании VELOCITY оценивалась безопасность и эффективность нового дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов клевидипина. В этом проспективном исследовании принимали участие 117 взрослых с остро развившейся тяжелой гипертензией (систолическое артериальное давление ≥ 180 мм рт. ст. и/или диастолическое – ≥ 115 мм рт. ст.). Введение начинали в стартовой дозе 2 мг/час внутривенно, но в течение последующих 30 минут препарат титровали по мере необходимости, увеличивая дозу в два раза каждые 3 минуты до достижения максимальной (32 мг/час). Длительность инфузии составляла от 18 до 96 часов. В течение 30 минут 88,9% пациентов достигали целевого уровня артериального давления. Среднее время достижения желаемого уровня составило 10,9 минут. При этом у 92,3% пациентов не было необходимости в применении каких-либо других гипотензивных препаратов. Клевидипин хорошо переносился. Переход на пероральные препараты производили через 6 часов после прекращения инфузии, что оказалось эффективным у 91,3% пациентов. Клевидипин – уникальный препарат: его период полураспада составляет примерно одну минуту, что позволяет удобно титровать дозу и предотвращает развитие гипотензии. Клевидипин имеет большой потенциал, считает доктор Pollack – руководитель исследовательской группы: «...его профиль безопасности удивляет, а ультракороткий период полураспада позволяет корригировать гипотензию при передозировке в течение нескольких минут».

www.annemergmed.com

CN.qxd 04.06.2009 11:42 Page 33

Рекомендации по диагностике и ведению пациентов с сердечной недостаточностью ACCF/AHA

(пересмотр 2009 года)

Стадии сердечной недостаточности

Комитет по сердечной недостаточности неоднократно подчеркивал необходимость классификации сердечной недостаточности (СН), основанной на течении и прогрессировании заболевания. Сегодня различают четыре стадии СН. Первые две стадии (А и В) клинически мало проявляются, однако являются этапами развития СН, которые необходимы для выявления пациентов, входящих в группу риска. Например, клиническую картину у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) или сахарным диабетом (СД), у которых при этом не отмечается снижение показателей функции левого желудочка (ЛЖ), отсутствует гипертрофия или нарушения геометрии полости желудочков, можно отнести к стадии А, тогда как проявления болезни у этих же лиц без явных клинических симптомов, но с начальными вышеперечисленными изменениями – к стадии В. Стадия С включает пациентов, имеющих или имевших в прошлом симптомы СН. У большинства пациентов на данной стадии имеются структурные изменения в сердце. СН на стадии D проявляется резистентностью к проводимой терапии. Пациентам на этой стадии необходимо назначать современные специализированные стратегии лечения, такие как механическая поддержка кровообращения, процедуры, направленные на уменьшение отечности и накопления жидкости в организме, постоянные инотропные инфузии, трансплантация сердца или другие инновационные или экспериментальные методики лечения, а также мероприятия по уходу.

Начало и последовательность клинического исследования пациентов с СН

Начальная оценка пациентов

Синдром сниженной переносимости физической нагрузки. Большинство пациентов с СН обращаются за медицинской помощью с жалобами на сокращение переносимости физической нагрузки из-за одышки и/или усталости. Эти симптомы могут встречаться в покое или во время физической нагрузки. Часто они могут быть связаны со старением, физиологическими нарушениями или патологическими состояниями (например, заболеваниями легких). Поэтому у пациентов с данными нарушениями необходимо выяснить причину их появления. При этом могут возникать большие сложности, поскольку у одного пациента могут встречаться несколько патологических состояний. Потому выявить

Схема. Характеристика нарушений, клинические проявления и лечебные мероприятия на разных стадиях СН

	Стадия A	Стадия B	Стадия C	Стадия D
Стадии	Высокий риск СН без структурных изменений со стороны сердца и без симптомов СН	Имеются структурные изменения сердца, но отсутствуют симптомы и признаки СН	Имеются структурные изменения сердца, присутствуют симптомы и признаки СН	Рефрактерная СН Наличие симптомов и признаков СН, несмотря на проводимую оптимальную терапию (пациенты, требуюшие госпитализации или которые не могут быть выписаны без проведения специального лечения)
Проявления	АГ Атеросклероз СД Ожирение Метаболический синдром Использование кардиотоксических препаратов Семейный анамнез, отягощеннный кардиомиопатией	Первичный ОИМ Ремодуляция ЛЖ (гипертрофия ЛЖ) и снижения ФВ Бессимптомные нарушения со стороны клапанов сердца	Структурные изменения сердца Отдышка и утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам	
Лечение	Лечение АГ Отказ от курения Лечение дислипидемий Оптимизация физической активности Уменьшение употребления алкоголя Контроль метаболического синдрома Препараты: иАПФ или БРА по показаниям у пациентов с заболеваниями сосудов или СД	Как для стадии А β-блокатор Имплантация дефибриллятора по показаниям	Как в стадии А и В Диета со сниженным содержанием соли Постоянный прием: диуретики, иАПФ, β-блокаторы По показаниям: антагонисты альдостерона, БРА, сердечные гликозиды, гидралазин/нитраты Хирургические процедуры: бивентрикулярная электрокардиостимуляция, имплантация дефибриллятора	Как в стадиях А, В, С Симптоматическое лечение Помощь на терминальной стадии болезни/хоспис Экстраординарные мероприятия: трансплантация сердца, постоянная терапия инотропными препаратами, аппаратная поддержка работы сердца, экспериментальные методики терапии или хирургии

CN.qxd 04.06.2009 11:42 Page 34

настоящую причину можно только с помощью проведения измерений газового состава, показателя насыщенности крови кислородом или инвазивными методами измерения гемодинамики во время проб с физической нагрузкой.

Отечный синдром. При этом синдроме пациенты могут предъявлять жалобы на отеки в области ног или на накопления свободной жидкости в брюшной полости. При этом отечность и накопление жидкости может быть либо самостоятельным проявлением СН, либо первичным. Эти симптомы могут развиваться очень медленно и постепенно, из-за чего иногда СН не диагностируют вовремя. Поэтому пациентов, входящих в группу риска развития СН, необходимо тщательно опрашивать и обследовать на наличие данных отклонений.

Бессимптомное течение или симптомы кардиальной или экстракардиальной патологии, не связанной с СН. При различных патологических состояниях (например, патологические сердечные тоны, изменения на электрокардиограмме [ЭКГ] или рентгенограмме грудной клетки, АГ или гипотензия, СД, острый инфаркт миокарда (ОИМ), аритмия, легочная или системная тромбоэмболия) могут обнаруживаться характерные для СН признаки гипертрофии миокарда или дисфункции.

Для лечения пациентов с СН используется многофункциональный подход. Наиболее часто для диагностики и верификации диагноза используется классификация NYHA. Но данная система имеет некоторые недостатки (большую вариабельность при использовании различными специалистами, недостаточно учитывает существенные изменения переносимости физических нагрузок). Влияние этих недостатков может быть уменьшено за счет проведения функциональных проб с физической нагрузкой. Например, измерение расстояния при тесте шестиминутной ходьбы может иметь значительную прогностическую ценность и может помочь оценить уровень функционального ухудшения у тяжелых пациентов. Однако иногда возможно несоответствие клинического состояния пациента и уровня переносимой физической нагрузки.

Тест с максимальной физической нагрузкой и измерением показателя пикового поглощения кислорода используется для выявления больных, которым показана трансплантация сердца, для определения степени инвалидности и уровня физических нагрузок у конкретного пациента. Однако роль данного исследования для общего ведения больных до конца не определена.

Выявление пациентов со структурными и функциональными нарушениями

Изучение анамнеза и физикальный осмотр являются первыми шагами в оценке структурных нарушений или при выявлении причин возникновения СН. Хоть данные этих этапов обследования важны в диагностике и ведении СН, ключевую роль играют инструментальные и другие дополнительные методы.

Наиболее полезным для пациентов с СН является двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ) с доплеровским исследованием. Данный метод помогает идентифицировать изменения миокарда, клапанов и камер сердца, перикарда. С его помощью можно решить три основных вопроса, необходимых в диагностике СН:

- снижен ли показатель фракции выброса (ФВ) ЛЖ;
- есть ли изменения структуры ЛЖ;
- имеются ли нарушения со стороны клапанов, перикарда, правого желудочка (ПЖ).

Кроме того, данные, полученные с помощью ЭхоКГ, могут быть измерены и представлены в числовом значении. При ЭхоКГ определяют ФВ ЛЖ, толщину стенки, объем желудочка, геометрию камер, подвижность стенки, размер ПЖ, систолическую работу, а также размеры и объем предсердий, функциональные и структурные изменения клапанов. При клапанной патологии в первую очередь обращают внимание на наличие или отсутствие недостаточности митрального и трикуспидального клапанов.

Полученные при помощи ЭхоКГ данные коррелируют с основными проявлениями СН у пациентов как с нормальной, так и со сниженной ФВ. Изменение показателей тока крови на митральном и трикуспидальном клапанах связано с СН, однако необходимо помнить, что наличие только одного признака не может свидетельствовать в пользу СН. Тогда как отсутствие каких-либо структурных изменений со стороны сердца говорит в пользу отсутствия СН.

ЭхоКГ также служит хорошим методом для динамического наблюдения за состоянием сердца у пациентов с СН.

Для оценки функций ЛЖ и ПЖ также используется радионуклидная вентрикулография, однако данный метод не дает возможности непосредственно выявить нарушения со стороны клапанов и гипертрофию миокарда.

Магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная томографии (КТ) полезны в оценке размеров камер сердца и массы желудочков, кардиальной функции и движения стенки желудочка, при определении дисплазии ПЖ, перикардита. МРТ используется для оценки жизнеспособности миокарда и рубцовых изменений.

Рентгенографию органов грудной клетки используют для определения степени расширения сердца, наличия жидкости, заболеваний легких.

ЭКГ в двенадцати отведениях показывает признаки ОИМ, гипертрофии, нарушения ритма и проводимости.

Однако наличие данных только ЭКГ и рентгенографии органов грудной клетки не является основанием для постановки диагноза СН.

Лабораторное тестирование может выявить нарушения или состояния, которые могут привести к развитию СН или вызвать ее прогрессирование. Начальная оценка пациентов с СН должна включать полный анализ крови, анализ мочи, определение электролитов крови, включая кальций и магний, уровня гликозилированного гемоглобина, липидного состава крови, исследования, помогающие в изучении функции почек и печени. Необходимо определить функции щитовидной железы (обязательно определить уровень тиреотропного гормона), так как и гипер- и гипотиреоз могут быть первичными или предрасполагающими причинными факторами развития СН. Может быть полезным проведение анализа на гемохроматоз.

CN.qxd 04.06.2009 11:42 Page 35

Скрининг вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) обоснован и должен быть рассмотрен для всех пациентов, входящих в группу риска. Другие исследования на ВИЧ проводят по мере необходимости. Пробы на наличие коллагенозов или феохромоцитомы выполняют при подозрении данных заболеваний.

В обновленном руководстве единственная рекомендация, касающаяся обследования пациентов с СН, которая претерпела изменения, относится к определению уровня мозгового натрийуретического пептида (МНП) и N-терминального фрагмента предшественника МНП (NT-проМНП). Ранее указывалось, что определение уровня только МНП может быть полезным в оценке пациентов на начальных этапах лечения, а также при наличии сомнений в постановке диагноза СН. В настоящих рекомендациях указано, что NT-проМНП также имеет диагностическую ценность и что оба пептида могут использоваться для стратификации риска.

Известно, что повышение уровней МНП и NT-проМНП связано со снижением ФВ и гипертрофией ЛЖ, увеличенным давлением наполнения ЛЖ, ОИМ, ишемией миокарда. Однако данный процесс может наблюдаться и при тромбоэмболии легочной артерии, хронических обструктивных заболеваниях легких.

На уровни этих пептидов может также влиять возраст, пол, вес и функция почек. Так, повышение уровней МНП и NT-проМНП может отмечаться у женщин и у людей пожилого возраста. Поэтому при проведении дифференциального диагноза уровни пептидов должны учитываться в комплексе с клинической картиной и результатами дополнительных методов исследований. Изолированное повышение уровней МНП и NT-проМНП не может служить критерием для постановки диагноза СН.

Контроль лечения

При лечении пациентов с СН необходимо определять уровень электролитов сыворотки крови. Наибольшее значение имеет определение уровня калия, так как гипокалиемия часто развивается на фоне приема диуретиков, может потенцировать аритмии и усиливать действие сердечных гликозидов, тогда как гиперкалиемия может возникать при приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензинпревращающего фермента (БРА) и антагонистов альдостерона. Гипонатриемия и анемия могут свидетельствовать о прогрессировании СН.

Определение функции почек необходимо для коррекции доз диуретиков, иАПФ, гликозидов и т. д. Уровни МНП и NT-проМНП не могут быть эффективными критериями для регулирования лечебных мероприятий, так как часто, несмотря на эффективную терапию, их уровни остаются повышенными. И наоборот, у некоторых пациентов при нормальных уровнях этих пептидов отмечается прогрессирование заболевания. Возможно, в ближайшем будущем результаты проводимых исследований смогут более точно определить значимость уровней МНП и NT-проМНП для контроля лечебных мероприятий.

Проведение рентгенологического исследования органов грудной клетки не рекомендуется для контроля лечения СН. Несмотря на то что традиционно считается, что кардиоторакальное соотношение на рентгенограмме показывает дилатацию сердца, характерную для СН, расширение кардиального силуэта характерно именно для дилатации правых отделов сердца, так как ПЖ формирует границы сердца при этом исследовании. Также рентгенография является малочувствительным методом для определения скопления жидкости в результате СН.

Повторное измерение ФВ может быть одним из наиболее чувствительных методов для контроля лечения. Оптимальным периодом проведения считается 4-6-й месяц от начала терапевтических мероприятий.

Роль гемодинамических показателей, полученных с помощью инвазивных и неинвазивных методик, не доказана, так как в большинстве исследований изучалось влияние различных лечебных стратегий в первую очередь на уменьшение симптоматики и показатели выживаемости при СН.

Прогноз развития СН

И врачи, и пациенты хотят знать точные критерии для определения прогноза развития заболевания. Однако определение индивидуального прогноза для отдельно взятого пациента сегодня является мало осуществимым. Большинство критериев основано на анализе групп пациентов, но необходимо помнить, что присутствие таких неблагоприятных факторов, как снижение ФВ ЛЖ, высокий класс по NYHA, выраженная гипонатриемия, снижение показателя пикового поглощения кислорода, гематокрита, расширение комплекса QRS, длительная гипотензия, тахикардия покоя, почечная недостаточность, нечувствительность к терапии, рефрактерные отеки, может значительно ухудшить прогноз. Повышение уровней нейрогормональных факторов также связано с высокой смертностью, однако их рутинное определение в клинической практике в рекомендациях не одобряется. Хотя повышенный уровень МНП (NT-проМНП) указывает на высокую вероятность развития СН после ОИМ, высокий риск смертности и повторной госпитализации у пациентов после выписки из стационара, использование данных показателей на практике не является обоснованным и требует дополнительного изучения.

ЭКГ может быть полезно для определения вероятности прогрессирования СН у амбулаторных больных и необходимости проведения имплантации кардиовертера.

Терапия СН

Рекомендации по лечению СН класса I для пациентов с проявлениями болезни стадии А или В также подходят пациентам с текущими или предшествующими симптомами СН. Кроме того, умеренное потребление пищевой соли наряду с ежедневным измерением веса рекомендуется для эффективного назначения более низких доз диуретических средств. Иммунизация противогриппозной и противопневмококковой вакциной может уменьшить риск возникновения инфекционных заболеваний дыхательных путей. Пациенты с СН не должны заниматься тяжелым физическим трудом, однако адекватная спортивная и физическая активность должны поощряться (кроме

CN.qxd 04.06.2009 11:42 Page 36

Таблица 1. Рекомендации по лечению пациентов со сниженной ФВ ЛЖ

Рекомендации	Класс и уровень доказательности	Комментарии
Рекомендации класса I для пациентов с проявлениями СН стадии А и В подходят для пациентов с проявлениями СН стадии С	I, A	Не изменялась
Диуретики и ограничение потребления соли рекомендованы всем пациентам, имеющим или имевшим симптомы СН, или лицам со сниженной ФВ ЛЖ и симптомами накопления жидкости	I, C	Не изменялась
ИАПФ рекомендованы всем пациентам, имеющим или имевшим симптомы СН, или лицам со сниженной ФВ ЛЖ, если нет противопоказаний	I, A	Не изменялась
Бета-блокаторы (бисопролол или карведилол, или метопролола сукцинат с медленным высвобождением) рекомендованы всем пациентам со стабильным течением заболевания для снижения смертности, имеющим или имевшим симптомы СН, или лицам со сниженной ФВ ЛЖ, если нет противопоказаний	I, A	Не изменялась
БРА II рекомендованы пациентам, имеющим или имевшим симптомы СН, или лицам со сниженной ФВ ЛЖ, которые не переносят иАПФ	I, A	Не изменялась
Препараты, оказывающие неблагоприятный эффект на пациентов, имеющих или имевших симптомы СН, или на лиц со сниженной ФВ ЛЖ, не должны назначаться или отменяются	I, B	Не изменялась
Физические упражнения в качестве дополнительных мероприятий полезны для улучшения клинического состояния амбулаторных пациентов, имеющих или имевших симптомы СН, или для лиц со сниженной ФВ ЛЖ	I, B	Не изменялась
Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор рекомендован для вторичной профилактики с целью повышения показателя выживаемости больных, имеющих или имевших симптомы СН, или лиц со сниженной ФВ ЛЖ, если в истории болезни указывается остановка сердца, фибрилляция желудочков или гемодинамически нестабильная желудочковая тахикардия	I, A	Не изменялась
Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор рекомендуется для первичной профилактики внезапной кардиальной смерти и для снижения показателя смертности больных с неишемической дилатационной кардиомиопатией или ИБС после ОИМ как минимум за 40 дней от его начала, ФВ ЛЖ ≤ 35%, функциональном классе (ФК) II-III по NYHA, а также лицам, которые получают длительную оптимальную терапию, имеют благоприятный прогноз выживаемости и хорошее функциональное состояние на протяжении одного года и более	I, A	Приведена в соответствии с рекомендациями ACC/AHA/HRS по ведению аритмий
Кардиальную ресинхронизирующую терапию с/без имплантации кардиовертера-дефибриллятора при отсутствии противопоказаний должны получать пациенты с ФВ ЛЖ ≤ 35%, синусовым ритмом и ФК III по NYHA или IV амбулаторные больные, у которых, несмотря на рекомендуемую оптимальную терапию, присутствует кардиальная диссинхрония (продолжительность QRS – ≥ 0,12 с)	I, A	Стала более расширенной (добавлено с/без имплантации кардиовертера-дефибриллятора)
Антагонисты альдостерона в качестве дополнительной терапии рекомендуется пациентам с умеренными или тяжелыми симптомами СН, сниженной ФВ ЛЖ, лицам, у которых сохранены функция почек и концентрация калия (креатинин в пределах ≤ 2,5 мг/дл у мужчин или ≤ 2,0 мг/дл у женщин и калий – < 5,0 мЭкв/л). Если у пациента невозможно осуществлять контроль данных показателей, риск назначения препаратов данной группы может превышать пользу	I, B	Не изменялась
Комбинация гидралазина и нитратов могут улучшить результаты лечения афроамериканцев с умеренными и тяжелыми симптомами, несмотря на терапию иАПФ, β-блокаторами и диуретиками	I, B	Новая
Для пациентов с фибрилляцией предсердий и СН обосновано применение лечебной стратегии, направленной на поддержание синусового ритма или контроль желудочкового ритма	IIa, A	Новая
Тестирование с максимальной физической нагрузкой с/без определения газового состава выдыхаемой смеси обосновано для планирования адекватной программы физических нагрузок для пациентов с СН	IIa, C	Модифицирована (изменен класс с I на IIa)
БРА II могут быть рекомендованы как альтернатива иАПФ в качестве препаратов первой линии для уменьшения проявлений СН у пациентов, уже принимающих БРА по другим показаниям	IIa, A	Не изменялась
Сердечные гликозиды рекомендованы всем пациентам, имеющим или имевшим симптомы СН, или лицам со сниженной ФВ ЛЖ для уменьшения частоты госпитализаций	IIa, B	Не изменялась
Использование комбинации гидралазина и нитратов в качестве дополнительной терапии обосновано у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ и постоянными симптомами СН, а также у лиц, принимающих иАПФ и β-блокаторы при симптоматической СН	IIa, B	Не изменялась
Кардиальную ресинхронизирующую терапию с/без имплантации кардиовертера-дефибриллятора обосновано проводить у пациентов с ФВ ЛЖ ≤ 35%, фибрилляцией предсердий и ФК III NYHA или IV у амбулаторных больных, у которых, несмотря на рекомендуемую оптимальную терапию, присутствует кардиальная диссинхрония (продолжительность QRS – ≥ 0,12 с)	IIa, B	Новая
Кардиальную ресинхронизирующую терапию обосновано проводить у пациентов с ФВ ЛЖ ≤ 35%, ФК III NYHA или IV у амбулаторных больных, у которых проводится оптимальная терапия и часто – стимуляция желудочков	IIa, C	Новая
Использование комбинации гидралазина и нитратов рекомендовано пациентам, имеющим или имевшим симптомы СН, или лицам со сниженной ФВ ЛЖ, которые не переносят иАПФ или БРА или у которых присутствует гипотензия или недостаточность функции почек	IIb, C	Не изменялась
БРА могут назначаться в качестве дополнительной терапии пациентам с постоянными симптомами СН и сниженной ФВ ЛЖ, а также лицам, которым уже проводится обычная терапия	IIb, B	Не изменялась
Постоянное использование комбинации иАПФ, БРА и антагонистов альдостерона не рекомендуется у пациентов, имеющих или имевших симптомы СН, или у лиц со сниженной ФВ ЛЖ	III, C	Не изменялась
Блокаторы кальциевых каналов не рекомендуются для постоянной терапии пациентов, имеющих или имевших симптомы СН, или лиц со сниженной ФВ ЛЖ	III, A	Не изменялась
Длительное инфузионное использование лекарственных средств, увеличивающих инотропную функцию сердца, может нанести вред, поэтому оно не рекомендуется пациентам, имеющим или имевшим симптомы СН, или лицам со сниженной ФВ ЛЖ, кроме случаев когда она используется в качестве паллиативной процедуры для пациентов на терминальной стадии заболевания и у которых невозможно достигнуть стабилизации процесса стандартным лечением	III, C	Не изменялась
Данных об использовании пищевых добавок для лечения СН у пациентов, имеющих или имевших симптомы СН, или у лиц со сниженной ФВ ЛЖ нет	III, C	Не изменялась
Гормональная терапия, за исключением случаев заместительного использования, не рекомендуются. Она может быть вредной для пациентов, имеющих или имевших симптомы СН, или для лиц со сниженной ФВ ЛЖ	III, C	Не изменялась

Примечание: рекомендации по ведению пациентов с проявлениями СН на стадии D практически не претерпели изменений, однако в руководстве появился новый раздел, посвященный ведению госпитализированных пациентов с СН.

CN.qxd 04.06.2009 11:42 Page 37

Таблица 2. Рекомендации по ведению госпитализированных пациентов

Рекомендации	Класс и уровень доказательности	Комментарии
Диагноз СН основывается прежде всего на признаках и симптомах, полученных из анамнеза и осмотра. Практические врачи должны определить следующее: адекватность системной перфузии; объем свободной жидкости; вклад предрасполагающих факторов и/или сопутствующих патологий; впервые возникшая СН или обострение хронического течения; связь нарушений с ФВ. Рентгенограммы органов грудной клетки, ЭКГ и ЭхоКГ – ключевые исследования	I, C	Новая
При оценке СН должны быть определены уровни МНП и NT-проМНП у пациентов со значительной одышкой. Заключительный диагноз требует интерпретации результатов этих исследований в комплексе с другими доступными клиническими данными. Диагноз не может основываться только на результатах измерения уровней МНП и NT-проМНП	I, A	Новая
Если причиной СН является острый коронарный синдром, он должен быть быстро диагностирован с помощью ЭКГ и уровня кардиального тропонина с последующими лечебными мероприятиями	I, C	Новая
Необходимо установить причину прогрессирования или обострения СН для проведения адекватной терапии: острый коронарный синдром/ишемия миокарда; тяжелая АГ; предсердные и желудочковые аритмии; инфекционные заболевания; эмболия легочной артерии; почечная недостаточность; несоблюдение медицинских или диетических рекомендаций	I, C	Новая
Кислород назначается для уменьшения симптомов, связанных с гипоксемией	I, C	Новая
Системная реперфузия должна проводиться у всех пациентов независимо от вида СН (впервые возникшая или с хроническим течением) и при симптомах острой декомпенсации и гипоперфузии, если причиной этого состояния служит резкое уменьшение диуреза	I, C	Новая
Пациенты с СН и признаками значительной перегрузки жидкостью должны лечиться внутривенными петлевыми диуретиками. Терапия должна начаться в отделении реанимации или в стационаре безотлагательно, поскольку раннее вмешательство может быть связано с лучшими результатами. Если пациенты уже получают петлевые диуретики, начальная внутривенная доза должна равняться или превышать их постоянную пероральную суточную дозу. Необходимо постоянно и последовательно проводить контроль диуреза и отеков. Дозу диуретиков следует корректировать в соответствии с уменьшением симптомов (свободная жидкость и отеки)	I, B I, C	Новая
Эффект проводимой терапии должен оцениваться на основании контроля количества введенной и выведенной жидкости; необходимо определять показатели жизненно важных функций, массу тела в одно и то же время ежедневно, клинические симптомы (лежа на спине и стоя) и симптомы нарушения системного кровотока и отечности. Необходимо ежедневно определять уровни электролитов в крови, азота мочевины и концентрацию креатинина при использовании диуретиков и коррекции дозировок лекарственных препаратов, используемых для лечения СН	I, C	Новая
Для уменьшения проявлений накопления жидкости при неадекватном диурезе необходимо усилить диуретический синдром под контролем клинических исследований с использованием: более высоких доз петлевых диуретиков; с дополнительным назначением второго мочегонного средства (метолазон, спиронолактон или внутривенно хлоротиазид); с непрерывной инфузией петлевых диуретиков	I, C	Новая
Внутривенные инотропные или вазопрессорные препараты должны применяться у больных с гипотензией, связанной с недостаточной перфузией и явными признаками повышенного кардиального давления наполнения (например, увеличенное давление на яремных венах; повышенное давление на легочной артерии), для поддержания системного кровоснабжения и работы ключевых органов, пока решается вопрос о проведении более радикального лечения	I, C	Новая
Инвазивный контроль гемодинамики осуществляется для проведения терапии пациентам с респираторным дистресс-синдромом или с клиническими признаками сниженной перфузии, если невозможно оценить кардиальное давление наполнения с помощью других методик	I, C	Новая
Лекарственная терапия должна быть выверена у всех пациентов, поступающих и выписывающихся из стационара	I, C	Новая
Пациентов со сниженной ФВ и симптомами СН необходимо госпитализировать для назначения адекватного лечения с использованием пероральных иАПФ, БРА и β-блокаторов и дальнейшего их использования при условии стабильных показателей гемодинамики и отсутствия противопоказаний	I, C	Новая
У пациентов, госпитализированных с СН и со сниженной ФВ и не получавших пероральные препараты первой линии (особенно иАПФ, БРА, β-блокаторы), необходимо начинать лечение с их использованием в условиях стационара	I, B	Новая
Терапию β-блокаторами рекомендуется начинать после оптимизации волемического статуса и прекращения внутривенного введения диуретиков, сосудорасширяющих и инотропных средств. Терапия β-блокаторами должна начинаться с низких доз и только при стабильном состоянии пациентов. С особой осторожностью β-блокаторы должны назначаться пациентам, получавшим инотропные препараты	I, B	Новая

CN.qxd 04.06.2009 11:42 Page 38

Таблица 2. Рекомендации по ведению госпитализированных пациентов (продолжение)

Рекомендации	Класс и уровень доказательности	Комментарии
Все пациенты, госпитализированные с СН (как с сохраненной ФВ, так и со сниженной) должны быть очень осторожно (с учетом электролитного состава крови) переведены с внутривенной диуретической терапии на пероральную. Необходимо провести ортостатические пробы и исключить нарушения со стороны функции почек и симптомы прогрессирования СН	I, C	Новая
Всем пациентам при выписке должны даваться письменные инструкции по дальнейшему наблюдению и лечению с акцентом на рекомендации по диете, на прием лекарственных препаратов (необходимо акцентировать внимание на приверженности к лечению, на постоянном приеме препаратов, на соответствующих дозировках иАПФ, БРА, β-блокаторов), на необходимость физической активности, ежедневного контроля веса и на мероприятия при возникновении осложнений или при прогрессировании заболевания	I, C	Новая
Должны использоваться системы, помогающие пациентам адаптироваться к амбулаторному лечению и контролю своего состояния после выписки из стационара	I, B	Новая
У пациентов с СН и острой ишемией миокарда в результате ИБС при симптомах неадекватного кровоснабжения рекомендуется срочное проведение катетеризации и реваскуляризации, так как это значительно улучшает показатели выживаемости	IIa, C	Новая
У больных с симптомами выраженной перегрузки объемом в отсутствие системной гипотензии могут быть полезны сосудорасширяющие средства, такие как внутривенный нитроглицерин, нитропруссид, несиритид в качестве добавочной терапии к диуретикам (и/или у пациентов, не отвечающих на их применение)	IIa, C	Новая
Инвазивный контроль гемодинамики может быть полезным у тщательно отобранных пациентов с острой СН, у которых, несмотря на использование стандартных методов лечения, есть постоянные симптомы, а также если: волемический статус, перфузия или системное или легочное сосудистое сопротивление остаются сомнительными; систолическое давление остается низким или связано с симптомами, несмотря на начальную терапию; наблюдается ухудшение почечной функции, несмотря на проводимую терапию; требуется парентеральное введение вазоактивных средств; пациент нуждается в трансплантации или использовании специальных инвазивных устройств	IIa, C	Новая
Назначение ультрафильтрации обоснованно для пациентов с рефрактерными отеками, и для лиц, не отвечающих на терапию	IIa, B	Новая
Применение внутривенных инотропных препаратов, таких как допамин, добутамин или милринон, обоснованно для поддержания системной перфузии и кровоснабжения жизненно важных органов у пациентов с тяжелой систолической дисфункцией, сниженным давлением и функциональным состоянием сердца, с отеками или без	IIb, C	Новая
Использование инотропных парентеральных лекарственных средств у нормотензивных пациентов с острой декомпенсацией СН без снижения перфузии органов не рекомендуется	III, B	Новая
Рутинное использование инвазивного гемодинамического контроля у нормотензивных пациентов с острой декомпенсированной СН, отеками и у лиц, находящихся на мочегонных и сосудорасширяющих средствах, не рекомендуется	III, B	Новая

периодов обострения признаков и симптомов СН или при миокардите). Это связано с тем, что ограничение физической активности вызывает ухудшение физического состояния, клинической картины и способствует снижению переносимости нагрузки у пациентов с СН.

Классы лекарственных средств, которые не рекомендуются для пациентов с СН:

1. Антиаритмические препараты могут вызывать кардиодепрессивные и проаритмические эффекты. Только амиодарон и дофетилид не показали негативного влияния на выживаемость пациентов с СН.

2. Блокаторы кальциевых каналов, кроме вазоселективных, могут приводить к прогрессированию СН. Их прием связан с повышением риска развития сердечно-сосудистых событий у таких пациентов.

3. Нестероидные противовоспалительные препараты могут вызвать задержку натрия и периферическую вазоконстрикцию, тем самым уменьшая эффективность и усиливая побочные эффекты диуретиков и иАПФ.

Амиодарон относится к классу III антиаритмических средств, но отличается от других препаратов этой группы тем, что снижает влияние симпатической нервной системы на сердце. В исследованиях с использованием амиодарона препарат не оказывал негативного влияния на выживаемость больных со сниженной ФВ и СН. Также амиодарон может увеличивать ФВ ЛЖ и уменьшать прогрессирование СН. И хотя этот препарат нельзя рассматривать как средство, применяемое для рутинного лечения пациентов с СН (с/без частых приступов деполяризации желудочков или пароксизмальной асимптомной желудочковой тахикардии), он является наиболее безопасным и эффективным препаратом выбора при антиаритмической терапии для профилактики рецидивов фибрилляции предсердий или симптомных желудочковых аритмий.

Ведение госпитализированных пациентов

В рекомендациях описывается три клинических профиля госпитализированного пациента с СН:

1. Пациент с перегрузкой объемом (легочные и/или общие отеки), что часто проявляется острым повышением уровня артериального давления.

2. Пациент с выраженными нарушениями сердечной функции, которые часто сопровождаются гипотензией, почечной недостаточностью и/или шоком.

3. Пациент с симптомами гиперволемии и шока.

В различных литературных источниках существует большое количество разнообразных описаний данных состояний (синдром острой СН, острая декомпенсированная СН, кардиогенный шок). Однако все они сходятся в одном – пациент нуждается в срочной госпитализации и в проведении лечебных мероприятий. Госпитализация пациентов с СН чаще всего связана с кардиоваскулярными событиями, симптомными тахиаритмиями, нефатальным острым коронарным синдромом, цереброваскулярной патологией, несоблюдением рекомендаций по лечению. Экстракардиальная патология также может приводить к госпитализации. К таким патологическим состояниям относятся

CN.qxd 04.06.2009 11:42 Page 39

анемия и воспаление легких. Прогрессированию СН могут способствовать такие патологические состояния, как ИБС, АГ, нарушения со стороны клапанов сердца, аритмии, анемии, СД, патология почек, тромбоэмболии. Однако необходимо отметить, что на практике зачастую не удается быстро определить причину обострения или прогрессирования заболевания. К госпитализации может приводить прием препаратов, негативно влияющих на инотропную функцию сердца (нифедипин, верапамил, дилтиазем, β-блокаторы), а также длительный прием нестероидных противовоспалительных средств, злоупотребление алкоголем.

Диагностические мероприятия при поступлении пациентов в стационар во многом сходны с теми, которые используются при первичном осмотре пациентов с СН, однако необходимо придерживаться следующих основных стратегий:

- оценка объема свободной жидкости;
- оценка гемодинамических показателей и циркуляции;
- определение роли причинных и предрасполагающих факторов в прогрессировании или обострении СН.

Лечебные мероприятия при прогрессировании или обострении СН

Пациентам, у которых определяется перегрузка объемом, должны назначаться петлевые диуретики внутривенно. Проведение терапии необходимо начинать как можно раньше в условиях реанимационного отделения. Дальнейшие назначения должны основываться на клинической картине и результатах лабораторных и инструментальных исследований.

Таким образом, ведение пациентов с СН должно быть полным, всеобъемлющим и поэтапным. Все мероприятия должны соответствовать принципам преемственности, особенно при переходе пациента со стационарного этапа на амбулаторное лечение.

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

•дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест•

Сравнительная эффективность антитромботических режимов при хронической сердечной недостаточности

На протяжении многих лет обсуждалась роль антитромботической терапии при хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с синусовым ритмом. В частности, при вторичном анализе исследования SOLVD было обнаружено, что при сочетании малых доз аспирина и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) возможно снижение эффективности последних.

В исследовании WATCH (Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure) была поставлена цель – определить оптимальный режим антитромботической терапии у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка и синусовым ритмом. Для этого было выдвинуто несколько гипотез. Первая – антикоагуляция варфарином эффективнее, чем антитромбоцитарная терапия аспирином в предотвращении основных сердечно-сосудистых событий. Вторая – терапия клопидогрелем, не связанным с ингибированием простагландинов антиагрегантом, эффективнее применения аспирина. При планировании исследования авторы сочли невозможным включение группы плацебо по клиническим и этическим соображениям.

Рандомизированное контролируемое испытание WATCH было проведено в 142 центрах США, Канады и Великобритании. С октября 1999 г. по июнь 2002 г. включались пациенты в возрасте ≥ 18 лет с симптомами ХСН (II-IV классов по NYHA) не менее трех месяцев, с ФВ левого желудочка ≤ 35% на фоне синусового ритма, которые получали терапию петлевым диуретиком и иАПФ не менее 60 суток. При непереносимости иАПФ рекомендовался прием блокаторов рецепторов ангиотензина II или комбинации гидралазина и пролонгированного нитрата. Также строго рекомендовалась терапия β-адреноблокатором. Основными критериями исключения были противопоказания к препаратам исследования или неизбежные процедуры, требующие их отмены, ХСН с устранимой причиной, серьезные сопутствующие заболевания, значительно ограничивающие продолжительность жизни или приверженность лечению.

Участников рандомизировали на двойной слепой прием аспирина (162 мг/сут), клопидогреля (75 мг/сут) или на открытый прием варфарина. Доза варфарина титровалась до достижения целевого международного нормализованного отношения (МНО) 2,5-3,0; приемлемым считался уровень МНО 2,0-3,5.

Первичной конечной точкой исследования была комбинация общей смертности, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и нефатального инсульта. Вторичными конечными точками служили отдельные компоненты первичной конечной точки и госпитализации по поводу ХСН. Первичной точкой безопасности были большие кровотечения, определенные как приводящие к смерти, недееспособности, потребовавшие хирургического вмешательства или сопровождавшиеся острым снижением гемоглобина ≥ 2 г/дл или трансфузией > 1 дозы эритроцитов или цельной крови.

Смертность от всех причин между группами также не различалась: для сравнения варфарина против аспирина ОР составило 0,98 (95% ДИ 0,85-1,13; p = 0,75). Различия в частоте фатальных и нефатальных инсультов еще оставались в пользу варфарина (оба p = 0,016), но при добавлении всех кровоизлияний в центральную нервную систему (15, 13 и 10 событий соответственно) межгрупповые различия исчезли.

Большие кровотечения чаще отмечались в группе варфарина, чем в группе клопидогреля (12 случаев; p = 0,007), но не чаще, чем в группе аспирина. Число малых геморрагий также было больше при терапии варфарином, чем при лечении клопидогрелем, но не достигло формальных различий с аспирином.

Несмотря на преждевременное прекращение исследования, его результаты не подтвердили обе первоначальные гипотезы о большей эффективности варфарина и клопидогреля в сравнении с аспирином в профилактике основных сердечно-сосудистых исходов в данной популяции больных.

www.circ.ahajournals.org

Krovotech.qxd 04.06.2009 11:42 Page 40

Показания к выполнению внутричерепных эндоваскулярных нейроинтервенционных процедур

Обзор научного отчета Американской ассоциации сердца (2009)

Внутричерепные эндоваскулярные вмешательства (ВЭВ) представляют собой минимально инвазивные методы лечения цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). В последние десятилетия отмечается существенный прогресс в этой области знаний, который еще больше ускорился по мере роста клинического применения подобных операций. Проводится все большее число исследований, которые показывают эффективность и безопасность эндоваскулярных методик лечения ЦВЗ.

Благодаря развитию компьютеризированных методов визуализации и цифровой субтракционной ангиографии с трехмерной реконструкцией, а также более простых способов доступа к церебральным сосудам (микрокатетеры с улучшенным дизайном), ВЭВ в настоящее время стали методикой *de rigueur**.

Технологии продолжают быстро развиваться. Цель настоящей публикации – представить обзор актуальной информации касательно эффективности и безопасности ВЭВ в лечении ЦВЗ и дать рекомендации в отношении их использования, основываясь на лучших из доступных доказательств. Здесь также характеризуются ожидаемые результаты и частота осложнений при ВЭВ, выполняемых опытными хирургами. Такая информация полезна для оценки необходимости, безопасности и эффективности нейрососудистых вмешательств для конкретных врачей и учреждений.

Исследователи, создавшие эти рекомендации, являются экспертами и имеют значительный опыт в лечении нейрососудистых заболеваний.

Обзор литературы выполнялся путем поиска в базе данных PubMed публикаций с 1966 по июль 2007 г. с целью:

• оценить исходы ВЭВ для определения показателей качества и факторы, влияющие на вероятность благоприятного исхода и частоту осложнений;

• выявить данные, которые можно использовать для обоснования необходимости выполнения ВЭВ.

Искомые термины были как нозологическими, так и процедуральными: аневризма, инсульт, артериовенозная мальформация, церебральный стеноз, спираль, стент, тромболизис, интервенция и эндоваскулярное лечение. Принимались во внимание только англоязычные публикации, в том числе переведенные.

Церебральные аневризмы

Несмотря на то что церебральные аневризмы встречаются относительно редко (заболеваемость в США составляет 6-16 на 100 тыс. населения [4, 7]; распространенность в популяции – 0,5-6% [8-10]), они имеют большое медицинское и социальное значение ввиду высокой смертности и инвалидизации, связанной с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием (САК). Три процента всех инсультов обусловлены разрывом мешотчатых аневризм и более 5% всех смертей от инсульта обусловлены САК. При этом 50% пациентов, перенесших САК, умирают в течение 30 дней после геморрагии [7, 11]. В 1960-х гг. McKissock et al. [12] показали, что эффективнее и безопаснее клиппировать аневризмы (краниотомия + микрохирургическое наложение клипсы), чем просто наблюдать за естественным течением заболевания, хотя это зависит от локализации образования. Несмотря на то что с тех пор изменились микрохирургические техники (применение операционного микроскопа), лишь небольшой процент пациентов, перенесших САК, выживает с незначительным неврологическим и когнитивным дефицитом [13].

В 1990 г. для лечения внутричерепных аневризм были предложены GDC (отсоединяемые микроспирали Guglielmi) [14, 15]. Вначале метод применялся как экспериментальный (Boston Scientific, Freemont, California), но в 1995 г. Федеральное управление по контролю над качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило использование этих приспособлений для лечения аневризм, которые не подходят для хирургического клиппирования. Таким образом, метод эндоваскулярной окклюзии внутричерепных аневризм распространен по всему миру. Сегодня существует большое количество спиралей разных производителей, которое продолжает расти. Недавно стали доступны биологически активные спирали второго поколения, но их эффективность остается не выясненной. Изучались также жидкие вещества для улучшения окклюзии аневризм (жидкая эмболизирующая система Onyx, Onyx HD-500, Micro Therapeutics Inc., Irvine, California) [16], но их применение ограничивалось несколькими центрами. Также были предложены вспомогательные методы с целью облегчить окклюзию аневризм с широкой шейкой – баллонное ремоделирование и стент-ассистирующая

* Выражение, означающее нечто «...обязательное к исполнению в соответствии с правилами этикета, существующими протоколами или манерами». Winokur J. (1995). Je Ne Sais What?: A Guide to de Rigueur Frenglish for Readers, Writers, and Speakers. Альтернативное значение – *de facto*.

Krovotech.qxd 04.06.2009 11:42 Page 41

техника окклюзии спиралями. В сентябре 2002 г. FDA одобрило стент Neuroform (Boston Scientific) – первый цереброваскулярный стент, полезный в лечении церебральных аневризм с широкой шейкой [17, 18]. Недавно во всем мире начали использовать более новые стенты второго поколения (Johnson and Johnson Cordis Neurovascular, Miami Lakes, Florida) для лечения аневризм, считавшихся ранее труднодоступными для ВЭВ, которые в случае неполной (неверной) установки захватываются системой доставки [19]. В настоящее время изучается облитерация гигантских аневризм при помощи Pipeline-стентов (Chestnut Medical, Menlo Park, California) [20] и других подобных устройств.

Разорвавшиеся церебральные аневризмы

Мультицентровое проспективное рандомизированное исследование ISAT является на сегодняшний день наиболее полным трайлом, в котором сравнивались безопасность и эффективность эндоваскулярной эмболизации разорвавшихся аневризм и их хирургическое клиппирование [21, 22]. Первичной целью исследования было определение того, приводит ли эндоваскулярная эмболизация спиралями к снижению смертности и уменьшению числа пациентов, зависимых от посторонней помощи (оценка по модифицированной шкале Rankin через год после проведения процедуры). В этом исследовании приняли участие 2 143 пациента с острым аневризматическим САК, которых лечили в 43 центрах, преимущественно в Европе, Австралии и Северной Америке. Тяжесть состояния большинства пациентов оценивалась как I-II по шкале WFNS, также больные имели небольшие аневризмы (92% – менее 11 мм). Первичным критерием включения в трайл было согласие нейрохирурга и эндоваскулярного хирурга в том, что данную аневризму можно лечить обоими методами (коилинг или клиппирование). Набор начали в 1994 г. Он был принудительно остановлен Управляющим комитетом в апреле 2003 г. по этическим причинам, когда Комитет по мониторингу информации определил, что достигнута первичная конечная точка.

В ISAT было показано, что эндоваскулярная окклюзия церебральных аневризм имела существенно лучшие исходы по сравнению с хирургическим клиппированием [21]. Через год наблюдалось существенное снижение относительного и абсолютного риска смерти и инвалидности на 22,6 и 6,9% соответственно. Оценка исходов проводилась таким образом, чтобы учитывать влияние последующих операций, которые могли быть необходимы, и выявлять раннее повторное кровотечение из аневризмы, существенно влияющее на функциональные исходы. Частота развития повторных кровотечений была низкой в обеих группах (2,4 и 1% соответственно), расценивалась как несущественная, однако частота развития эпилептических припадков была значительно ниже в эндоваскулярной группе [22]. Необходимость повторного лечения наблюдалась в обеих группах (17,4 и 3,8% соответственно). Совет Великобритании по медицинским исследованиям, который выделил грант для проведения ISAT, инициировал дополнительный сбор данных, которые включали анализ показателя затраты/эффективность эндоваскулярного коилинга в сравнении с клиппированием, качества жизни, отсроченных ангиографических данных и частоты развития повторных кровотечений.

Несмотря на всеобщий энтузиазм в отношении полученных в ходе ISAT данных, критика также имела место. Так, большинство пациентов (78%), которые потенциально могли бы принимать участие в ISAT, были исключены: 9% отказались, а 69% не расценивались как такие, которых можно было бы лечить любым методом. При этом лишь 31% пациентов подходил для эндоваскулярного лечения, что существенно меньше, чем во многих клинических практиках. В хирургической группе частота повторных кровотечений была выше по причине временных различий в выполнении вмешательства (операция выполнялась позже, чем ВЭВ). Опыт хирурга также имел значение, потому что нейрорадиологи были узкоспециализированными, а хирурги занимались общей нейрохирургией, а не конкретно нейрососудистой. Многие аневризмы в эндоваскулярной группе были закрыты не полностью по сравнению с хирургической группой (66 и 82% соответственно). Требуется время, чтобы понять роль и влияние такой неполной окклюзии.

Исследование CARAT было разработано с целью оценить риск повторного разрыва аневризм после эндоваскулярного коилинга или хирургического клиппирования [24]. В трайле приняли участие 1 010 пациентов, которые лечились в 9 центрах США в период 1996-1998 гг., их определяли по архивным данным (истории болезни). Максимальный период наблюдения составил 9,6 года (в среднем – 4,4) для клиппированных аневризм и 8,9 – для леченных эндоваскулярно (в среднем – 3,7). За время наблюдения умер 241 пациент. Среди выживших больных риск повторного разрыва составил 0,11% в эндоваскулярной группе и 0% – в хирургической [24].

Учитывая данные обоих исследований, эндоваскулярный коилинг имеет лучшие клинические и неврологические исходы. Идеальный вариант – пациентов следует вести в тех центрах, которые имеют возможности как хирургического, так и эндоваскулярного лечения.

Рекомендации

Эндоваскулярный коилинг может использоваться для лечения пациентов с разорвавшейся аневризмой мозговой артерии, которая рассматривается соответствующими специалистами как подходящая для любого из двух видов лечения – ВЭВ или хирургического (класс I, уровень доказательности B).

Неразорвавшиеся церебральные аневризмы

Естественное течение заболевания у пациентов с неразорвавшимися аневризмами и роль лечения менее понятны, поэтому тактика ведения таких пациентов остается предметом дискуссии. Неразорвавшиеся аневризмы диагностируют все чаще, что обусловлено совершенствованием и все большей доступностью нейровизуализации. В исследовании ISUIA изучалось естественное течение заболевания у пациентов с неразорвавшимися аневризмами и рисков, связанных с лечением [25]. С 1991 по 1998 г. в трайл были проспективно включены 4 060 пациентов, которых затем наблюдали в течение 5 лет; 1 692 пациента (2 686 аневризм) не получали лечение, у 1 917 – была произведена краниотомия и клиппирование, а 451 больного лечили эндоваскулярным способом.

Krovotech.qxd 04.06.2009 11:42 Page 42

За время наблюдения у 3% пациентов (51 человек), которых не лечили, случилось САК. При этом почти все геморрагии имели место в течение первых 5 лет от момента постановки диагноза, а размер большинства разорвавшихся аневризм составлял 7-9 мм. Пациенты с аневризмами сосудов передней циркуляции размером < 7 мм имели риск разрыва 0,1% в год. Таким образом, диапазон рисков оказался довольно широким и зависел от локализации и размеров аневризм. Например, риск разрыва аневризмы варьировал от 0 до 40% для сосудов передней циркуляции, и от 2,5 до 50% для сосудов задней циркуляции и задней соединительной артерии (речь идет об аневризмах одинаковых размеров).

Комбинированная хирургическая смертность и инвалидность через 1 год составляли 10,1% для пациентов с аневризмами, что прежде не рвались, и 12,6% для ранее рвавшихся аневризм. В эндоваскулярной группе этот показатель составил 7,1 и 9,8% соответственно. Смертность и неврологические исходы варьировали в зависимости от возраста, размеров аневризмы и ее локализации. Лица младше 50 лет с бессимптомными аневризмами имели наименьшие хирургическую смертность и степень инвалидности – от 5 до 6% к первому году. Между тем, больший возраст пациента не влиял на риск САК, но хирургические исходы у таких людей хуже [25]. Эндоваскулярное лечение лиц старше 50 лет оказалось безопаснее хирургического, но это статистически недостоверно. Еще один момент состоит в том, что эндоваскулярная когорта была относительно небольшой (451 пациент), что ограничивает возможности сравнения [25]. В целом, ISUIA не было рандомизированным и контролируемым исследованием, что снижает его достоверность.

Несмотря на вышесказанное, данные ISUIA на сегодняшний день представляют собой наиболее полную информацию о естественном течении заболевания у пациентов с неразорвавшимися аневризмами и о рисках их лечения.

В других исследованиях ретроспективно изучались группы пациентов с неразорвавшимися аневризмами церебральных артерий, сравнивались исходы хирургического и эндоваскулярного лечения. В одном из наибольших трайлов был выполнен обзор 2 535 случаев лечения неразорвавшихся аневризм, которые были произведены за год в 429 клиниках восемнадцати штатов [26]. При эндоваскулярном лечении наблюдалось меньшее количество неблагоприятных и летальных исходов, чем при хирургическом (6,6 против 13,2% и 0,9 против 2,5% соответственно), пациенты проводили меньше времени в клинике (4,5 и 7,4 дня) и затраты были меньше ($42 044 и $47 567). В результате авторы заключают, что эндоваскулярное лечение неразорвавшихся аневризм безопаснее, эффективнее и дешевле, чем нейрохирургическое [27]. Чтобы уточнить эти данные, необходимо провести крупное рандомизированное проспективное исследование.

В трайле TEAM изучались безопасность и эффективность эндоваскулярного лечения неразорвавшихся аневризм с целью предупреждения САК [28]. Авторы надеются набрать 2 002 пациента за трехлетний период и наблюдать за ними в течение 10 лет. По причине разногласий в нейрохирургическом обществе хирургическая группа выделяться не будет.

Рекомендации

1. Для того чтобы определить тактику ведения пациентов с неразорвавшимися аневризмами (наблюдение или лечение в виде краниотомии, клиппирования либо эндоваскулярного лечения) следует учитывать ряд факторов. Они включают размер аневризмы, САК из любого источника в анамнезе, возраст, семейный анамнез, наличие множественных аневризм и сопутствующую цереброваскулярную патологию, такую как артериовенозные мальформации [29, 30], фиброзно-мышечная дисплазия [31], расслоение [32, 33], церебральный артериит [34-39] и другие состояния, которые могут повышать риск развития геморрагии (класс IIb, уровень доказательности С).

2. Пациенты с неразорвавшимися церебральными аневризмами, которым планируется интервенция, должны быть в полной мере информированы о рисках, вероятных исходах и благоприятных моментах как хирургического лечения в виде клиппирования, так и эндоваскулярного коилинга (класс IIa, уровень доказательности В). В ряде случаев эндоваскулярное лечение по сравнению с хирургическим бывает более эффективным (класс II, уровень доказательности В). Кроме того, иногда резонно выполнять эндоваскулярную интервенцию, а не клиппирование (класс IIa, уровень доказательности В).

Эндоваскулярная церебральная реваскуляризация

Атеросклероз внутричерепных артерий является причиной 8-9% всех ишемических инсультов по данным популяционных и госпитальных исследований. Подсчитано, что в США ежегодно имеет место 40-60 тыс. инсультов, обусловленных атеросклеротическим стенозом внутричерепных артерий [40, 41]. Состояние развивается как составляющая патологического спектра системного, распространенного атеросклероза и встречается чаще у афро- и латиноамериканцев, азиатов. Кроме расы, факторы риска включают сахарный диабет, гиперхолестеринемию, курение и артериальную гипертензию [45, 47, 48].

Стеноз внутричерепных артерий обычно впервые выявляют у пациентов с острым ишемическим инсультом. Большинство данных о естественном течении этого состояния получены путем выполнения катетерной ангио- и доплерографии. Представления о естественном течении этого заболевания остаются размытыми: стеноз может прогрессировать, регрессировать или находиться в стабильном состоянии длительное время [42, 49-51]. В некоторых публикациях говорится о том, что стенозы, диагностированные в контексте имеющегося острого цереброваскулярного события или произведенной по каким-либо показаниям ангиографии (инвазивной или неинвазивной), могут регрессировать на фоне медикаментозной терапии. Современные методы визуализации не позволяют оценить дальнейшее поведение данной конкретной патологической находки и, более того, крайне трудно определить ее точную природу – атеросклероз или локальный тромбоз и т. п.

Krovotech.qxd 04.06.2009 11:42 Page 43

Антитромботическая терапия при стенозе внутричерепных артерий

В первом исследовании WASID был произведен ретроспективный анализ исходов у пациентов с тяжелым симптоматическим внутричерепным стенозом, которых лечили аспирином или варфарином [61]. В течение периода наблюдения, который составил в среднем 14,7 месяца, частота основных сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда или внезапная смерть) была 8,4 на 100 лет жизни пациента в группе варфарина. В группе аспирина соответствующий показатель составил 18,1 при среднем периоде наблюдения 19,3 месяца. Трайл WASID – ретроспективный, а лечение не было стандартизировано, потому не определялась оптимальная антитромботическая терапия симптоматического внутричерепного артериального стеноза.

Второе исследование WASID было двойным слепым проспективным рандомизированным и мультицентровым. Оно проводилось с 1998 по 2003 г. и основывалось на данных, полученных в ходе первого исследования WASID [63]. В нем сравнивалась терапия аспирином и варфарином в лечении пациентов со стенозом внутричерепной артерии. Пациенты, у которых имели место транзиторные ишемические атаки (ТИА) или малые инсульты, обусловленные ангиографически верифицированным стенозом более 50% крупных внутричерепных артерий, были случайно распределены на группу варфарина (международное нормализованное отношение 2-3) и группу аспирина (1 300 мг/день). Первичной конечной точкой считался ишемический инсульт, церебральная геморрагия или смерть от сосудистых причин, отличных от инсульта. Частота достижения первичных конечных точек была примерно одинаковой для обеих групп – 22,1 и 21,8% соответственно для аспирина и варфарина. Однако побочных эффектов отмечалось существенно больше при терапии варфарином (смерть – 9,7 против 4,3%; значимая геморрагия – 8,3 против 3,2%; инфаркт миокарда и внезапная смерть – 7,3 против 2,9%). Трайл был остановлен преждевременно по причине беспокойства о безопасности пациентов, получавших варфарин [63].

В ходе дополнительного анализа WASID была получена важная информация о риске развития инсульта после предшествующего ишемического события [64]. В мультивариабельной модели после учета поправки на возраст, пол и расу риск развития инсульта в зоне кровоснабжения суженной артерии был наиболее высоким:

- при стенозе > 70%;
- у пациентов, включенных ранее (≤ 17 дней) от момента события (ТИА либо малый инсульт) [64].

Авторы WASID сделали вывод о том, что эти данные указывают на то, что стеноз внутричерепных сосудов является фактором высокого риска, которая требует альтернативных способов лечения. Другие варианты включают агрессивное лечение факторов риска, новые схемы лечения антитромбоцитарными препаратами и внутричерепное стентирование или ангиопластику. Сегодня ни один из перечисленных методов не был проверен в контролируемом клиническом испытании у пациентов с внутричерепными стенозами [63].

Эндоваскулярное лечение стенозов внутричерепных артерий

Новые микрокатетеры позволили улучшить ряд нейрососудистых ВЭВ. Применение внутричерепной ангиопластики и стентирования для лечения пациентов с симптоматическим стенозом высокой степени или тяжелым бессимптомным атеросклеротическим стенозом являлось предметом многих докладов, а эффективность оценивалась в нескольких проспективных мультицентровых исследованиях [65-67]. Примечательно, что об успешном применении ангиопластики для лечения атеросклероза внутричерепных артерий сообщают все большее число центров, преимущественно крупных и академических, которые имеют значительный опыт проведения нейрососудистых интервенций [68]. Результаты впечатляют, но сегодня интервенция является технически требовательной во многих отношениях и несет некоторые риски.

Согласно данным недавнего метаанализа ретро- и проспективных наблюдений, частота развития инсультов, связанных с интервенцией, составила 7,9%, смерти – 3,4% и смерти и инсульта – 9,5% [69].

В проспективном мультицентровом нерандомизированном исследовании SSYLVIA оценивали эффективность лечения стентами Neurolink стенозов внечерепных отделов позвоночных артерий или внутричерепных церебральных артерий. Несмотря на то что успешная установка стентов имела место в 95% случаев, через 6 месяцев в 32,4 и 42,9% случаев (для внутри- и внечерепных сосудов соответственно) имел место рестеноз. Смертность в течение месяца составила 6,6%, а начиная с 30-го дня после стентирования и до года – 7,3%. Риски такого лечения поднимают вопрос о том, меняет ли стентирование естественное течение заболевания, улучшает ли долгосрочные исходы у таких пациентов. Трайл SSYLVIA не дает ответы на эти вопросы.

В 2005 г. Henkes et al. [66], а затем дополнительно и FDA [67] сообщили об испытаниях техники Wingspan. Этот метод представляет собой новую концепцию церебральной реваскуляризации путем применения баллонной ангиопластики, после чего устанавливается саморасширяющийся нитиноловый микростент по ходу зоны, пораженной атеросклерозом. Лечение производилось 45 пациентам из 12 европейских центров, которые имели симптоматический внутричерепной атеросклероз более 50%. Среди этих случаев 95% имели в анамнезе инсульт, а 29% – ТИА. С технической точки зрения проведение ангиопластики и успешная установка стента были достигнуты у 44 (98%) пациентов. В целом, частота развития инсультов к 30-му дню составила 4,5% (2 пациента из 44), к шести месяцам смерть или инсульт имели место у 7,1% (3 пациента из 42), причем если учитывать инсульты от каких-либо причин – то 9,5% (4 пациента из 42) [67]. FDA разрешило к применению стент-систему Wingspan, позже она была одобрена и в Европе.

В 2007 г. консорциум четырех крупных центров опубликовал данные о когорте из 78 пациентов, имевших 82 симптоматических стеноза с сужением ≥ 50%, которых лечили с применением системы Wingspan. Технический успех имел место в 98,8%, а частота развития ипсилатерального инсульта или смерти к 30 дням составила 4,5% [81].

Krovotech.qxd 04.06.2009 11:42 Page 44

В ходе краткосрочного наблюдения в 10,2% случаев имел место рестеноз стентированной артерии [78].

Роль стент-ассистируемой ангиопластики в лечении атеросклероза внутричерепных артерий остается не изученной и требует оценки.

Рекомендации

1. Пациентам со стенозом внутричерепных артерий следует рекомендовать изменение образа жизни и лечение факторов риска статинами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и антитромботическими препаратами в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца/Американской ассоциации инсульта (AHA/ASA) по вторичной профилактике инсульта [85] (класс I, уровень доказательности A).

2. Эндоваскулярная реваскуляризация путем внутрисосудистой баллонной ангиопластики и/или стентирования может рассматриваться как метод лечения пациентов с симптоматическим тяжелым стенозом внутричерепных артерий (сужение > 70%), несмотря на фармакологическое и другое лечение (класс IIb, уровень доказательности C).

Острый ишемический инсульт

Инсульт является третей основной причиной смерти в США, Европе, Канаде, Китае, Корее и Японии. Ежегодно в США регистрируется 750 тыс. инсультов, которые служат причиной 200 тыс. летальных исходов и обходятся государству в 57 млрд долларов [40]. Инсульт – основная причина инвалидности взрослых. На сегодняшний день для лечения ишемического инсульта FDA одобрило лишь один препарат – рекомбинантный активатор тканевого плазминогена (rtPA), который представляет собой тромболитик и вводится внутривенно. Среди большого количества проведенных в течение последних десяти лет исследований лишь только два (трайлы NINDS rtPA Stroke Trial part I, II) оказались успешными, в результате чего FDA одобрило применение rtPA у определенной категории пациентов в течение трех часов после начала инсульта [86]. Такой подход признан во всем мире как стандарт лечения.

Недавние исследования указывают на то, что интраартериальный тромболизис (ИАТ) применяется реже внутривенного (ВВТ). Согласно данным Национального регистра США, в период с 1999 по 2001 г. было госпитализировано 1 796 513 пациентов с ишемическим инсультом [87]. Лишь 0,07% (1 314) получили лечение в виде ИАТ и 0,6% (11 283) – ВВТ. Согласно альтернативным данным [88], ИАТ и ВВТ применялся в 0,3 и 1,4% случаев у 1 590 больных соответственно.

Обычно ИАТ применяют у тех пациентов, которым не произвели ВВТ в течение первых трех часов после начала инсульта (упущено терапевтическое окно). Некоторые инсультные центры применяют ИАТ как первичную интервенцию или как вспомогательную после системного тромболизиса. Внутриартериальный доступ примечателен тем, что он позволяет обеспечить высокую концентрацию тромболитика в месте локализации тромба и может сочетаться с механическими воздействиями (например, тромбэкстракция) [89]. При окклюзии церебральной артерии крупным тромбом эффективной бывает механическая реваскуляризация.

Степень реканализации зависит от конкретной церебральной артерии и локализации окклюзии. Так, например, терапия rtPA привела к полной реканализации у 50 (44%) пациентов из 113 с окклюзией средней мозговой артерии; у 49 (30%) из 163 с окклюзией проксимальной части внутренней сонной; у 6 (27%) из 22 с одновременной окклюзией внутренней сонной и средней мозговой артерий и у 3 (30%) из 10 с окклюзией базилярной артерии, что оценивалось по утвержденным доплерографическим критериям TIBI [90]. В клиническом отношении реканализация означает лучший общий исход заболевания.

Значение ИАТ в лечении ишемического инсульта остается спорным, потому что недостаточно данных крупных рандомизированных проспективных исследований, а большинство имеющейся информации получено из описаний клинических случаев [91]. Даже при окклюзии базилярной артерии, при которой имеется крайне высокий риск летального исхода или тяжелой инвалидизации, роль ИАТ остается спорной [92-95]. Этот метод тестировали лишь в нескольких контролируемых исследованиях, например в PROACT-I и PROACT-II [89, 96]. В качестве тромболитика применялась проурокиназа, которую вводили с низкомолекулярным гепарином при тромбозах, верифицированных ангиографически. Как и в исследовании NINDS, применение тромболитика приводило к повышению частоты развития симптоматических церебральных геморрагий. Тем не менее, лечение оказалось эффективным (оценка по модифицированной шкале Rankin), а смертность не была выше – 24% для комбинации «проурокиназа + гепарин» и 27% при использовании только гепарина. Несмотря на впечатляющие результаты, метод не получил одобрения FDA.

В трайле J-MUSIC [98] типа случай-контроль были проанализированы исходы 91 пациента, которым выполняли ИАТ урокиназой в течение 4,5 часа после начала инсульта и сравнивали эту группу с 182 пациентами, которым не выполняли ИАТ. При выписке в первой группе оценка по модифицированной шкале Rankin была существенно ниже, чем во второй (2,8 против 3,3 соответственно). В другом небольшом исследовании [99] 16 пациентов с окклюзией артерий задней циркуляции, наступившей в течение 24 часов, были случайно распределены на две группы: пациентам первой выполняли тромболизис урокиназой, а второй – проводили консервативную терапию. Несмотря на некоторый дисбаланс среди пациентов указанных групп, хорошие исходы имели место у 4 из 8 пациентов первой группы и у 1 из 8 – второй.

Частота реканализации составляет 70% при ИАТ и лишь 34% при внутривенном тромболизисе [89]. Эта разница была наиболее явной у пациентов с окклюзией внутренней сонной артерии, carotid terminus, проксимальной части средней мозговой артерии. Несмотря на существующие данные неконтролируемых исследований о том, что ИАТ чаще приводит к реканализации по сравнению с ВВТ [100], его благоприятный эффект может нивелироваться задержками лечения, обусловленными эндоваскулярным подходом (требуется больше времени от начала инсульта для проведения лечения, чем при ВВТ). Согласно рекомендациям AHA/ASA,

Krovotech.qxd 04.06.2009 11:42 Page 45

ИАТ может быть одним из методов лечения пациентов, длительность симптомов у которых составляет менее шести часов и которым не показан ВВТ по каким-либо причинам [101]. С недавних пор особое внимание начали обращать на информацию, полученную при ангиографии, а именно: четкое определение места окклюзии и коллатерального кровотока в зоне ишемии. Согласно новым данным, эта информация может инкорпорироваться в схемы, которые помогут стратифицировать пациентов по ожидаемой частоте реканализации и предполагать краткосрочные исходы после выполнения ИАТ [100, 102]. Например, при проксимальной окклюзии внутричерепной части внутренней сонной артерии и ствола средней мозговой артерии частота реканализации при ВВТ составляет всего 8% и 26% соответственно [103, 104]. В нескольких трайлах последних лет изучали роль вспомогательных эндоваскулярных методов, применяемых наряду с тромболизисом, для лечения острого инсульта. Например, в исследовании IMS-1 изучалась комбинация ИАТ и ВВТ в тех ситуациях, когда ВВТ не приводил к ранней реканализации. Исходы сравнивались с данными о результатах терапии плацебо и ВВТ, полученных в ходе NINDS rtPA Stroke Trial [106]. В IMS-2 55 пациентам была произведена эндоваскулярная интервенция после ВВТ (при этом в 36 случаях применялся сонографический катетер). В настоящее время проводится трайл IMS-3, в котором изучается комбинация ВВТ и ИАТ с внутриартериальными устройствами, такими как катетеры для микроинфузии и устройства для тромбэктомии [108]. В настоящее время ведутся и другие исследования, которые призваны оценить эффективность ряда препаратов и устройств в лечении острого ишемического инсульта. Применение перфузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии позволяет еще больше улучшить клинические исходы, оценить ответ на тромболизис и определиться с необходимостью выполнения ИАТ.

Рекомендации

Показания к проведению ИАТ:

1. ИАТ показан для лечения определенной группы пациентов, у которых симптомы инсульта появились менее шести часов назад и они обусловлены окклюзией средней мозговой артерии (класс I, уровень доказательности B).
2. ИАТ показан пациентам, если противопоказано проведение ВВТ (класс IIa, уровень доказательности C).
3. Возможность проведения ИАТ не должна удерживать врача от внутривенного введения rtPA при наличии соответствующих показаний (класс I, уровень доказательности A).
4. Для получения лечения пациент должен находиться в крупном инсультном центре с опытными врачами, в котором в неотложном порядке можно произвести церебральную ангиографию (класс I, уровень доказательности C).

Механическая тромбэкстракция

В течение последней декады применялись различные устройства для механической тромбэкстракции (МТЭ) при остром ишемическом инсульте [110, 111]. Примером исследования, в котором изучалось такое устройство, служит MERCI. Выяснилось, что общая эффективность и безопасность метода оказалась аналогичной ИАТ проурокиназой (по данным трайла PROACT II) [89]. Например, частота реканализации средней мозговой артерии в MERCI составила 45% (на 21% меньше, чем при ИАТ), ввиду чего дополнительно применялся тромболизис. Тем не менее, FDA одобрило устройство «Merci».

В исследовании Multi-MERCI приняли участие 177 пациентов с острым ишемическим инсультом, начавшимся менее восьми часов назад [113]. Отбирались лица, у которых ВВТ был неэффективен, или, несмотря на возможность проведения ВВТ, можно было выполнить эндоваскулярную интервенцию. Устройство для МТЭ было успешно использовано в 164 случаях, а частота реканализации достигла 55%. Процент удалось увеличить до 68% при комбинации МТЭ и ИАТ. Клинически значимое кровоизлияние имело место в 9,8% случаев, а осложнения, связанные с интервенцией, было в 5,5% случаев. Хорошие исходы через 90 дней (≤ 2 по модифицированной шкале Rankin) были у 36% пациентов. Смертность к этому же сроку составила 34%, что, видимо, обусловлено тяжестью инсульта в этой когорте (средний балл по NIHSS – 19). Недавно завершилось исследование МТЭ системой Penumbra, его результаты должны быть опубликованы в скором времени.

Ангиопластика и стентирование

Данные о применении ангиопластики и стентирования вне- и внутричерепных артерий при остром ишемическом инсульте ограничены [114-117]. Например, Jovin et al. [118] смогли добиться реканализации у 23 из 25 пациентов путем ургентного стентирования экстракраниальных отделов внутренней сонной артерии при ее полной окклюзии в клиническом контексте острого (n = 15) или подострого (n = 8) инсульта. Brekenfeld et al. [119] проводили лечение 350 пациентов ИАТ урокиназой, сочетая метод со стентированием и ангиопластикой, что позволило повысить частоту реканализации. Ангиопластику в сочетании с тромболизисом или без него выполняли также при окклюзии сосудов задней циркуляции. В одном ретроспективном обзоре пациентов с окклюзиями внутричерепных сосудов, которым выполняли стентирование или ангиопластику, частота реканализации достигала 90% [120]. Более того, ангиопластику применяли для лечения инсульта, обусловленного диссекцией сонной артерии [121].

Рекомендации

1. Несмотря на то что устройство Merci бывает полезным для МТЭ у корректно подобранных пациентов, значение этого прибора в улучшении исходов остается не изученным (класс IIb, уровень доказательности B).
2. Применимость других эндоваскулярных устройств еще не установлена, но они могут быть эффективными (класс IIb, уровень доказательности C).

Артериовенозные мальформации

Внутричерепные артериовенозные мальформации (АВМ) встречаются относительно нечасто, но могут приводить к развитию серьезных неврологических нарушений или смерти. Знания об этой патологии существенно улучшилось за последнее время. Точная распространенность

Krovotech.qxd 04.06.2009 11:42 Page 46

АВМ в США неизвестна, но, согласно некоторым проспективным данным, [122] в общей популяции патология встречается с частотой 1,34 на 100 тыс. пациентолет. Распространенность АВМ столь низкая, что ее оценка будет ограничиваться популяцией [125]. Примерно половина случаев проявляет себя геморрагией [126], но наиболее типичным проявлением, видимо, являются судорожные припадки [124, 127]. Риск кровотечения оценивался в 2-4%, но эти данные в настоящее время подвергаются критике [128]. Приблизительный риск в течение всей жизни можно оценить, отняв возраст пациента от 105 [129]. В настоящее время большинство АВМ выявляются в догеморрагический период при помощи нейровизуализации. В одном исследовании проспективно оценивали риск кровоизлияния, который составил 2% для лиц, у которых прежде не было геморрагии. Но он драматически возрастал после первого кровотечения: 32,9% в первый год и 11,3% в последующие [130].

Дефинитивным лечением АВМ остается микрохирургическое иссечение сосудистого образования. Другие модальности лечения включают эндоваскулярную эмболизацию и радиохирургию. В ряде случаев результаты хирургии можно улучшить, выполнив эндоваскулярную эмболизацию перед основной операцией, причем эта интервенция лишь в 2-3% случаев приводит к возникновению стойких и грубых неврологических нарушений [131, 132].

Дуральные артериовенозные фистулы

Известны также как дуральные АВМ и представляют собой приобретенные шунты «артерия-вена», находящиеся в толще твердой мозговой оболочки, часто без явно различимого сосудистого клубка. Они составляют 10-15% всех внутричерепных АВМ [133]. Симптомы зависят от локализации и варьируют от синхронного с пульсом шума в ушах и экзофтальма до параличей черепных нервов, деменции, венозных инфарктов, внутричерепных кровотечений и смерти. В отличие от паренхиматозных АВМ, дуральные фистулы часто излечимы при помощи современных методов эндоваскулярной эмболизации. Аналогичным образом могут излечиваться некоторые детские фистулы, в том числе мальформация вены Галена. По сравнению с рядом хирургических серий, в которых до 90% детей с мальформацией вены Галена умирали во время операции, а остальные имели тяжелые дефекты, в настоящее время эндоваскулярные методы позволяют радикально или паллиативно воздействовать на патологию с хорошими и отличными функциональными исходами [134, 135].

Рекомендации

1. Для лечения АВМ и дуральных фистул в некоторых случаях следует рассматривать в качестве варианта выбора эндоваскулярные методики (класс IIb, уровень доказательности С).
2. Дуральные фистулы могут быть излечены при помощи эндоваскулярных методик, но они обычно являются лишь вспомогательными в лечении паренхиматозных АВМ (класс IIb, уровень доказательности С).

Обзор подготовил К. Кремец.

•дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест•

Влияние скрининга на кардиальные исходы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Известно, что коронарная болезнь сердца (КБС) является основной причиной смерти и инвалидизации пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Young et al. в исследовании DIAD оценили, насколько эффективен рутинный скрининг для выявления группы высокого риска среди таких пациентов и насколько он влияет на терапию и исходы. Авторы случайно разделили 1 123 пациента с СД 2-го типа и без признаков КБС на две группы: первая проходила рутинный скрининг с помощью аденозин-стрессовой кардиосцинтиграфии (радионуклидная перфузионная визуализация миокарда [РПВМ]), а вторая – нет. Наблюдение за пациентами происходило проспективно с августа 2000 г. по сентябрь 2007 г. В обеих группах применяли аспирин, статины и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Объективная оценка состояния коронарных артерий проводилась путем коронарографии через 120 дней после рандомизации или сцинтиграфии. Проанализировав данные диагностических исследований и частоту кардиальных событий, авторы приходят к выводу, что частота упомянутых событий была низкой, а скрининг при помощи РПВМ на предмет ишемии существенно ее не снижал за средний период наблюдения 4,8 года. Исследователи заключают, что «...рутинный скрининг на предмет КБС у пациентов с СД 2-го типа основывается на предположении, что тестирование позволяет выявить лиц с особенно высоким риском и соответствующим образом модифицировать лечение. Но результаты нашего исследования опровергают это предположение. Идентификация участников с патологическими результатами скрининговых тестов не привела в результате к снижению риска развития кардиальных событий в течение последующих пяти лет наблюдения».

www.jama.ama-assn.org

Nedogoda.qxd 04.06.2009 11:42 Page 47

С.В. Недогода, Волгоградский государственный медицинский университет

Проблема взаимоотношения изолированной систолической артериальной гипертензии, инсульта и когнитивных нарушений*

Прежде всего, необходимо ответить на вопрос о том, целесообразно ли отдельно рассматривать проблему взаимоотношений изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ) и инсультов, а также когнитивных нарушений. Представляется, что это вполне оправданно по следующим причинам:

• Хорошо известно, что с возрастом в популяции увеличивается количество пациентов с ИСАГ и перенесших инсульт, а также наблюдается возрастное снижение когнитивных функций. Следовательно, имеет место «синергизм» патологических процессов, существенно повышающий риск развития деменции.

• Отличительной особенностью патогенеза ИСАГ является раннее и выраженное снижение эластичности артерий, что, естественно, вместе с повышением систолического артериального давления (САД) создает «благоприятный» фон для развития нарушений сосудистого генеза.

• В условиях реальной клинической практики сочетание ИСАГ и когнитивных нарушений будет встречаться все чаще (частота деменции 1 : 1 000 в возрасте 40-65 лет; 1 : 20 в 70-80 лет и 1 : 5 – после 80 лет), поскольку в популяции возрастает доля лиц пожилого и очень пожилого возраста и это становится уже важной социально-экономической проблемой, поскольку ведение таких пациентов требует больших сил и средств.

Легкие когнитивные нарушения сосудистого генеза многими авторами считаются прогностически неблагоприятными, поскольку смертность в этой группе пациентов в 2,4 раза выше, чем у лиц соответствующей возрастной группы в популяции. Интересны данные G. Frisoni et al. [1] о том, что за период наблюдения 32 ± 8 месяцев летальный исход вследствие различных причин наступил у 30% больных с сосудистыми легкими когнитивными нарушениями и сосудистой деменцией, в то время как за этот же период времени не умер ни один больной среди пациентов с легкими когнитивными нарушениями первично-дегенеративного генеза. Еще более впечатляющие данные были получены при наблюдении продолжительностью 40 месяцев, когда за этот период времени умерли 50% больных с сосудистыми легкими когнитивными нарушениями и сосудистой деменцией.

Из всего вышеизложенного следует еще один важный вывод – проблема когнитивных нарушений при ИСАГ является междисциплинарной, и в ее решении участвуют не только неврологи, но и кардиологи с терапевтами. Поэтому важно, чтобы последние имели достаточно четкое представление об этой проблеме и алгоритме решения стоящих фармакотерапевтических задач.

В этой связи представляется необходимым остановиться на следующих наиболее важных для практического врача аспектах:

• имеющаяся доказательная база взаимосвязи повышения САД с высоким риском развития инсульта и когнитивных нарушений;

• возможности антигипертензивной терапии в снижении риска развития инсульта и когнитивных нарушений;

• возможности фармакотерапии, не влияющей на артериальную гипертензию (АГ).

Повышение САД и высокий риск развития инсульта и когнитивных нарушений

Известно, что величина мозгового кровотока прямо пропорциональна перфузионному давлению, которое определяется величиной сердечного выброса, и обратно пропорциональна сопротивлению мозговых сосудов. У здоровых лиц система ауторегуляции контролирует приток крови к головному мозгу в пределах среднего артериального давления (АД) от 60 до 150 мм рт. ст. У пациентов с АГ эти пределы несколько смещены вверх вследствие повышения сосудистого сопротивления. Но поддержание достаточного уровня мозгового кровотока при гипертензии возможно лишь до развития выраженных изменений мелких внутримозговых сосудов.

Основным патоморфологическим субстратом развития сосудистой деменции является поражение белого вещества головного мозга и базальных ганглиев с развитием феномена корково-подкоркового разобщения (нарушение связей между лобными долями головного мозга и подкорковыми структурами). В основе этого феномена лежит липогиалиноз сосудов мелкого калибра.

Развитию когнитивных нарушений способствует ряд факторов: высокое пульсовое АД, частые гипертонические кризы, высокая лабильность и вариабельность АД и его чрезмерное ночное снижение. При этом атрофия мозговой ткани более выражена при большей вариабельности САД во время ночного сна.

Факторами риска развития сосудистой деменции являются: АГ, сахарный диабет, дислипидемия, курение

* Труды I Национального конгресса «Кардионеврология», Москва, 2008.

Nedogoda.qxd 04.06.2009 11:42 Page 48

и наследственная предрасположенность. По данным зарубежных авторов, АГ встречается у 36,5% пациентов с инсультом. Причем схожая картина наблюдается по отношению к предшествующим инсультам – 36% пациентов с инсультом ранее уже имели госпитализацию в связи с повышением АД.

Повышение АД является не только основным фактором риска развития и прогрессирования сосудистой деменции, но и относится к так называемым модифицируемым факторам риска, воздействие на которые позволяет добиться максимального эффекта.

Роль АГ в развитии цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений была убедительно продемонстрирована при сравнении вклада нормальных и повышенных цифр АД в повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений – даже при его повышении всего до 130-139 мм рт. ст. существенно возрастает риск развития инсульта. По данным метаанализа результатов 17 контролируемых плацебо исследований, антигипертензивная терапия снижает риск развития инсульта примерно на 40%, и в настоящее время нет доказательств того, что какие-либо антигипертензивные препараты более эффективно, чем другие, предотвращают развитие инсульта у пациентов с АГ.

В настоящее время показано, что риск развития инсульта более тесно связан с САД, а не с диастолическим АД (ДАД). Так, он возрастает при повышении САД и ДАД соответственно в 8,2 и 4,4 раза. В крупном исследовании (Honolulu study), продолжавшемся в течение 20 лет, было показано, что частота возникновения инсульта значительно выше у пациентов с САД > 160 и ДАД < 90 мм рт. ст., чем у пациентов с САД > 160 и ДАД > 90 мм рт. ст. При этом большое значение имеет не только величина САД, но и пульсовое АД, которое как раз и увеличивается у пациентов пожилого возраста с ИСАГ.

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, количество пациентов с деменцией может увеличиться в 1,7 раза по сравнению с 2000 г. и в 2025 г. составит около 35 млн человек. Сегодня АГ рассматривается как основной фактор риска развития и прогрессирования сосудистой деменции и независимый фактор риска развития когнитивных нарушений во всех возрастных группах. В настоящее время выдвигается концепция «мозгового континуума», который может прогрессировать как без развития инсульта, так и посредством него. Показано, что даже в подростковом возрасте более высокий уровень АД ассоциируется со снижением ряда когнитивных функций (математических и творческих способностей).

Высокий уровень АД предрасполагает и к развитию болезни Альцгеймера – ее максимальная частота наблюдается у тех больных, у которых за 9-15 лет до начала заболевания выявлялась АГ. Доказана прямая связь между уровнем АД в 50 лет и состоянием мыслительной деятельности в 70 лет: чем ниже АД, тем лучше когнитивная функция. Skoog et al. [6] по итогам 15-летнего наблюдения пациентов старше 70 лет показали, что у больных с исходно высоким уровнем АД (178/101 мм рт. ст.) после 79 лет деменция возникала чаще, чем у лиц с более низким АД (164/92 мм рт. ст.). Взаимосвязь между высоким АД, сосудистой деменцией и расстройствами когнитивных функций у пациентов пожилого возраста была установлена в таких крупных эпидемиологических исследованиях, как Framingham, EVA Gothenburg, Honolulu-Asia Aging Study. В продолжавшемся около 30 лет исследовании Honolulu-Asia Aging Study, в котором приняли участие 3 735 человек в возрасте от 45 до 50 лет, было показано, что высокое САД в середине жизни прямо коррелировало с риском когнитивного снижения в преклонном возрасте: повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск умеренных когнитивных нарушений на 7% и тяжелых – на 9%.

В последние годы появились убедительные данные о благоприятном влиянии комбинации аторвастатина и гипотензивных препаратов на риск развития инсульта. Более того, оказалось, что аторвастатин способен не только улучшать эластичность сосудов, но и оказывать нейропротективное действие. В этой связи его комбинация с гипотензивными препаратами для целенаправленной профилактики инсульта и когнитивных нарушений при ИСАГ представляется вполне обоснованной.

Возможности антигипертензивной терапии в снижении риска развития инсульта и когнитивных нарушений

Эпидемиологические и клинические исследования показали, что снижение АД существенно снижает риск развития инсульта и деменции. Существенный вклад в доказательство того, что снижение АД положительно влияет на развитие деменции, внесло исследование M. Murray et al. [5], показавших, что 5-летняя гипотензивная терапия лиц старше 65 лет уменьшала риск развития повторного инсульта на 28%, деменции – на 55%. По данным J. Meyer et al. [4], у пациентов с АГ и имеющейся сосудистой деменцией удержание САД в пределах 135-150 мм рт. ст. приводит к улучшению или стабилизации показателей интеллектуальных функций, в то время как при более высоком уровне АД наблюдается их ухудшение.

И если в отношении снижения риска развития инсульта по данным различных метаанализов все основные классы антигипертензивных препаратов (за исключением β-адреноблокаторов, имеющих более слабые позиции) выглядят приблизительно одинаково, то в отношении снижения риска развития деменции более предпочтительными выглядят позиции антагонистов кальция, антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и диуретиков, прежде всего, в силу того, что по ним имеется некая доказательная база.

Первые положительные результаты о влиянии антигипертензивной терапии на снижение риска развития деменции и когнитивных расстройств были получены в исследовании Systolic Hypertension in Europe trial. У пациентов пожилого возраста с ИСАГ было выявлено снижение риска развития деменции на 55% (с 7,4 до 3,3 случая на 100 больных в год) при терапии антагонистом кальция нитрендипином. Причем этот положительный эффект касался в равной степени болезни Альцгеймера и постинсультной деменции. Интересные данные приводит S. Lehrl [3], который в двойном слепом исследовании 31 пациента с АГ и нарушениями памяти показал, что в группе, принимавшей фелодипин, при сходном снижении АД интеллектуальные

Nedogoda.qxd 04.06.2009 11:42 Page 49

способности через 12 недель лечения улучшились на 2/3 по сравнению с группой, получавшей комбинацию гидрохлоротиазида/амилорида.

В последние годы исследования в области профилактики деменции сфокусировались на различных представителях антагонистов рецепторов ангиотензина II. Это обусловлено данными, что ангиотензин II в центральной нервной системе напрямую связан с объемом ишемии мозговой ткани (чем выше уровень ангиотензина II, тем меньше объем поражения при экспериментальном инсульте) и данными, что этот класс препаратов все же имеет преимущество в плане профилактики инсульта и его последствий. Имеется ряд данных о том, что лозартан не только достоверно снижает риск развития инсульта (в среднем на 25%), но и улучшает познавательные функции у больных пожилого и старческого возраста с АГ.

В специально спланированном для оценки когнитивных функций исследовании SCOPE оценивалось влияние кандесартана на когнитивную функцию у больных пожилого возраста с АГ и индексом деменции по шкале MMSE менее 24. Было выявлено снижение риска развития инсульта на 23,6% (p = 0,056) и нефатального инсульта на 27,8% в группе кандесартана на фоне отсутствия достоверных различий по изменению теста MMSE, что было объяснено малоинформативностью теста, особенно при относительно небольшом (2,5 года) сроке наблюдения за пациентами. В то же время ряд показателей, характеризующих уровень внимания и эпизодическую память, достоверно улучшился на фоне терапии кандесартаном.

В исследовании MOSES, продолжавшемся 4 года, приняли участие 1 500 пациентов с АГ, перенесших инсульт. В нем сравнивали эпросартан и нитрендипин. Последний ранее продемонстрировал положительное влияние на когнитивную функцию в исследовании Syst-Eur. Первичными конечными точками в MOSES были сердечно-сосудистая смертность и число цереброваскулярных эпизодов; оценка когнитивных нарушений была вторичной точкой. При одинаковом снижении АД в обеих группах эпросартан оказался эффективнее в плане жесткой конечной точки (снижение общей смертности, всех сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений) на 21%. Преимущество эпросартана отмечено и в снижении на 25% повторных инсультов при сопоставимой частоте деменции в обеих группах. В недавно завершившемся широкомасштабном исследовании OSCAR было выявлено положительное влияние терапии эпросартаном на большинство показателей когнитивных функций почти у 50 тыс. пациентов с АГ.

Улучшение когнитивной функции было выявлено и в исследовании PROGRESS, в котором комбинирование иАПФ (периндоприл) с метаболически нейтральным диуретиком индапамидом снижало риск прогрессирования когнитивных нарушений на 19%, в том числе на фоне повторного инсульта – на 45%, а без инсульта – на 9%. Причем эта закономерность наблюдалась как у пациентов, которые ранее имели сохранную когнитивную функцию, так и у больных с исходным ее снижением. Риск развития деменции, связанной с повторным инсультом, также достоверно снизился на 34% и на 1% у больных без инсульта. Снижение риска развития повторного инсульта у пациентов, получавших комбинированную терапию периндоприлом и индапамидом, было более выраженным по сравнению с монотерапией периндоприлом (43% и 5% соответственно). Однако аналогичной закономерности в отношении снижения риска развития деменции и когнитивных нарушений на фоне этих двух различных режимов терапии выявлено не было, хотя все же комбинированная терапия оказывала несколько более выраженный благоприятный эффект.

Очень важными представляются результаты недавно завершившегося исследования HYVET-COG, в котором участвовали пациенты с АГ (преимущественного ИСАГ) старше 80 лет. У них при средней длительности терапии индапамидом ретард около 2,5 года было выявлено снижение риска развития деменции на 14% (статистически недостоверно, исследование было остановлено досрочно). Но при объединении результатов HYVET-COG с данными других рандомизированных клинических исследований по деменции при АГ выявлено 13%-е снижение риска развития когнитивных нарушений (p = 0,045).

Ранее в крупном рандомизированном исследовании PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study), включившем 5 665 больных с инсультом или преходящим нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, в сравнении с плацебо на протяжении двух лет изучали влияние индапамида на риск развития фатального и нефатального инсульта. В группе лечения индапамидом (арифоном) частота повторных нарушений мозгового кровообращения была на 29% ниже, чем в контрольной группе. Если сравнивать эффективность различных классов антигипертензивных препаратов в отношении вторичной профилактики нарушений, то оказывается, что диуретики существенно превосходят по эффективности β-адреноблокаторы (атенолол).

Помимо продления жизни пациентов, целью любой антигипертензивной терапии является улучшение ее качества, которое тесно связано с когнитивной функцией. Часто для самого пациента улучшение способности запоминать (что нужно купить, номера телефонов, имен) и улучшение настроения являются значительно более важным и явным критерием успешного лечения, чем снижение АД. Поэтому можно полностью согласиться с мнением о том, что «эффективный контроль АД покажет свое профилактическое действие в отношении сердечно-сосудистой системы только через несколько лет, в то время как интеллектуальный успех у пациентов можно увидеть уже через полгода».

Возможности дополнительной фармакотерапии в коррекции когнитивных нарушений при ИСАГ

Прежде всего, необходимо обратить внимание на то, что у большинства пациентов с ИСАГ и когнитивными нарушениями имеет место сочетание сосудистого и нейродегенеративного процессов. Стандартный подход к ведению таких пациентов базируется на следующих принципах:

- профилактика цереброваскулярного заболевания;
- тренировка когнитивных функций;
- прием препаратов, улучшающих когнитивные функции;
- лечение эмоциональных и поведенческих расстройств.

Nedogoda.qxd 04.06.2009 11:42 Page 50

Большое значение при ведении этой группы пациентов отводится профилактике и разрешению существующих стрессовых ситуаций, поскольку они могут быть не только триггерным фактором развития или прогрессирования депрессии и тревожности, но и могут ухудшать память.

Важным и явно недооцениваемым практическими врачами направлением в ведении пациентов является умеренная физическая активность, которая благоприятно влияет на когнитивную сферу.

С целью улучшения когнитивных функций используются различные группы лекарственных средств:

• ноотропные препараты (пирацетам, фенибут, энцефабол);

• модуляторы NMDA-рецепторов (акатинола мемантин, наменда);

• ацетилхолинергические препараты (галантамин, реминил, донепезил, ривастигмин);

• дофаминергические препараты (пирибедил);

• препараты гинкго билоба (танакан);

• нейротрофические средства (церебролизин).

Несмотря на широкий спектр различных ноотропных препаратов, не существует четких рекомендаций по их применению, что обусловлено сложностью нейрохимических и нейрофизиологических процессов, лежащих в основе мнестической деятельности.

Сегодня нет убедительных данных об эффективности ингибиторов фосфодиэстеразы (эуфиллин, пентоксифиллин, винпоцетин) при сосудистой деменции. В России традиционно для лечения легких когнитивных нарушений используются такие препараты, как пирацетам, ноотропил, церебролизин, несмотря на то, что работы по результатам их применения единичны и доказательная база минимальна. Эти препараты действуют на память опосредованно через динамическую составляющую мнестической деятельности, что предопределяет «узкий» спектр их эффективности (при расстройствах памяти «подкоркового» характера). Кроме этого, данные о влиянии на другие показатели когнитивной функции единичны и не носят оптимистического характера.

В последнее время у пациентов пожилого возраста с выраженными нарушениями памяти, а также при смешанной и сосудистой деменции стали широко использоваться центральные ингибиторы ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепезил). Использование этих средств позволяет воздействовать на патогенетические механизмы мнестических расстройств при корковых деменциях альцгеймеровского типа. При легких когнитивных нарушениях сосудистого генеза перспективной выглядит возможность применения антагониста NMDA-рецепторов мемантина.

Какой же представляется наиболее оптимальная фармакотерапевтическая тактика ведения пациентов с ИСАГ и когнитивными нарушениями? На наш взгляд, для ответа на этот вопрос необходимо четко сформулировать требования, предъявляемые к препаратам для лечения когнитивных нарушений у этой категории пациентов. Итак, они должны:

• иметь некую доказательную базу применения в этой клинической ситуации;

• оказывать нейропротективный эффект;

• не создавать дополнительных проблем для врача и пациента при их использовании (взаимодействие с антигипертензивными средствами, высочайшая безопасность применения на протяжении длительного времени);

• оказывать одновременное влияние на сосудистые и метаболические компоненты;

• способствовать устранению клинических проблем, типичных для пациентов пожилого возраста (сопутствующий сахарный диабет, нейропатии, снижение слуха и зрения, головокружение и т. д.).

Но принципиально важной представляется возможность использования этих препаратов на этапе «brain-at-risk», то есть еще до развития выраженного когнитивного дефицита и деменции.

На наш взгляд, этим требованиям отвечают два препарата – актовегин и танакан.

Актовегин относят к активаторам метаболизма мозга. Эффективность применения актовегина при гипертонической энцефалопатии обусловлена инсулиноподобным, антигипоксическим и антиоксидантным действием препарата. На ее ранних стадиях актовегин обладает органопротективным действием в отношении клеток мозга. Препарат способен повысить устойчивость к гипоксии, эффективность потребления глюкозы и кислорода клетками, энергетический статус клеток, утилизацию кислых продуктов обмена и т. д., что приводит к реальным нейрофизиологическим феноменам. Эффективность и безопасность актовегина подтверждена результатами многочисленных клинических исследований и длительной практикой применения [2, 7]. Имеются работы, демонстрирующие эффективность актовегина и при лечении пациентов с гипертонической энцефалопатией, в том числе и в условиях контролируемых плацебо исследований у пациентов с когнитивными нарушениями и сосудистой деменцией. Актовегин как в таблетированной форме, так и парентерально положительно влияет на когнитивные функции. Он улучшает психопатологические, психометрические и поведенческие характеристики. Очень важно, что препарат эффективен и в лечении нейропатии, в том числе и при сахарном диабете 2-го типа.

Нами на протяжении трех месяцев после окончания исследования HYVET наблюдалось 39 пациентов старше 80 лет с АГ, которым был назначен актовегин. У всех отмечено достоверное улучшение когнитивных функций по данным нейропсихологического тестирования (проба Шульте, тест Рейтена, тест Векслера, проба Бурдона, проба на речевую активность, память [10 слов] и серийный счет, кинетическая проба), проводившегося психологом. Положительный эффект актовегина не зависел от того, на активной терапии или плацебо находились пациенты в исследовании HYVET.

Одним из наиболее эффективных препаратов для лечения когнитивных нарушений является танакан. Его эффект обусловлен влиянием на процессы обмена веществ в клетках, реологические свойства крови и микроциркуляцию, а также вазомоторные реакции кровеносных сосудов. В клинических исследованиях, проведенных на достаточно большом клиническом материале с применением двойного слепого метода, был доказан положительный эффект танакана в лечении больных с начальными формами хронической

Nedogoda.qxd 04.06.2009 11:42 Page 51

сосудистой мозговой недостаточности [8]. Препарат не влияет на АД и частоту сердечных сокращений, что имеет немаловажное значение в лечении когнитивных нарушений у больных с АГ и позволяет назначать его независимо от цифр АД. Кроме этого, препарат оказывает ангиопротективное действие при сахарном диабете.

Нами на протяжении шести месяцев после окончания исследования SYST-EUR наблюдались 54 пациента старше 60 лет с ИСАГ, которым был назначен танакан. У всех было отмечено достоверное улучшение когнитивных функций по данным нейропсихологического тестирования.

Наши результаты по актовегину и по танакану позволяют сделать важный принципиальный вывод о том, что даже при доказанном положительном эффекте многолетней антигипертензивной терапии на когнитивные функции при ИСАГ у лиц пожилого возраста назначение препаратов с нейропротективными свойствами способно еще в большей степени обеспечить ее сохранность.

В настоящее время приходится констатировать, что проблема состояния когнитивных функций у больных ИСАГ пожилого возраста нашла свое отражение в литературе, в то время как состояние когнитивной функции у пациентов в более молодом возрасте практически не изучалось, несмотря на высокую социальную значимость проблемы.

В исследовании Maine-Syracuse Longitudinal Study of Hypertension (20 лет наблюдения, 529 человек, 18-46 против 47-83 лет, АД > 140/90 против < 120/80 мм рт. ст.) было показано, что ухудшение когнитивных функций в молодом возрасте на 8-12% связано с повышением АД, а также сделан вывод о том, что необходима нормализация АД (и чем раньше, тем лучше), в том числе и для предотвращения болезни Альцгеймера.

Сегодня доказана тесная связь между степенью повышения АД в среднем возрасте и тяжестью когнитивных нарушений в пожилом возрасте, и поэтому современная эффективная антигипертензивная терапия в сочетании с ранним назначением нейропротекторов может стать основой для концепции медикаментозного предотвращения беспомощной старости.

Список литературы находится в редакции.

•дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест•

Интенсивный контроль факторов риска и коронарный атеросклероз

Уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и артериального давления (АД) – установленные факторы риска прогрессирования атеросклероза при ишемической болезни сердца (ИБС). В современных американских рекомендациях по липидснижающей терапии (National Cholesterol Education Program) основным целевым уровнем ХС ЛПНП считается < 100 мг/дл, дополнительной целью у пациентов очень высокого риска – < 70 мг/дл. В рекомендациях по артериальной гипертензии (JNC-7) АД уровня «предгипертензии» (120-139/80-89 мм рт. ст.) рассматривается как показание для фармакологического антигипертензивного вмешательства у больных с хроническим заболеванием почек или сахарным диабетом, но не у пациентов с ИБС. Тем не менее, влияние интенсивного контроля ХС ЛПНП и АД на прогрессию коронарного атеросклероза остается не исследованным. Американские ученые, используя базу данных внутрисосудистых ультразвуковых исследований (ВСУЗИ) семи клинических испытаний, выявили связь между низкими уровнями ХС ЛПНП, АД и показателями прогрессирования коронарной атеросклеротической бляшки.

В анализ включали участников семи недавно завершенных рандомизированных клинических испытаний (REVERSAL, CAMELOT, ACTIVATE, ASTEROID, ILLUSTRATE, PERISCOPE, STRADIVARIUS) с установленной ИБС, которым было выполнено серийное ВСУЗИ коронарных артерий. Контрольные ВСУЗИ проводились через 18-24 месяцев от первоначального исследования.

Рассчитывались объем люминального просвета и объем сосуда в пределах наружной эластической мембраны, нормализованный общий объем атеромы и объем атеромы пораженного сегмента, выраженный в процентах (ОАПС). Значительной прогрессией или регрессией бляшки считалось увеличение или снижение ОАПС > 5% от исходного уровня. Объединенная группа участников (n = 3 437) была разделена на 4 подгруппы в зависимости от средних уровней ХС ЛПНП и АД, достигнутых за время исследований: подгруппа I (n = 263) – ХС ЛПНП ≤ 70 мг/дл и систолическое АД (САД) ≤ 120 мм рт. ст.; подгруппа II (n = 688) – ХС ЛПНП ≤ 70 мг/дл и САД > 120 мм рт. ст.; подгруппа III (n = 622) – ХС ЛПНП > 70 мг/дл и САД ≤ 120 мм рт. ст.; подгруппа IV (n = 1864) – ХС ЛПНП > 70 мг/дл и САД >120 мм рт. ст. При статистическом анализе контролировались следующие потенциальные факторы: исходный размер атеромы, возраст, диабет, перенесенный инфаркт миокарда, исходные уровни ХС ЛПНП и САД.

В исследовании показано, что наибольшее замедление коронарного атеросклероза отмечается у пациентов, имеющих одновременно очень низкий уровень ХС ЛПНП и нормальное САД. Была продемонстрирована связь между интенсивным контролем уровней АД и холестерина и замедлением прогрессии атеросклеротической бляшки в сравнении с так называемыми целевыми в настоящее время уровнями АД и ХС ЛПНП. Хотя большая эффективность в отношении прогрессирования атеросклероза установлена для очень низких значений ХС ЛПНП в сравнении с САД, полученные результаты свидетельствуют о необходимости интенсивной коррекции глобального риска у больных с ИБС.

www.content.onlinejacc.org

Pogilie_pacienty_3.qxd 04.06.2009 11:42 Page 52

Острый коронарный синдром у пациентов пожилого возраста

Современные протоколы и рекомендации ведущих кардиологических обществ предусматривают медицинскую помощь в полном объеме для всех больных вне зависимости от пола, возраста и расовой принадлежности при остром коронарном синдроме (ОКС).

Однако на практике к лечению пациентов необходимо подходить индивидуально с учетом всех факторов, способных повлиять на прогноз, течение заболевания и тактику его лечения.

Во время проведения диагностических мероприятий при ОКС возникает немало трудностей и зачастую возраст пациентов может существенно влиять на основные клинические проявления заболевания, тактику его лечения, развитие осложнений и т. д.

Согласно последним научным отчетам Американской ассоциации сердца и Общества кардиологии по гериатрии, при лечении ОКС предлагается выделять несколько возрастных групп: < 65 лет, 65-74 года, 75-84 года, ≥ 85 лет. По результатам нескольких крупных исследований, каждая группа имеет свои статистически обоснованные особенности клинического течения и лечения [2, 4].

Особенности клинического течения и диагностики ОКС у пациентов пожилого возраста

Пожилые люди, особенно самые старшие возрастные группы, превалируют в общей популяции. Например, в исследовании VIGOUR доля пациентов с ОКС без элевации сегмента ST в возрасте ≥ 75 лет составляла около 18%, в исследовании GRACE – 32%, NRMI – 37%, CRUSADE – 38% [7, 8, 10, 12]. Доля пациентов старше 85 лет в большинстве исследований составляла не более 2%, однако при анализе общей популяции населения эта группа больных составляла уже 11%. Таким образом, можно говорить о повышении частоты возникновения ОКС без элевации сегмента ST с возрастом. При этом с увеличением возраста отмечается повышение частоты возникновения ОКС у женщин. Это связано в основном с демографическими показателями в общей популяции, где также превалирует женское население. Также у лиц пожилого возраста отмечается уменьшение традиционных факторов риска в самой старшей возрастной группе. Частота сахарного диабета и гиперлипидемии увеличивается с возрастом до 75 лет, затем отмечается снижение. Такая же тенденция наблюдается и в отношении курения, процент курящих пациентов увеличивается до 65 лет с последующим 10-кратным уменьшением к 74 годам [4].

Полиморбидность, или мультиморбидность (наличие нескольких заболеваний у одного пациента), является одним из частых проявлений возрастных изменений.

Начало заболеваний, формирующих синдромы полиморбидности, и их хронизация приходится на молодой (30-45 лет) и средний возраст (40-60 лет), а результат их суммарного накопления проявляется соответственно в пожилом возрасте (61-75 лет). С возрастом увеличивается количество заболеваний у лиц пожилого возраста. В среднем у одного больного в возрасте 60-70 лет диагностируют 2-3 самостоятельных заболевания, после 75 – уже 4-6. Одной из причин развития полиморбидности считают группу заболеваний, объединенных общим патогенетическим механизмом, например атеросклероз. Полиморбидность может развиваться также путем причинно-следственной трансформации. Развившееся заболевание приводит к функциональным, а затем и органическим нарушениям в системе органов, объединенных общими функциями, и последовательному развитию ряда других нозологических форм. Еще одной причиной полиморбидности может быть ятрогенное воздействие: длительное применение лекарственных средств приводит к развитию осложнений, перерастающих в самостоятельные нозологические формы [1].

При анализе нескольких крупных исследований (VIGOUR, GRACE, NRMI) полиморбидность проявлялась тем, что пациенты пожилого возраста часто имели артериальную гипертензию (АГ), преимущественно систолическую форму, повышенную частоту сердечных сокращений (ЧСС), сердечную и почечную недостаточность, перенесенные инсульт и остановку сердца. По данным электрокардиограммы (ЭКГ), у лиц старших возрастных групп при ОКС с подъемом сегмента ST отмечалось частое возникновение блокады левой ножки пучка Гиса, которая наблюдается у 5% пациентов младше 65 лет и у 33,8% – старше 85. Кроме того, у этой категории больных часто отмечаются нетипичные признаки. В NRMI боль в груди при ОКС с подъемом сегмента ST наблюдали в 89,9% случаев у пациентов в возрасте < 65 лет по сравнению с 56,8% – > 85 лет; остановку сердца – у 11,7% больных

Pogilie_pacienty_3.qxd 04.06.2009 11:42 Page 53

в возрасте < 65 лет по сравнению с 44,6% у лиц ≥ 85 лет [6, 9, 12, 13].

Почечная дисфункция, особенно если она не была вовремя диагностирована, может значительно увеличить риск возникновения неблагоприятных исходов и развития кровотечений. Данная патология почек, диагностическим критерием которой является концентрация креатинина в сыворотке крови ≥ 2 мг/дл, согласно результатам исследования CRUSADE, присутствует у 9% пациентов. При анализе большинства исследований, изучавших ОКС, умеренная почечная дисфункция (клиренс креатинина ≤ 60 мл/мин) наблюдается в возрасте 75-84 лет, однако, по данным больших популяционных исследований, эти нарушения встречаются уже десятью годами ранее. Кроме того, в сравнении с популяционными исследованиями у большинства пациентов в возрасте 85 лет присутствует в основном умеренная почечная дисфункция (39,4 мл/мин), тогда как по результатам последних отмечается наличие тяжелой дисфункции (27,5 мл/мин). Эта патология имеет большое значение, поскольку многие лекарственные средства, применяемые в лечении ОКС, имеют почечный путь выведения, и на это следует обращать внимание при планировании лечения пожилых людей. У пациентов старшей возрастной группы необходимо обращать внимание на возможность атипичного течения ОКС, который часто протекает бессимптомно или малосимптомно. К особенностям клинических проявлений коронарной недостаточности у пожилых людей относятся:

- постепенное начало;
- менее яркая эмоциональная окраска;
- пролонгированное течение с замедленным восстановительным периодом;
- большая, чем у людей среднего возраста, длительность приступа.

Во многих случаях ангинозный синдром выражается только в ощущении давления и легкой ноющей боли за грудиной. У пожилых и старых людей значительно чаще наблюдаются безболевые формы ишемической болезни сердца (ИБС). При этом эквивалентом боли являются приступы одышки, астматического состояния, аритмии. Отсутствие жалоб на боли, характерные для стенокардии, в ряде случаев может быть обусловлено возрастным изменением психики больного, ослаблением психических реакций. Иногда не болевые ощущения и не приступы одышки, а затруднение глотания, ощущения давления и остановки пищи в пищеводе и за грудиной могут быть проявлением ангинозного приступа. Более частые атипичные проявления ИБС у людей пожилого и старческого возраста зависят от того, что атеросклероз коронарных артерий развивается медленно на фоне слабой вазомоторной реактивности и снижения уровня метаболизма в сердечной мышце [6].

Однако не все боли в груди, особенно длительные и постоянные, необходимо относить к проявлениям ИБС. У лиц пожилого и старческого возраста особенно часты изменения в позвоночнике, которые сопровождаются болевыми ощущениями в грудной клетке, а также в суставах конечностей. В этих случаях важен тщательный анализ не только локализации и иррадиации болей, но и их длительности, условий возникновения и прекращения, эффективности антиангинальных средств, что позволяет провести правильный дифференциальный диагноз.

Таким образом, нетипичные проявления ОКС затрудняют постановку диагноза, что часто подтверждается несвоевременной диагностикой данного состояния: среди больных в возрасте < 65 лет этот показатель составляет 5% по сравнению с 24% у лиц старше 85 лет, что приводит к поздней госпитализации, препятствует своевременному оказанию квалифицированной медицинской помощи.

Особенности лечения ОКС у пациентов пожилого возраста

Лечение пациентов с ОКС без элевациии сегмента ST

Антитромбоцитарная терапия. Ежедневный прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) перорально в дозе 81-325 мг рекомендован руководствами, разработанными ведущими Европейскими и Американскими кардиологическими обществами при подозрении на ОКС при отсутствии противопоказаний и без учета возрастных изменений на основе результатов больших рандомизированных исследований. Доказано 22%-е сокращение риска при приеме АСК при нефатальном остром инфаркте миокарда (ОИМ). В подгруппе пациентов старше 65 лет была четко показана польза от приема АСК в сравнении с пациентами более младшего возраста. Так, при анализе возникновения основных сердечно-сосудистых событий абсолютное снижение риска составило 4,5 против 3,3% и относительное – 19,4 против 23,1%. Пациенты старше 65 лет после ОИМ, получавшие АСК, имели 22%-е снижение показателя смертности [4, 5].

В 2002 г. были опубликованы результаты крупного метаанализа рандомизированных клинических исследований о преимуществах АСК у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). В метаанализ включены данные 287 исследований, в которых принимали участие 135 тыс. пациентов. Такой результат был получен преимущественно за счет применения АСК, поскольку его доля среди всех применяемых препаратов составила 63,5%. Данные свидетельствуют о том, что назначение АСК позволяет снизить риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений примерно на одну четверть: на фоне применения АСК (в дозе 500-1500 мг – на 19%, 160-325 мг – на 26% и 75-150 мг – на 32%). В то же время на фоне применения АСК в дозе < 75 мг/сут отмечен меньший эффект – снижение риска на 13% [11]. Следовательно, наибольший эффект обеспечивает прием АСК в стандартной классической дозе 75-150 мг/сут.

Важная клиническая проблема применения АСК – диспепсические явления и эрозивно-язвенный гастрит [3]. Одним из решений этой проблемы на сегодняшний день является применение форм АСК со специальной защитной кишечно-растворимой оболочкой.

Клопидогрель рекомендуется в дополнение к АСК или как альтернатива при резистентности к последнему. Абсолютная польза от приема клопидогреля в пожилом возрасте сходна с данными по общей популяции, однако относительная выгода менее выражена. При этом

Pogilie_pacienty_3.qxd 04.06.2009 11:42 Page 54

пациенты, которым была проведена перкутанная транслюминальная коронарная ангиопластика (ПТКА), имеющие высокие показатели риска по шкале TIMI или после реваскуляризации, имеют значительную выгоду от приема клопидогреля.

При использовании двойной антиагрегантной терапии с АСК в дозе свыше 100 мг может повышать риск развития кровотечений без увеличения эффективности лечения [4].

Внутривенные ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. Согласно данным исследований, использование ингибиторов GP IIb/IIIa отличается в различных возрастных группах. Значительная польза от назначения этих препаратов отмечается в группе пациентов с интервенционными вмешательствами при исключении пациентов с патологией почек.

При их назначении наблюдается увеличение частоты возникновения кровотечений, особенно при комбинированной терапии с антитромбическими препаратами.

При их использовании необходимо рассчитывать дозировку с учетом клиренса креатинина и веса пациента [4].

Антитромботические лекарственные средства. В руководствах ACC/AHA и ESC использование гепаринов при ОКС без элевации сегмента ST рекомендуется в дополнение к терапии аспирином без поправки на возраст пациента. Однако эффективность от применения антитромбиновых средств может меняться при наличии тромба и в условиях проведения фибринолизиса у пациентов пожилого возраста. Кроме того, назначение препаратов гепарина, основываясь только на показателях веса без учета основных возрастных особенностей организма, может привести к передозировке. В некоторых наблюдательных исследованиях подтверждено, что у пациентов старшей возрастной группы в крови может повышаться концентрация гепарина и показатель активированного частичного тромбопластинового времени, и, как следствие, увеличивается риск возникновения кровотечений [4].

В пяти рандомизированных исследованиях сравнивались эффективность от применения нефракционированного гепарина (НФГ) и низкомолекулярных гепаринов (НМГ) – дальтепарин и надропарин в сравнении с плацебо. При этом было показано 34%-е сокращение смертности и ИМ при использовании НФГ и 61%-е – при НМГ. Средний возраст пациентов в этих исследованиях составил 63 года. Однако анализ по возрастам не проводился.

FRISC II – единственное исследование, в котором проводился возрастной анализ, при этом была показана высокая эффективность от применения гепаринов в первые дни с последующей длительной терапией дальтепарином после ОКС у лиц старше 65 лет, чем у пациентов младше этого возраста [4].

В девяти крупных рандомизированных исследованиях было показано преимущество НМГ (эноксапарина, дальтепарина и надропарина) перед НФГ. Однако повозрастной анализ при этом не проводился.

В исследовании FRIC при сравнении дальтепарина и НМГ по композитной точке, включавшей смерть, ОИМ, нестабильную стенокардию, преимущество было за НМГ у пациентов старше 70 лет (частота событий составила 17,1 против 15,2%), тогда как у пациентов в возрасте менее 70 лет отмечалась обратная тенденция (10,5 против 11,2%). В трайле FRAXIS при использовании надропарина отличий не обнаружено в зависимости от возраста [4].

В исследовании с использованием эноксапарина были получены более однородные результаты, показавшие преимущество эноксапарина перед НФГ, однако при этом отмечалось увеличение частоты больших кровотечений. В исследовании A to Z при сравнении пациентов младше и старше 65 лет при назначении эноксапарина не наблюдалось отличий по показателю частоты возникновения кардиоваскулярных событий. Еще в нескольких исследованиях и метаанализах было показано преимущество от применения эноксапарина в сравнении с НФГ у пациентов пожилого возраста.

В настоящее время перспективным направлением для изучения у пожилых пациентов является использование прямых ингибиторов тромбина и ингибиторов Ха фактора. В исследовании GUSTO-IIb проводился анализ использования гирудина при ОКС без элевации сегмента ST в сравнении с НФГ, однако при незначительном преимуществе отмечалось увеличение частоты больших кровотечений [4].

Исследованиями REPLACE-2 и PROTECT TIMI-30 подтверждено сопоставимое с уровнем кровотечений улучшение по показателю возникновения ишемических событий при использовании бивалирудина. Кроме того, показано статистически достоверное снижение показателя смертности в течение года у пациентов старше 75 лет, в отличие от пациентов более младшего возраста.

В исследовании ОАЗИС 5 сравнивали фондапаринукс и эноксапарин при лечении ОКС. Фондапаринукс показал большую эффективность и безопасность в сравнении с эноксапарином на протяжении 9 дней. Кроме того, в группе пациентов старше 65 лет было показано преимущество при использовании фондапаринукса в сравнении с группой пациентов более молодого возраста, где большее преимущество имел эноксапарин.

Инвазивное лечение. Инвазивные стратегии у лиц пожилого возраста в большинстве исследований демонстрируют высокую эффективность в отношении снижения показателей смертности и повторного ОИМ. Это утверждение сопоставимо с повышенной частотой больших кровотечений у пациентов старше 75 лет (около 17%).

Приверженность пациента к лечению важна, прежде всего, для выбора стратегии лечения и в отношении проведения реваскуляризации в частности.

В отношении пациентов в возрасте старше 80 лет данные исследований противоречивы и часто показывают высокую летальность в результате использования у них инвазивной стратегии, однако для подтверждения этого требуется дополнительное изучение.

Лечение пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST

Реперфузионные стратегии. При сравнении результатов лечения после проведения первичной ПТКА и тромболитической терапии (ТЛТ) в нескольких метаанализах (GUSTO-IIb, TIMI, PCAT) с участием пациентов старших возрастных групп преимущество имело первое. У пожилых пациентов после проведения ПТКА отмечалось снижение показателя смертности и повторного ИМ, при этом не отмечалось увеличения количества инсультов (ишемических и геморрагических).

Pogilie_pacienty_3.qxd 04.06.2009 11:42 Page 55

Адекватное дозирование антитромбиновых средств при фибринолитической терапии может значительно улучшить результаты лечения [2, 5].

При проведении реперфузионных мероприятий в первые 3 часа отличия между ПТКА и ТЛТ незначительны. Тогда как ПТКА имеет преимущество перед ТЛТ при оказании помощи после 6 и 12 часов от начала развития симптомов.

Фибринолитическая терапия в сравнении с отсутствием каких-либо реперфузионных мероприятий показала значительную эффективность при лечении пациентов до 85 лет с ОКС с элевацией сегмента ST, включая смертельные случаи, связанные с внутричерепными кровоизлияниями, инсультом, кардиальным шоком и миокардиальными разрывами. Нефатальный инсульт встречался довольно редко (< 3% у пациентов старше 85 лет). Используя адаптированные в соответствии с возрастом дозировки гепарина, можно минимизировать риск возникновения кровотечений без значительного снижения эффективности лечения. НМГ является предпочтительным у пациентов пожилого возраста в качестве добавочной терапии при реперфузии.

Однако необходимо отметить, что по данным тех же исследований многим пациентам пожилого возраста не проводили реперфузию по следующим причинам:

1. С возрастом увеличивается количество противопоказаний к ее проведению.

2. Многие пациенты имели атипичную клиническую картину, изменения на ЭКГ, что приводило к неуверенности и затягиванию времени при постановке правильного диагноза и началу проведения лечения.

3. У пациентов пожилого возраста ОКС протекает с большим количеством осложнений (более чем половина больных ≥ 75 лет имеет СН с систолической или диастолической дисфункцией).

Следует подчеркнуть, что доступность и своевременность проведения реперфузионных мероприятий являются ключевыми факторами в спасении миокарда и получении положительных результатов от лечения независимо от его стратегии.

Наибольшая вероятность смертельного исхода наблюдается у пациентов при развитии кардиогенного шока или госпитализации спустя 3 часа после развития приступа, что часто случается у пациентов пожилого и старческого возраста, и особенно требует проведения интервенционных вмешательств.

Дополнительная терапия. **Бета-блокаторы** внутривенно рекомендованы всем пациентам с продолжительной ангинозной болью в грудной клетке и при отсутствии противопоказаний с последующим пероральным приемом. Препараты данной группы уменьшали прогрессирование нестабильной стенокардии к ОИМ, а также уменьшали показатель смертности у всех пациентов с ОИМ, особенно старших возрастных групп. В трех больших рандомизированных исследованиях (ISIS-1, Goteborg, MIAMI) оценивали эффекты от назначения внутривенных β-блокаторов на показатель смертности у пациентов с элевацией сегмента ST. При этом была показана из значительная эффективность у пациентов пожилого возраста. При метаанализе данных этих исследований было обнаружено, что при раннем внутривенном назначении β-блокаторов отмечалось 5%-ное снижение смертности у пациентов младше 65 лет, 23%-е – у пациентов старших возрастных групп ($p < 0,0005$). Из препаратов наиболее изучены метопролол и атенолол. Так, в исследовании GUSTO-I было показано статистически достоверное преимущество при раннем назначении атенолола внутривенно или перорально в отношении частоты возникновения разрыва миокарда и показателя смертности.

Однако следует отметить, что внутривенные β-блокаторы необходимо назначать осторожно с учетом состояния гемодинамики и класса по Killip [2, 5].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) показали хорошую эффективность сразу в нескольких исследованиях. Так, в исследованиях GISSI-3 и ISIS-4 было продемонстрировано сокращение смертности после ОИМ на протяжении 42 и 35 дней соответственно. Эти данные не были подтверждены для пациентов старше 70 лет, однако отмечалось снижение частоты смертельного исхода, остановки сердца на фоне левожелудочковой недостаточности в течение последующих 6 месяцев.

В исследовании AIRE терапия рамиприлом спустя 2-10 дней после ИМ у пациентов с клинической остановкой сердца была связана с уменьшением смертности на 36% среди больных старше 65 лет по сравнению с сокращением летальных исходов на 2% среди лиц моложе 65 лет. Ретроспективный анализ данных относительно 14 129 пациентов (от 65 лет), госпитализированных с ОИМ, показал, что применение иАПФ связано со значительным снижением смертности в течение одного года среди пациентов в возрасте 65-80 лет и лиц старшего возраста [2, 5].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II изучались в нескольких исследованиях. В исследовании OPTIMAAL пациенты старше 50 лет с ОИМ на фоне СН (фракция выброса [ФВ] – < 35% или конечно-диастолический объем – > 65 мм) получали каптоприл или лозартан в течение 10 дней после ОИМ. Средний возраст составил 67,4 года, 26,8% пациентов были старше 75 лет и около 30% пациентов не имели ОИМ без зубца Q. В течение последующих 2,7 лет уровень смертности был незначительно выше в группе лозартана, чем в группе каптоприла.

В исследовании VALLIANT пациенты с ОИМ, клинической СН или сниженной ФВ ЛЖ в течение двух лет были рандомизированы в группы валсартана, каптоприла или комбинации этих препаратов. Снижение уровня летальности во всех группах было сходным, но побочные эффекты и прекращение лечения чаще встречались при приеме комбинации препаратов. В ходе изучения данных субанализа по возрастным подгруппам обнаружено, что результаты при применении каптоприла, валсартана или комбинации этих препаратов во всех возрастных подгруппах не отличались [2, 5].

В отношении использования **антагонистов альдостерона** и **нитратов** были получены противоречивые данные.

Согласно результатам исследования EPHESUS, при лечении эплереноном по сравнению с плацебо из-за вероятности развития гиперкалиемии при клиренсе креатинина < 50 мл/мин риск возникновения осложнений у пациентов старше 75 лет превышал возможные положительные эффекты.

Pogilie_pacienty_3.qxd 04.06.2009 11:42 Page 56

Среди пациентов в возрасте 70 лет в GISSI-3 трансдермальный нитроглицерин, назначаемый в течение 24 часов после начала ОИМ, значительно снижал вероятность сочетания смертельного исхода, остановки сердца и выраженной левожелудочковой недостаточности в течение 6 месяцев на 12%. Для пациентов пожилого и старческого возраста с возвратной ишемией миокарда, легочной недостаточностью или АГ рекомендуется применение нитратов. Противопоказаниями считаются гипотония или инфаркт правого желудочка.

Эффективность **статинов** изучалась в различных исследованиях. Ни одно из исследований не имело должных масштабов для изучения эффективности статинов у лиц геронтологического профиля, накопленные данные подтверждают эффективность применения статинов в пожилом и старческом возрасте с учетом цены препаратов и эффективности высоких доз.

Так, в исследовании PROVE-IT достижение целевого уровня липопротеидов низкой плотности < 70 мг/дл после ОИМ было эффективно в предотвращении развития нестабильной стенокардии/смерти/ОИМ в последующие 2 года у пациентов старше 70 лет по сравнению с лицами более молодого возраста.

В исследовании A to Z в стадии Z эффективность применения симвастатина в группе пациентов с ОКС, которые получали консервативную терапию, лишь незначительно уступала эффективности проведения интенсивной терапии среди пациентов 65 лет. Исследования по вторичной профилактике ИБС, такие как CARE, 4S, LIPID, также доказывают эффективность гиполипидемической терапии после перенесенного ОИМ у лиц «молодого пожилого» возраста.

В исследовании HPS при сравнении симвастатина с плацебо в группе пациентов старше 70 лет наблюдали снижение АР сердечных осложнений при приеме симвастатина, как и у пациентов менее 65 лет (5,1 против 5,2%) [2, 5].

В исследовании PROSPER при сравнении правастатина с плацебо у пациентов в возрасте 70 лет и старше выявили снижение относительного риска смертельного исхода или частоты ИМ в течение 3,2 года на 15%.

Выводы

Таким образом, лечение пациентов пожилого возраста является неотъемлемой частью общей стратегии ведения пациентов с ОКС. Несмотря на имеющиеся некоторые отличия в клинической картине заболевания, полиморбидность и диагностические трудности при постановке диагноза в лечении пациентов старших возрастных групп необходимо соблюдать основные принципы, основанные на доказательных данных и необходимые для успешного проведения лечебных мероприятий.

Литература

1. Викторов А.П. Руководство по кардиологии / Под ред. проф. В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2008. – С. 408-415.

2. Долженко М.Н. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у лиц старших возрастных групп // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2007. – № 6 (8). – С. 16-21.

3. Чарная М.А., Морозов Ю.А. Современные антиагрегантные препараты и их применение в клинике (обзор литературы) // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 1. – С. 34-40.

4. Acute Coronary Care in the Elderly, Part I: Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In Collaboration With the Society of Geriatric // Cardiology Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 2549-2569.

5. Acute Coronary Care in the Elderly, Part II ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 2570-2589.

6. American Heart Association. Older Americans and cardiovascular diseases statistics. Available at: http://www.americanheart.org/presenter. Accessed June 10, 2005.

7. Antiplatelet Trialists'Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients [published correction appears in BMJ. 1994; 308: 1540] // BMJ. – 1994. – Vol. 308. – P. 81-106.

8. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [published correction appears in BMJ. 2002;324:141] // BMJ. – 2002. – Vol. 324. – P. 71-86.

9. Avezum A., Makdisse M., Spencer F. et al. GRACE Investigators. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // Am Heart J. – 2005. – Vol. 149. – P. 67-73.

10. Budaj A., Yusuf S., Mehta S.R. et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 1622-1626.

11. Braunwald E., Angiolillo D., Bates E. et al. Antiplatelet Strategies: Evaluating Their Current Role in the Setting of Acute Coronary Syndromes // Clin Cardiol. – 2008. – Vol. 31 (Suppl. 1). – № 3. – P. I-2-I-9.

12. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J. et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 527-533.

13. Peters R.J., Mehta S.R., Fox K.A. et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel inUnstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 1682-1687.

Материал подготовил В.И. Савченко.

Depr.qxd 04.06.2009 11:43 Page 57

R.C. Ziegelstein[1], K. Parakh[1], A. Sakhuja[2], U. Bhat[1]

Тромбоцитарная функция у пациентов с депрессией

Депрессия является достаточно распространенным патологическим состоянием в общей популяции населения и особенно среди людей, страдающих хроническими соматическими патологиями. При этом заболевания в комплексе более негативно влияют на показатели здоровья и качество жизни пациента. Если сравнивать показатели ухудшения здоровья среди отдельных соматических заболеваний и депрессию, то стенокардия, артриты, астма и сахарный диабет намного уступают последней. Сочетание хронического заболевания и депрессии оказывает более значительное влияние на здоровье человека, чем сочетание нескольких хронических соматических заболеваний.

Сосудистый тромбоз, связанный с поражением сердца или мозга, значительно снижает функциональное состояние организма и является наиболее распространенной причиной снижения трудоспособности во всем мире. Фактически только три заболевания – цереброваскулярная патология, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и депрессия – несут львиную долю ответственности за снижение общего уровня здоровья населения.

Сегодня общепризнанным является факт, что депрессия – предрасполагающий фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний и независимый фактор увеличения показателей смертности и возникновения осложнений у больных с ИБС. Это неудивительно, так как серотонинергические и адренергические сигнальные проводящие пути играют большую роль в этиологии и патогенезе большой депрессии и сосудистого тромбоза.

Церебральные моноаминные системы являются ключевыми в патогенезе большой депрессии и других аффективных нарушений. Серотонин сам по себе является относительно слабым агонистом тромбоцитов, но его антитромбоцитарная активность значительно увеличивается в присутствии даже небольших концентраций других тромбоцитарных агонистов, таких как адреналин, коллаген и аденозиндифосфат (АДФ). Хотя роль серотонинергических и адренергических сигнальных проводящих путей в физиологии и патофизиологии свертывающей системы крови оценивается как несущественная, во многих исследованиях связь между депрессией, тромбоцитарной активностью и сердечно-сосудистыми заболеваниями была подтверждена. Некоторые исследователи даже предположили, что антидепрессанты могут выступать в качестве кардиопротекторов и оказывать антиагрегантное действие.

Роль тромбоцитов в возникновении ИБС

Тромбоциты играют важную роль в развитии ИБС и цереброваскулярных заболеваний, так как являются ключевыми факторами в формировании сосудистого тромба. Для профилактики тромбозов используется несколько групп препаратов:

- антитромботические (нефракционированный и низкомолекулярный гепарин);
- антитромбоцитарные (аспирин, клопидогрель, дипиридамол);
- ингибиторы рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa.

Препараты данных групп используются как по отдельности, так и в комбинации.

Анализы по определению функции тромбоцитов в настоящее время редко применяются в клинической практике, несмотря на широкое использование антиагрегантных препаратов. Для определения активности тромбоцитов применяется ряд тестов.

Одним из тестов является добавление агониста (АДФ, коллагена, адреналина, арахидоновой кислоты) в образец обогащенной тромбоцитами плазмы или цельной крови. Агрегация тромбоцитов оценивается по изменению светопередачи или электрического сопротивления.

Другой метод – определение маркеров, характерных только для активированных тромбоцитов.

Потоковая цитометрия небольших объемов цельной крови применяется для обнаружения поверхностных маркеров (например, Р-селектин или активизированный гликопротеин IIb/IIIa). Таким образом оценивается активность тромбоцитов. Кроме того, активизированные тромбоциты могут выпускать в кровь активные вещества. Эти продукты (например, тромбоцитарный фактор 4 или бета-тромбоглобулин) могут также изучаться с целью определения активности тромбоцитов. Некоторые исследователи предположили, что связь между депрессией и сердечно-сосудистыми заболеваниями находится на уровне нарушения тромбоцитарной функции.

[1] Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Johns Hopkins Bayview Medical Center, Baltimore, Maryland, USA.
[2] All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India.

Depr.qxd 04.06.2009 11:43 Page 58

Нарушения функции тромбоцитов при депрессии

Серотонин является нейротрансмиттером и играет важную роль при нарушениях настроения. Предполагается, что большая депрессия напрямую связана с активностью серотонина. Тромбоциты, в свою очередь, содержат более 99% серотонина в организме человека. Процессы накопления, хранения и метаболизма серотонина очень сходны с таковыми в нейронах. Кроме того, ген, ответственный за транспорт серотонина, идентичен в обоих типах клеток. Во многих исследованиях пытались найти отклонения в серотонинергических системах тромбоцитов у пациентов с депрессией в сравнении с контрольной группой. Сравнивались количество рецепторов, уровни серотонина и чувствительность к нему, а также системы транспортировки. Трайлы, изучавшие уровень серотонина, дали противоречивые результаты, но ни в одном из них не подтверждено повышение уровня этого медиатора у пациентов с большой депрессией. При изучении плотности рецепторов серотонина на поверхности тромбоцитов было обнаружено их увеличение у пациентов с депрессией. Однако это наблюдалось только у женщин и не было подтверждено при последующем изучении.

Во многих исследованиях, в которых изучалась чувствительность рецепторов, а не их количество, было обнаружено, что серотонин вызывает более выраженную агрегацию и реакцию тромбоцитов у пациентов с депрессией, чем у лиц, входящих в контрольную группу.

В настоящее время ведется активное изучение транспортера серотонина (SERT) у пациентов с депрессией его функции. Предполагается, что при угнетении данной функции в тромбоцитах количество самого медиатора в месте повреждения сосудистой стенки резко возрастает. Метаанализ 76 исследований показал снижение связывания [3H]-имипрамина у пациентов с депрессией (связывание антидепрессанта с тромбоцитом оценивалось по активности транспортера серотонина и его функции), между тем [3H]-пароксетин не показал подобные результаты.

Необходимо также отметить роль норадреналина в развитии депрессии. Известно, что в тромбоцитах и нервной ткани присутствуют рецепторы, сходные с α_2-адренорецепторами. В некоторых исследованиях изучалось количество и активность этих рецепторов на тромбоцитах у пациентов с депрессией. Данные некоторых трайлов подтвердили факт увеличения количества рецепторов этого типа у данной группы больных в сравнении с пациентами контрольной группы соответствующего пола и возраста. Также в некоторых исследованиях было обнаружено усиление агрегации тромбоцитов в ответ на введение адреналина у пациентов с депрессией.

Действие селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на тромбоциты

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), воздействуя на транспорт серотонина, ингибируют его обратный захват в нервной ткани. Препараты данной группы воздействуют также на тромбоциты, снижая их агрегацию и процессы уплотнения тромба за счет уменьшения уровня серотонина в них и уменьшения его выхода из клетки. Это может приводить к возникновению небольших кровотечений, особенно у пациентов, уже принимающих лекарственные средства, действующие на свертывающую систему крови, например нестероидные противовоспалительные препараты.

В некоторых исследованиях изучалось действие эсциталопрама на тромбоцитарную активность. Было обнаружено, что данный препарат способен ингибировать различные тромбоцитарные биомаркеры у здоровых добровольцев и угнетать реакцию агрегации, индуцированную коллагеном и АДФ у пациентов с метаболическим синдромом. Несмотря на это, у большинства пациентов с депрессией, не имеющих соматической патологии или не принимающих антиагреганты, действие СИОЗС на тромбоциты довольно умеренное. Так, в двойном слепом исследовании сравнивалось действие одноразовой дозы (100 мг) сертралина и плацебо на тромбоцитарную активность у 12 здоровых молодых людей. Данный показатель оценивался с помощью потоковой цитометрии и определения маркеров активации на поверхности клетки, при этом никаких различий обнаружено не было.

В нескольких трайлах анализировали действие СИОЗС на тромбоцитарную активность у пациентов с заболеваниями сердца. Так, в одном исследовании плазменные уровни маркеров активации тромбоцитов были снижены, когда пациентам с большой депрессией и ИБС назначался пароксетин в течение одной недели, тогда как при приеме трициклического антидепрессанта нортриптилина этого не отмечалось. В исследовании Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial пациенты с большой депрессией и острым коронарным синдромом при госпитализации в кардиологическое отделение были рандомизированы на две группы: основную – получали сертралин и контрольную – получали плацебо соответственно. Согласно результатам данного трайла, в основной группе отмечалось снижение тромбоцитарной активности. В другом ретроспективном исследовании у всех пациентов с острым коронарным синдромом, получавших СИОЗС и ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa, а также у большинства больных, получавших аспирин, клопидогрель или гепарин, отмечалось увеличение кровотечений в сравнении с теми, кому СИОЗС не назначались.

Известно, что депрессия является частым спутником цереброваскулярной патологии. Вопросы тромбоцитарной активности при сочетании этих двух патологических состояний до конца не изучены. Однако, исходя из результатов нескольких небольших исследований, можно сказать, что отличий в количестве и активности Ib и IIb/IIIa рецепторов гликопротеина на тромбоцитах у пациентов после инсульта с депрессией и без нее нет. Существуют данные одного исследования, в котором сравнивался транспорт серотонина в тромбоцитах у пациентов с инсультом, у перенесших инсульт и у здоровых людей. Количество транспортеров серотонина было достоверно ниже сразу после инсульта в сравнении с данным показателем у здоровых людей. Однако различий в тромбоцитарной активности у пациентов с инсультом и депрессией или без нее обнаружено не было.

Depr.qxd 04.06.2009 11:43 Page 59

В исследовании типа случай-контроль была обнаружена связь между повышением риска возникновения цереброваскулярных заболеваний и приемом антидепрессантов (СИОЗС), хотя метаанализ, проводившийся до этого исследования такой связи не подтвердил.

Выводы

Депрессия, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания вносят основной вклад в ухудшение качества жизни. Они часто развиваются коморбидно и тем самым оказывают еще более выраженное влияние на функциональную активность человека. Кроме того, сегодня имеются данные различных исследований об общих патогенетических путях развития этих заболеваний, поскольку при их наличии происходит нарушение серотонинергических и адренергических путей передачи сигналов.

Существуют результаты трайлов как подтверждающие, так и опровергающие нарушения тромбоцитарной активности при большой депрессии. В настоящее время актуальным является проведение больших исследований для изучения данной проблемы.

Исходя из теории о том, что тромбоциты могут более легко активироваться при большой депрессии, можно сделать вывод, что антидепрессанты группы СИОЗС могут снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Однако современные рандомизированные исследования не подтвердили этого, хотя СИОЗС могут повышать риск развития кровотечений. Несмотря на небольшой риск их развития, врачу все же необходимо знать об этом. И если пациент получает СИОЗС и антиагрегантную терапию, желательно перевести его на антидепрессанты других групп.

Статья печатается в сокращении.
Впервые опубликована в Internal Medicine Journal, 2009, 39, 38-43.

•дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест•

Депрессия и острый инфаркт миокарда

На ежегодном собрании Американской психиатрической ассоциации 27 мая 2009 г. были объявлены результаты отдаленного анализа исследования Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART).

Исследователи обнаружили, что у пациентов, которые не вылечились от депрессии после острого эпизода острого инфаркта миокарда (ОИМ) или нестабильной стенокардии, показатель смертности был в 2 раза выше, чем у больных, психическое состояние которых восстановилось (15,6% против 28,4%). Эта тенденция сохранялась даже на протяжении семи лет от момента возникновения ОИМ. Также было обнаружено, что у пациентов с тяжелой депрессией (≥ 18 баллов по шкале Гамильтона для оценки депрессии) риск смерти был в 2 раза выше по сравнению с пациентами, имевшими меньшее количество симптомов нарушения психического здоровья (11,6% против 25,5%).

Доктор A. Glassman (Институт психиатрии штата Нью-Йорк) в своем комментарии сказал: «Удивительным является факт, что только полученные по шкале Гамильтона данные могут предсказать риск смерти у пациентов с острым коронарным синдромом на ближайшие 7 лет. Исходя из результатов исследования, можно предположить, что чем более выражена депрессия, тем более значительные патологические процессы в сердечно-сосудистой системе».

Таким образом, имеется еще одно подтверждение того, что сочетание сердечно-сосудистых заболеваний и депрессии приводит к повышению показателей смертности и частоты возникновения осложнений.

Впервые результаты исследования были опубликованы в журнале Американской медицинской ассоциации в 2002 г. В трайле оценивалась безопасность использования сертралина у пациентов с ОИМ и нестабильной стенокардией. В испытании участвовало 369 пациентов, которые были рандомизированы на две группы. В основной группе больные получали сертралин, начиная с дозировки 50 мг/день и поддерживающей дозы 200 мг/день на протяжении 24 недель. Результаты показали эффективность и безопасность использования сертралина.

В исследовании также не было выявлено различий по показателю смертности между группой пациентов, страдавших депрессией до возникновения ОИМ, и теми, у кого она развилась после приступа.

Таким образом, большинство ученых сходятся во мнении, что депрессия, возникающая после ОИМ, поддается терапии. Также имеются убедительные доказательства того, что использование препаратов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина является безопасным и эффективным.

Во время обсуждения выступила доктор E. Froelicher (Сан-Франциско, Калифорнийский университет) в поддержку простого теста для кардиологических пациентов, состоящего из двух вопросов и способного на начальных этапах оценить наличие у больных отклонений в психическом состоянии.

www.theheart.org

Trental.qxd 04.06.2009 11:43 Page 60

Е.А. Алексеева, Л.И. Богданец, В.М. Кошкин, О.Д. Наставшева,
Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Место трентала (пентоксифиллина) в программе лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий конечностей и различных сосудистых осложнений

Пентоксифиллин в настоящее время является наиболее популярным препаратом при лечении больных с различными сосудистыми заболеваниями и вторичными сосудистыми синдромами, развивающимися при многих других, несосудистых болезнях. Именно этим обстоятельством можно объяснить тот факт, что он столь долго используется в клинической практике и рамки его применения продолжают расширяться.

Оригинальный пентоксифиллин (трентал) был синтезирован в Германии компанией Hoechst и с 1972 г. по настоящее время используется в клинической практике (в США – с 1984 г., в России – с 1977 г.). Пентоксифиллин – производное метилксантина, которое улучшает реологические свойства крови, вызывая различные изменения в клетках крови и в эндотелии. Было показано, что он улучшает пластические свойства эритроцитов за счет повышения в них АТФ. Позднее также были получены данные, указывающие на то, что наряду с повышением эластичности эритроцитов важную роль для снижения вязкости крови и повышения ее текучих свойств имеют лейкоциты. Их активация приводит к снижению деформируемости, хемотаксису, снижению адгезии, дегрануляции и выделению эндоперекисей, снижению продукции фактора некроза опухоли (ФНО-α), чувствительности лейкоцитов к интерлейкину, подавлению активности Т- и В-лимфоцитов, снижению активности естественных киллеров. В результате повреждения клеток эндотелия происходит стимуляция адгезивных свойств лейкоцитов и возрастает продукция медиаторов воспалительной реакции (цитокинов) [1, 2].

Пентоксифиллин вызывает дозозависимое повышение концентрации цАМФ в мононуклеарах и полиморфонуклеарах. Считается, что этот эффект обусловлен подавлением активности фосфодиэстеразы.

Усиление адгезии полиморфоядерных клеток происходит благодаря стимулирующему действию ФНО-α. Есть данные, что он оказывает прямое токсическое влияние на клетки эндотелия, которое блокируется пентоксифиллином. ФНО-α участвует также в процессах развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови путем стимуляции эндотелиальной продукции прокоагуляционного тканевого фактора и снижения уровня эндотелиального тромбомодулина, что приводит к снижению активации протеина С.

Образование и разрушение сгустков крови представляет собой динамический процесс, включающий взаимодействие стенки поврежденного сосуда, тромбоцитов, системы свертывания крови, фибринолиза, кининовой системы, напряжение сдвига, возникающее в кровотоке, и развитие воспалительной реакции, которая осуществляется при участии большого числа медиаторов. Улучшение состояний, связанных с повышенной свертываемостью крови, предполагает также снижение агрегации и адгезии тромбоцитов, повышение уровня активатора плазминогена и плазмина, уровня антитромбина III, снижение фибриногена, уровня α_2-антиплазмина, α_1-антитрипсина и α_2-макроглобулина. В эти процессы активно вмешивается пентоксифиллин [1, 2].

Комплексные фармакологические эффекты пентоксифиллина способствуют также заживлению ран. На этот процесс влияют изменения в соединительной ткани, сопровождающиеся повышением активности коллагеназ, фибробластов, снижение продукции коллагена, фибронектина и гликозаминогликанов. На эффективность лечения пентоксифиллином негативно влияет курение, что связано с угнетением его метаболизма, проявляющееся снижением плазменной концентрации препарата на 20%.

При проведении клинических испытаний пентоксифиллина его эффективность оценивали главным образом по динамике безболевой ходьбы или максимально переносимой ходьбы, а также по данным исследования микроциркуляции и по разным показателям, отражающим функциональное состояние клеток крови.

Внедрение пентоксифиллина в клиническую практику привело к качественному изменению приоритетов в консервативной терапии заболеваний периферических сосудов, в частности к отказу от использования миотропных спазмолитиков (папаверин, дротаверин) и переходу на реологически активные препараты, основной задачей которых является улучшение микроциркуляции [3-5]. Иначе говоря, по своему вкладу в повышение эффективности лечения больных, страдающих периферическими ангиопатиями, пентоксифиллин оказал огромное влияние, и его широкое применение в клинической практике более чем оправдано даже в настоящее время, а клинический опыт позволил выбрать оптимальную дозировку данного препарата – 800-1200 мг/сут.

Trental.qxd 04.06.2009 11:43 Page 61

В таблице представлены результаты лечения больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) в нескольких клинических исследованиях с оценкой полученного эффекта по динамике дистанции безболевой ходьбы, в основном с помощью тредмил-теста. Большинство больных имели стадию артериальной недостаточности 2б.

При анализе представленных в таблице данных, прежде всего, обращает на себя внимание достаточно четкая зависимость между наблюдаемым эффектом и продолжительностью лечения. Особенно это заметно при длительности лечения 12 недель и более (24-40-48-52 недели).

Используя пентоксифиллин у 40 больных в стадии перемежающейся хромоты в течение 3 месяцев в дозе 1 200 мг/сут, мы получили положительный эффект, проявившийся уже через несколько дней, у 67,5% больных [3, 4]. Прежде всего, это проявлялось увеличением дистанции безболевой ходьбы, причем через 1 месяц она возросла в среднем в 1,7 раза (по сравнению с исходом), через 2 месяца – в 2,5 раза и через 3 месяца – в 2,9 раза. Иначе говоря, имела место постоянная положительная динамика, нарастающая на протяжении всего курса лечения.

Эффективность пентоксифиллина у больных с нарушениями периферического кровообращения различного генеза была показана в большом количестве клинических испытаний [3, 10, 13-16]. Пентоксифиллин является наиболее хорошо изученным лекарственным средством при перемежающейся хромоте. До недавнего времени это был единственный препарат, одобренный FDA для лечения этого заболевания.

Практическим выводом, следующим из приведенных данных, является рекомендация проведения лечения пентоксифиллином длительными курсами – не меньше 3 месяцев. Благодаря хорошей переносимости препарата и отсутствию «синдрома отмены» (характерного для спазмолитиков) продолжительность его применения может достигать года и больше. Медленное развитие терапевтического эффекта пентоксифиллина связывают с высвобождением серотонина, который постоянно разрушается из тромбоцитов.

В таблице приведены данные, демонстрирующие высокую эффективность применения пентоксифиллина в высоких дозах (2 400 мг)* в течение короткого времени (10 дней) при 3 стадии хронической артериальной недостаточности.

В современных рекомендациях (TASC II) наряду с препаратами для симптоматического лечения включены также препараты для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. По данным многочисленных исследований, у пациентов с ОААНК применение антиагрегантов (АСК, тиклопидин, клопидогрель) позволяет достоверно снизить относительный риск развития ишемических событий на 23%. Согласно данным исследования CAPRIE, клопидогрель на 24% эффективней АСК снижал относительный риск развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с симптомами ОААНК [6].

Клинически оправдано сочетать пентоксифиллин с клопидогрелем у пациентов с ОААНК, поскольку, с одной стороны, пентоксифиллин увеличивает дистанцию безболевой ходьбы, с другой – клопидогрель снижает риск развития сердечно-сосудистых событий. Также оправдано и сочетание пентоксифиллина с дозированными физическими нагрузками, при которых может повреждаться эндотелий. Повторяющееся системное повреждение сосудистого эндотелия усиливает атерогенез и может объяснить высокую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с перемежающейся хромотой. Влияние этих повреждающих эффектов можно уменьшить с помощью фармпрепаратов, в частности того же пентоксифиллина. Что касается его постепенной отмены по завершении курса лечения, то проведенные исследования показали, что более чем у половины больных при этом не отмечено какого-либо существенного ухудшения их состояния.

В настоящее время наряду с пентоксифиллином для лечения больных ОААНК FDA рекомендован цилостазол (в РФ не зарегистрирован) [7, 8]. Его сравнение с пентоксифиллином показало, что последний в большей степени увеличивает дистанцию безболевой ходьбы. При этом качество жизни больных практически не изменялось. Цилостазол чаще вызывал побочные эффекты (головная боль, сердцебиение, желудочно-кишечные расстройства). С учетом накопленного опыта больным рекомендовано сначала принимать пентоксифиллин, а затем при его хорошей переносимости – цилостазол.

Применение пентоксифиллина при лечении трофических язв

По данным De Sanctis [9], при лечении 85 пациентов пентоксифиллином в дозе 400 мг 3 раза в сутки заживление язв удалось получить в 88% случаев при использовании пентоксифиллина и в 44% – в группе плацебо. Среднее сокращение площади было 93% в группе пентоксифиллина и 56% – в группе плацебо. В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 80 больных с венозными язвами, проведенном Colgan et al. [10], заживление (через 6 месяцев лечения) зарегистрировано у 64% больных, тогда как в группе плацебо доля излеченных язв составила 34%.

Механизмы действия пентоксифиллина хорошо согласуются с патофизиологическими процессами, развивающимися у больных с трофическими язвами нижних конечностей. Лечение этих больных малоэффективно и требует длительного времени. Мы провели 6-месячный курс лечения тренталом в дозе 400 мг (вместе с местной обработкой язв) 109 больных с трофическими язвами различного генеза [11]. Положительный результат был получен у 84,2% больных, из них полное заживление – у 74,3%. Среднее время заживления язв – около 3 месяцев (88,3 ± 7,8 дня), примерно одинаковое при артериальном и венозном их генезе. Несмотря на длительное применение, препарат хорошо переносился больными и сохранял свое лечебное действие на протяжении всего курса лечения.

Скорость заживления язв возрастает при одновременной эластической компрессии.

Пентоксифиллин и сахарный диабет

Пентоксифиллин официально рекомендован для лечения диабетической ангиопатии, нефропатии, трофических

* Согласно инструкции по применению препарата трентал в РФ максимальная суточная доза составляет 1 200 мг.

Trental.qxd 04.06.2009 11:43 Page 62

Таблица. Результаты лечения больных ОААНК

Название исследования	Характер исследования	Авторы, год	Доза*	Длительность лечения	Эффективность
Лечение перемежающейся хромоты	Контролируемое плацебо с проведением физических тренировок	De Sanctis et al., 2002 [10]	1 800 мг	12 мес.	Увеличение ДХ в группе П. на 268% через 6 мес. и через 12 мес. – на 404%
Лечение перемежающейся хромоты и «боли покоя»	То же, но без физических тренировок	Incandela et al., 2002 [13]	2 400 мг	10 дней	При лечении П. достоверно увеличился кожный кровоток и pO_2 после нагрузки, изменения в группе плацебо достоверно ниже
Лечение тяжелых стадий ХАН	То же	Cesarorie et al., 2002 [14]	1 600 мг	40 недель	Увеличение ДХ в группе П. на 254% через 20 недель и на 329% через 40 недель. Плацебо: 158 и 183%
Лечение перемежающейся хромоты	То же	Porter et al., 1982 [15]	1 200 мг	24 недели	П.: от 111 до 195 м. Плацебо: от 95 до 135 м
То же	То же	Dettori et al.,1989 [16]	1 200 мг	52 недели	П.: от 112 до 324 м
То же	То же	В.М. Кошкин и соавт., 1997 [3]	1 200 мг	12 недель	П.: увеличение в 2,9 раза по сравнению с исходным показателем (эффект нарастал на протяжении всего курса лечения)

Примечание: П. – пентоксифиллин; ДХ – дистанция ходьбы.

нарушений, ретинопатии, однако изучение препарата у больных СД продолжается. Клинические исследования показали способность пентоксифиллина снижать гипергликемию. Обнаружена также способность пентоксифиллина угнетать образование конечных продуктов гликирования, кумуляция которых в организме способствует развитию хронических осложнений СД, в частности атеросклероза, нефропатии, ретинопатии и нейропатии [12].

Заключение

Пентоксифиллин (в России наиболее часто применяется под торговым названием трентал, компании «Санофи-Авентис»), широко назначаемый в хирургической практике, давно утвердил себя в качестве наиболее распространенного «сосудистого» препарата (по данным исследования КОМКОН Фарма, PR-index, ноябрь 2008). Именно он способствовал радикальной перестройке наших взглядов на суть консервативной терапии, в частности проводимой в условиях амбулаторной практики. Несмотря на то что пентоксифиллин первоначально был предложен для лечения периферических ангиопатий, расширение показаний к его применению в других областях медицины продолжается и в настоящее время.

При назначении пентоксифиллина необходимо соблюдать следующие рекомендации: для достижения максимальной эффективности и учитывая хорошую переносимость, препарат применяется в течение 6 месяцев и более как в стационаре, так и в амбулаторных условиях.

Таким образом, пентоксифиллин должен входить в состав комплексной терапии больных, страдающих различными нарушениями кровообращения.

Литература

1. Ehrly A.M. Improvements in the flow properties of new therapeutical approach in occlusive arterial disease // Angiology. – 1976. – Vol. 227. – P. 188-192.
2. Muller R., Lehrach F., Haemorheological role of platelet aggregation and hypercoagulability in microcirculation theoretical approach with pentoxifylline // Pharmatherapeutica. – 1980. – Vol. 2. – P. 372-9.
3. Кошкин В.М., Петухов В.А. и соавт. Трентал– 400 в ангиологической практике. Материалы международной конференции «Реабилитация и принципы консервативной терапии больных с заболеваниями сосудов нижних конечностей». – М.-Кисловодск, 1997. – 02 (приложение). – С. 57-58.
4. Кошкин В.М. Ангиоспазм и спазмолитическая терапия при заболеваниях артерий конечностей // Хирургия. – 1979. – № 9. – С. 71-75.
5. Hood S.C., Vocher D., Barber G.G. Management of intermittent claudication with pentoxifylline meta-analysis of randomized controlled trials // Can Med Assoc J. – 1996. – Vol. 155. – P. 1053-9.
6. TASC II // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2007. – Vol 33 (Suppl. 1).
7. Tjon J.A., Riemann L.E. Treatment of Intermittent Claudication with Pentoxifylline and Cilostazol // Am J Health-Syst Pharm. – 2001. – Vol. 58 (6). – P. 485-496.
8. Dawson D.L., Cutler B.S. et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication //Am J Med. – 2000. – Vol. 109. – P. 523-530.
9. De Sanctis M.T. Treatment 0f long-distance intermittent claudication with pentoxifyline a 12-month randomized trial // Angiology. – 2002. – Vol. 53 (Suppl 15). – P. 13-7.
10. Colgan M.P., Dormandy J.A., Jones P.W. et al. Oxpentifilline treatment of venous ulcers of the leg // BMJ. – 1990. – Vol. 300. – P. 972-975.
11. Кошкин В.М., Кириченко А.А., Белоусов Ю.Б. Лечение трофических язв нижних конечностей тренталом – 400. Пособие для врачей. – М., 1997. – 8 с.
12. Ушакова Е.А. Пентоксифиллин и сахарный диабет: настоящее и перспективы // Трудный пациент. – 2005. – Т. 3, № 7-8. – С. 3-11.
13. Incandela et al. Short-range intermittent claudication and rest pain: microcirculatory effects of pentoxifylline in a randomized, controlled trial // Angiology. – 2002. – Vol. 53 (Suppl. 1). – P. S27-30.
14. Cesarone M.R. et al. Treatment of severe intermittent claudication with pentoxifylline: a 40-weeks, controlled, randomised trial // Angiology. – 2002. – Vol. 53 (Suppl. 1). – P. S7-12.
15. Porter J.M. et al. Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients // Am Heart J. – 1982. – Vol. 104. – P. 66-72.
16. Dettori A.G. et al. Acenocoumarol and pentoxifylline in intermittent claudication: a controlled clinical study; the APIC study group // Angiology. – 1989. – Vol. 40. – P. 237-248.

Статья печатается в сокращении.
Впервые опубликована в «Русском медицинском журнале», 2009, Т. 17, № 5.