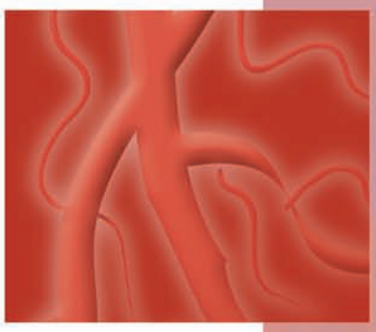
Red_kol_new.qxd 07.12.2010 17:17 Page 3

Практична ангіологія



ЗМІСТ

Огляд

Бисопролол – высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины
Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич 5

Вторинна профілактика атеротромбозу у пацієнтів після ішемічного інсульту 8

Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение
Д.В. Преображенский, А.В. Маренич, Н.Е. Романова и др. 21

Периферические вазодилататоры при сердечной недостаточности
А.Н. Беловол, И.И. Князькова 25

Клінічні дослідження

Мозговая гемодинамика и васкулярное ремоделирование у больных с различными вариантами цереброваскулярной недостаточности
В.А. Визир, А.Е. Березин, И.В. Визир 15

Применение кортексина у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта средней тяжести
Е.С. Нургужаев, Д.А. Митрохин, А.Ш. Избасарова и др.. 18

Оценка функционального состояния миокарда у больных с острым крупноочаговым инфарктом миокарда после проведенного тромболизиса
Е.Г. Арутюнян, Р.Г. Макиев, А.Э. Никитин и др. 53

Комплексное хирургическое лечение и послеоперационная реабилитация больных сахарным диабетом с деструктивными процессами на стопе
Н.В. Свиридов, С.В. Болгарская 56

Характеристика и особенности течения энцефалопатии при инсулинзависимом сахарном диабете
М.Р. Чуйко, М.К. Бодыхов, В.И. Скворцова 60

Показатели метаболизма и гемостаза у больных сахарным диабетом 2-го типа с различной выраженностью ангиопатий
Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук 64

Рекомендації

Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных (клинические рекомендации 2010 г.) 36

Новини

Диабет ускоряет развитие деменции у лиц с легкими когнитивными нарушениями 14

Терапия статинами в низких дозах улучшает эндотелиальную функцию у пациентов с сахарным диабетом и нормальным уровнем общего холестерина 35

сінево
медична лабораторія
synevo

ЄВРОПЕЙСЬКА МЕРЕЖА МЕДИЧНИХ ЛАБОРАТОРІЙ В УКРАЇНІ

Київ
Загальна площа лабораторій: 636 м. кв.
Загальна кількість персоналу: 71 чол.

Лабораторна база: вул. Північна, 2/58-А; пр-т Героїв Сталінграду, 8; Пуща-Водиця, 7 лінія

Одеса
Площа лабораторії: 157 м. кв.
Кількість персоналу: 8 чол.

Лабораторія: вул. Корольова, 5

Харків
Площа лабораторії: 109 м. кв.
Кількість персоналу: 6 чол.

Лабораторія: вул. Лермонтовська, 27

Вінниця
Площа лабораторії: 162 м. кв.
Кількість персоналу: 11 чол.

Лабораторія: вул. Литвиненка, 40

Дніпропетровськ
Площа лаб.: 290 м. кв.
Кількість перс.: 8 чол.

Лабораторія: вул. Гоголя, 15

Всеукраїнська служба інформації:
0 (800) 50 70 30 безкоштовно зі стаціонарних

Ліцензія МОЗ АВ№394464 від 09.02.08. Свідоцтво про атестацію №ПТ-453/08 від 31.12.08
Свідоцтво про атестацію бактеріологічної лабораторії №ПТ-452/08 від 31.12.08

Відеоекскурсію по лабораторії Ви можете подивитися на сайті:
www.synevo.ua

Red_kol_new.qxd 07.12.2010 17:17 Page 4

Учредитель
Игорь Иванченко

Руководитель проекта
Татьяна Артюнина

Издатель
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

Генеральный директор
Татьяна Артюнина

Медицинский консультант
Валерий Кидонь

Шеф-редактор
Елена Терещенко
Tereshchenko@id-zu.com

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

Медицинский редактор
Константин Кремец

Литературный редактор/корректор
Наталия Сахно

Дизайн/верстка
Вера Длужевская

Директор по маркетингу и рекламе
Галина Соломяная
Solomyanaya@id-zu.com

Отдел подписки и распространения
(044) 391-5476
podpiska@health-ua.com
Алла Парубец
parubec@id-zu.com

Регистрационное свидетельство
КВ №10332 от 30. 08. 2005

Подписано в печать 24. 11. 2010
Печать – ООО «Издательский дом «Аванпост-Прим»
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3
Подписной индекс – 94976

Тираж 10 000 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) 585-61-21, 585-61-22

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 НАМН 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 имени П.Л. Шупика (г. Киев)

Зербино Дмитрий Деонисович
Д.м.н., академик НАМН Украины и Украинской экологической академии наук, директор института клинической патологии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого (г. Львов)

Кобалава Жанна Давидовна
Д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и клинической фармакологии

Кулик Любомир Владимирович
Российского университета дружбы народов (г. Москва)
К.м.н., руководитель Львовского центра сердечной хирургии (г. Львов)

Маньковский Борис Никитович
Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика (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 НАМН Украины, главный невролог МЗ Украины (г. Харьков)

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

Никульников Павел Иванович
Д.м.н., заведующий отделом хирургии сосудов Института хирургии и трансплантологии НАМН 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 НАМН Украины, д.м.н., профессор, директор Института эндокринологии и обмена веществ имени 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)

Bisoprolol_D.qxd 08.12.2010 11:26 Page 5

Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич,
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, г. Москва

Бисопролол – высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины

Введение

Эра β-адреноблокаторов (β-АБ) берет свое начало в 60-х годах прошлого столетия. В настоящее время β-АБ применяются в лечении многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Способность этих препаратов улучшать прогноз здоровья и жизни у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском сыграла немаловажную роль в том, что открытие β-АБ было отмечено Нобелевской премией в области медицины.

Бисопролол – селективный β-адреноблокатор

β-АБ подразделяются на две большие группы: неселективные – оказывающие блокирующее действие на оба типа β-адренорецепторов, и селективные – вызывающие преимущественную блокаду β_1-адренорецепторов. Популярные в прошлом β-АБ с внутренней симпатомиметической активностью, за счет которой снижается отрицательный хронотропный эффект препаратов, в настоящее время не находят широкого применения. Это связано с тем, что в крупных международных исследованиях было доказано: улучшение прогноза при применении β-АБ связано с их ритм-урежающим эффектом.

Бисопролол – один из самых высокоселективных β-АБ. Селективность бисопролола фумарата к β_1-адренорецепторам более чем в 3 раза превосходит таковую у метопролола сукцината. Преимуществами бисопролола также являются высокая эффективность, длительный период полувыведения, что делает достаточным однократный прием препарата в день и тем самым обеспечивает удобство приема лекарства, высокую приверженность к лечению у пациентов при длительном назначении. Высокая селективность бисопролола определяет сравнительно редкое развитие побочных эффектов и хорошую переносимость препарата даже пациентами с относительными противопоказаниями к их назначению. За счет избирательной блокады β_1-адренорецепторов бисопрололом в терапевтических дозах (при увеличении доз селективность β-АБ утрачивается) препарат практически не оказывает влияния на гладкую мускулатуру бронхов, периферических артерий, углеводный и липидный обмены [1].

Двойной путь выведения бисопролола позволяет назначать его и пациентам с нарушениями почечной или печеночной функций. Кроме того, бисопролол меньше взаимодействует с другими сердечно-сосудистыми препаратами, что делает возможным их совместное назначение. Прием пищи также не влияет на фармакологическую активность препарата, поэтому принимать бисопролол можно до, во время и после еды, что обеспечивает дополнительное удобство для пациентов при лечении бисопрололом.

Перечисленные свойства позволяют использовать бисопролол при лечении многих ССЗ, а эффективность и безопасность этого β-АБ была подтверждена целым рядом крупных сравнительных рандомизированных исследований, составляющих базу доказательной медицины.

Бисопролол при артериальной гипертонии

Согласно Рекомендациям по лечению пациентов с артериальной гипертонией (АГ), к препаратам первой линии относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину 2, антагонисты кальция, диуретики и β-АБ. Некогда оспаривавшие первое место среди наиболее эффективных антигипертензивных препаратов с диуретиками, в настоящее время β-АБ постепенно уходят на второй план. Позиции β-АБ как препаратов первой линии при лечении АГ пошатнулись после публикации результатов ряда метаанализов. В последних были продемонстрированы меньшая эффективность β-АБ в профилактике мозговых инсультов, их неблагоприятное влияние на процессы метаболизма, увеличение новых случаев сахарного диабета при лечении β-АБ по сравнению с другими антигипертензивными препаратами [2, 3].

Результатами данных публикаций стало исключение β-АБ из средств первой линии в лечении неосложненной АГ Национальным институтом здоровья и клинического качества Великобритании (NICE) совместно с Британским обществом по изучению АГ [4].

Несмотря на бурные дискуссии, β-АБ сохранили свои позиции одного из основных антигипертензивных

Bisoprolol_D.qxd 08.12.2010 11:26 Page 6

препаратов, особенно при ряде клинических ситуаций и сопутствующих заболеваний (перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность [ХСН], тахиаритмии, глаукома, беременность) [5], хотя предпочтение в настоящее время отдается селективным β-АБ.

Антигипертензивное действие бисопролола связано со снижением сердечного выброса, уменьшением частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижением секреции и концентрации ренина в плазме, а также с воздействием на сосудодвигательные центры [1].

В ряде рандомизированных исследований с использованием различных методик заслепления показано, что бисопролол в дозе 5-10 мг/сут способствует достижению уровня артериального давления (АД) менее 140/90 мм рт. ст. у 60-88% больных АГ 1-й и 2-й степени. Результаты суточного мониторирования АД подтверждают высокую антигипертензивную эффективность, пропорциональную дозе бисопролола и сохраняющуюся в течение 24 часов. Кроме того, бисопролол в течение суток снижает АД и ЧСС во время физической нагрузки [6, 7].

В двойном слепом рандомизированном исследовании BISOMET 87 пациентов с АГ, были рандомизированы в 2 группы: принимавшие бисопролол по 10 мг/сут (n = 44) или метопролол в дозе 100 мг/сут (n = 43). Через 24 часа после последнего приема β-АБ в группе бисопролола систолическое АД при нагрузке 100 Вт на велоэргометре оставалось сниженным до 86% от максимального 3-часового эффекта бисопролола, а в группе метопролола – лишь до 63% (p = 0,02) [8].

Подтвердилось и позитивное влияние терапии бисопрололом на состояние органов-мишеней при АГ. Бисопролол оказался столь же эффективным в способности уменьшать гипертрофию левого желудочка у пациентов с АГ, как и иАПФ эналаприл [9].

Бисопролол при хронической сердечной недостаточности

В настоящее время необходимость использования β-АБ у больных ХСН подтверждена результатами огромного числа рандомизированных клинических исследований. Более 20 лет наблюдений и около 20 тысяч пациентов в более чем 30 многоцентровых рандомизированных исследованиях подтвердили эффективность препаратов группы β-АБ в снижении смертности у больных ХСН любой этиологии. Однако необходимо помнить, что всего четыре представителя класса β-АБ подтвердили свою эффективность в этих исследованиях: бисопролола фумарат, метопролола сукцинат, карведилол и небиволол.

С патогенетической точки зрения благоприятное влияние β-АБ при терапии пациентов с ХСН можно объяснить нейромодулирующим действием и снижением активности симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, снижением энергетических потребностей миокарда, включением в процесс сокращения гибернирующих кардиомиоцитов, предотвращением развития аритмий.

Именно с бисопрололом было проведено исследование CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study), в котором впервые оценили влияние терапии β-АБ на прогноз жизни у больных ХСН. Исследование CIBIS было рандомизированным контролируемым плацебо. В исследование был включен 641 пациент с ХСН III-IV функциональных классов (ФК) (по классификации NYHA) различной этиологии. Дозу бисопролола титровали с 1,25 мг до 5 мг, наблюдение проводилось в течение 2 лет. По результатам исследования общая смертность была несколько ниже в группе бисопролола, однако статистически значимого различия между группами не выявлено. Однако при анализе групп больных ХСН ишемического генеза и в группе пациентов с застойной кардиомиопатией эффективность терапии бисопрололом была доказана: в подгруппах приема бисопролола общая смертность была более чем в 2 раза ниже по сравнению с подгруппой плацебо [10].

Исследование CIBIS II окончательно подтвердило высокую эффективность бисопролола у больных ХСН. Исследование было досрочно приостановлено – так велико было преимущество бисопролола. Использование бисопролола у 2 600 больных ХСН III-IV ФК (с фракцией выброса левого желудочка менее 35%) в течение 1,3 года продемонстрировало снижение риска общей смертности на 34% (11,8 против 17,3% в группе, получавшей плацебо) [11].

Полученные в исследовании CIBIS II результаты привели к тому, что β-АБ потеснили на «олимпе» препаратов, необходимых для лечения ХСН, иАПФ, разделив с ними эту «вершину». Данные последующего исследования CIBIS III показали, что стартовая монотерапия бисопрололом с последующим переводом на комбинированную терапию с эналаприлом в сравнении с традиционным обратным назначением препаратов (старт – с монотерапии эналаприлом с последующим присоединением бисопролола) обладает такой же эффективностью и безопасностью. В исследовании CIBIS III приняли участие 1 010 пациентов с ХСН старше 65 лет II-III ФК (по классификации NYHA) [12]. Одна группа пациентов в течение первых 6 месяцев принимала бисопролол, другая – эналаприл, затем все пациенты переводились на комбинированную терапию, которая проводилась в течение 18 месяцев. В комбинированную первичную точку исследования были включены смерть и госпитализация по любой причине. Статистически значимых различий по влиянию на первичную конечную точку между группами, получавшими в качестве стартовой монотерапии бисопролол или эналаприл, не отмечалось. Однако было выявлено несколько отчетливых тенденций. Так, в группе, получавших первые 6 месяцев бисопролол, снижение риска смерти к концу года лечения составило 31% (p = 0,06), а в группе эналаприла наблюдалось более выраженное снижение риска госпитализаций и лечения декомпенсаций ХСН по сравнению с группой β-АБ. Это еще раз доказывает особенность действия β-АБ – они улучшают прогноз, но уступают иАПФ по влиянию на клиническое течение ХСН. Таким образом, была подтверждена гипотеза о свободном выборе начальной терапии у пациентов с ХСН (с иАПФ или β-АБ) [12].

Бисопролол при ишемической болезни сердца

Необходимость применения β-АБ при ишемической болезни сердца (ИБС) подтверждается результатами

Bisoprolol_D.qxd 08.12.2010 11:26 Page 7

многих клинических исследований. Наряду с нитратами и антагонистами кальция β-АБ являются основными антиангинальными средствами. Антиангинальная эффективность β-АБ обусловлена их отрицательным инотропным и хронотропным действием, приводящим к снижению потребности миокарда в кислороде, а за счет удлинения диастолы – к повышению продолжительности перфузии сердечной мышцы.

Антиангинальная и антиишемическая эффективность бисопролола была продемонстрирована в исследовании MIRSA, результаты которого показали, что бисопролол уменьшает суммарную ишемическую нагрузку и улучшает прогноз у пациентов с ИБС [13].

В исследовании TIBBS [14] оценивалось влияние бисопролола в сравнении с нифедипином на транзиторную ишемию у 330 пациентов со стабильной стенокардией с верифицированной по данным тредмил-теста и холтеровского мониторирования ЭКГ ишемией миокарда. Через 4 недели лечения в группе, принимавшей бисопролол (20 мг/сут), число эпизодов ишемии миокарда снизилось (с 8,1 ± 0,6 до 3,2 ± 0,4); общая продолжительность ишемии миокарда уменьшилась (с 99,3 ± 10,1 до 31,2 ± 5,5 мин), достоверно снизилось и число ишемических атак в утренние часы. Пациенты, у которых в результате лечения полностью устранялась транзиторная ишемия миокарда, имели более низкий риск смерти по сравнению с больными, у которых сохранялись ишемические эпизоды. Авторы отметили также увеличение вариабельности сердечного ритма на фоне лечения бисопрололом. При этом было показано отсутствие влияния ретардной формы нифедипина (40 мг/сут) на этот прогностически значимый показатель.

В исследовании J.D. Ferguson и соавт. [15] выявлена большая эффективность бисопролола при сравнении с нифедипином и равная эффективность и лучшая переносимость – при сравнении с амлодипином у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Было показано, что комбинация антагониста кальция с бисопрололом не имеет существенных преимуществ по сравнению с монотерапией β-АБ при лечении больных стабильной стенокардией.

Бисопролол при нарушениях сердечного ритма

β-АБ относятся к отдельному классу антиаритмических препаратов, однако долгое время считалось, что по антиаритмической эффективности β-АБ проигрывают препаратам I и III классов. Результаты исследования A. PIevan и соавт. [16] продемонстрировали одинаковую эффективность бисопролола в дозе 5 мг и соталола в дозе 160 мг по способности предотвращать пароксизмы мерцательной аритмии у больных после кардиоверсии. Кроме того, результаты исследования продемонстрировали большую безопасность бисопролола: препарат вызывал меньше побочных эффектов по сравнению с представителем III класса антиаритмических препаратов – соталолом. Высокая эффективность β-АБ и при лечении желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, как ритм-урежающих средств при постоянной форме мерцательной аритмии [17].

Бисопролол у курящих пациентов с ССЗ

Курение оказывает модифицирующее влияние на эффективность и безопасность лекарственных средств, в том числе и сердечно-сосудистых препаратов, применяемых для лечения кардиологических больных.

В исследовании BIMS (Bisoprolol International Multicenter Study) сравнивалась антигипертензивная эффективность бисопролола и атенолола у курящих больных АГ. Бисопролол и атенолол оказались эффективными у этой группы пациентов в 80 и 52% случаев соответственно [18].

В двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивалась антиангинальная эффективность селективного и неселективного β-АБ у курящих и некурящих пациентов с доказанной ИБС (стенокардия напряжения). Было выявлено, что бисопролол превосходил по антиангинальной и антиишемической активности пропранолол и в группе курящих, и в группе некурящих. Также селективный β-АБ превосходил неселективный пропранолол по безопасности в группе курящих пациентов с ИБС, вызывая у них меньше побочных эффектов. У курящих больных ИБС селективный β-АБ бисопролол, в отличие от пропранолола, не оказывает отрицательного действия на параметры спирограммы, характеризующие бронхиальную проходимость, что подчеркивает высокую безопасность бисопролола у курящих пациентов с ИБС [19].

Заключение

Таким образом, доказательная база бисопролола, основанная на результатах многочисленных крупных рандомизированных контролируемых исследований, подтверждает многонаправленное действие бисопролола. Доказаны его высокая эффективность и безопасность при различных ССЗ, способность не только облегчать симптомы этих заболеваний, но и улучшать прогноз здоровья и жизни у пациентов.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.
Впервые опубликована
в журнале «Рациональная фармакотерапия в кардиологии»,
2010, № 6 (1), с. 103-107.

Vtor_profilact_Gray.qxd 07.12.2010 15:25 Page 8

H.P. Adams[1]

Вторинна профілактика атеротромбозу у пацієнтів після ішемічного інсульту

Інсульт є однією з основних причин смерті та інвалідності у США. Економічні наслідки інсульту, окрім витрат на медико-санітарну допомогу, включають втрати економічної продуктивності, що є досить суттєвими. Приблизно з 780 тисяч інсультів, які щорічно виявляють у США, 87% є вторинними [1]. Хоча ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака (ТІА) можуть бути вторинними стосовно широкого спектра захворювань, атеросклероз є основною причиною цих хвороб, особливо серед осіб віком від 50 років [2]. Відрив атеросклеротичної бляшки може закінчитися тромбоемболічною оклюзією і вторинною ішемією або, спричинивши тяжкий стеноз ураженої атеросклерозом артерії, призвести до гіпоперфузії головного мозку. Щодо уражень великих екстра- і внутрішньокраніальних артерій, то атеросклерозом уражаються малі проникаючі артерії головного мозку, що може бути причиною лакунарних інфарктів.

Кардіоемболічний інсульт найчастіше спостерігається серед осіб із фібриляцією передсердь, що є непрямим наслідком ішемічної хвороби серця (ІХС).

Оскільки атеросклероз має дифузний характер судинних уражень, у пацієнтів з ТІА або інсультом часто спостерігається симптомний або безсимптомний перебіг захворювань коронарних та периферичних артерій. У результаті у пацієнтів з ішемічною неврологічною симптоматикою постійно існує ризик смерті від інфаркту міокарда (ІМ) та захворювань периферичних судин [3, 4]. Таким чином, менеджмент основних атеросклеротичних судинних захворювань є важливим при лікуванні хворих з ішемічною цереброваскулярною патологією і для попередження повторного інсульту та ішемічних подій, пов'язаних з атеросклеротичними ураженнями інших локалізацій [5-7]. Для визнання важливості постійного і ретельного контролю за атеросклеротичними захворюваннями судин Американською асоціацією серця (АНА), Американською асоціацією інсульту (ASA) та Американською колегією фахівців із захворювань грудної клітки на основі достовірних даних розроблені керівні положення для лікування пацієнтів з інсультом або ТІА [8-11].

Керування факторами ризику для успішного контролю атеросклерозу та ішемічних захворювань судин

Деякі фактори ризику, пов'язані з підвищенням імовірності поширення атеросклерозу та ІХС, не піддаються корекції. До них відносять вік, стать, етнічне походження, сімейний анамнез і генетично зумовлені передчасні судинні захворювання. Проте низка чинників, які сприяють поширенню хвороби, можуть ефективно піддаватися корекції, а саме: гіпертонія, гіперліпідемія, цукровий діабет (ЦД), тютюнопаління. Мінімізація перерахованих впливів має найважливіше значення при лікуванні атеросклерозу та зниженні ймовірності повторних ішемічних подій у пацієнтів з ІХС, ішемічним інсультом або хворобами периферичних артерій (ХПА). У таких випадках необхідно змінити спосіб життя і використовувати рецептурні препарати, які повинні призначатися лікарем первинної ланки.

Гіпертензія

Артеріальна гіпертензія (АГ) (систолічний артеріальний тиск (САТ) > 140 мм рт. ст. і діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) > 90 мм рт. ст.) є основним фактором ризику інсульту. Підвищення ДАТ та ізольовано САТ є важливими предикторами первинного або вторинного інсульту [12]. АГ зумовлює ушкодження інтракраніальних та екстракраніальних артерій до атеросклеротичного ураження, частіше за все на ділянках судинної біфуркації, хворобі малих проникаючих артерій, що постачають артеріальну кров у глибокі структури мозку [13, 14].

Корекція АГ має важливе значення як у гострій фазі ішемічного інсульту, так і подальших фазах патологічного процесу. Як низький, так і високий АТ в період гострого інсульту пов'язаний з негативними наслідками. Однак оптимальне лікування пацієнтів з АГ протягом перших кількох годин або днів після інсульту не встановлене [15]. Деякі дослідження були зосереджені на антигіпертензивній терапії, розпочатій в перші кілька днів після інсульту, однак додаткова оцінка безпечності та ефективності такої терапії залишається актуальною [15-19]. За відсутності остаточних клінічних даних доказової

[1]Department of Neurology, University of Iowa.

Vtor_profilact_Gray.qxd 07.12.2010 15:25 Page 9

медицини слід з обережністю підходити до зниження АТ під час гострої фази інсульту [20]. У багатьох випадках АТ пацієнта буде знижуватися спонтанно протягом перших кількох годин після інсульту і не потребуватиме медикаментозної корекції.

Агресивний менеджмент АГ є винятком для пацієнтів, які мають високий ризик геморагічної трансформації. Крім того, АТ у пацієнтів, яким планується введення тромболітиків, має становити < 185 мм рт. ст. для САТ і < 110 мм рт. ст. – для ДАТ [20].

Короткострокова корекція АТ під час загострення має трансформуватися у стратегію довготривалого менеджменту стану пацієнта з АГ, яким повинні займатися лікарі первинної ланки. Ефективність антигіпертензивної терапії підтверджується даними метааналізів рандомізованих досліджень: за рахунок зниження АТ у пацієнтів може бути досягнуто зменшення ризику повторного інсульту на 30-40% [21-23]. Хоча задовільний результат може бути досягнений при зниженні АТ на 5-10 мм рт. ст., метою довготривалого менеджменту є зниження АТ до нормального рівня (наприклад, < 120/80 мм рт. ст.) [24]. Позитивно впливають на рівень АТ такі зміни в способі життя, як зменшення вживання алкоголю, втрата ваги, збільшення рухової активності, обмежене споживання солі, збільшення споживання фруктів і овочів, а також відмова від куріння. Проте більшість пацієнтів з високим АТ потребують лікування антигіпертензивними препаратами (табл. 1).

Оптимальний медичний режим менеджменту АГ після інсульту до сьогодні не встановлений. Клінічні дослідження вивчали (як самостійно, так і в комбінації) ефективність інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), β-блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів та діуретиків [22, 23]. Їх дані свідчать про те, що доповнення до зниження АТ іАПФ і БРА може сповільнити прогресування атеросклерозу [25, 26]. Ці ефекти можна частково пояснити скороченням поточних судинних подій, що спостерігаються із застосуванням препаратів периндоприлу у хворих після інсульту або ТІА без супутньої АГ [27]. Хоча ці дані дуже цікаві, вони поки що не привели до широкого застосування антигіпертензивних препаратів для профілактики повторного інсульту в пацієнтів без АГ.

На основі даних рекомендацій з профілактики повторного інсульту показано, що діуретик або комбінації діуретика та іАПФ можуть бути найбільш прийнятним вибором для початкової антигіпертензивної терапії [10].

Таблиця 1. Менеджмент гіпертензії у хворих з ішемічним інсультом

Стадія АГ	АТ, мм рт. ст.		Звичайне лікування
	САТ	ДАТ	
Прегіпертензія	120-139	80-89	Зміна способу життя[1]
Стадія 1	140-159	90-99	Зміна способу життя[1] + 1 лікарський засіб[2]
Стадія 2	> 159	> 99	Зміна способу життя + 2 або більше лікарських засобів[2]

Примітки: [1] – зменшення маси тіла, збільшення рухової активності, обмежене вживання алкоголю, солі, збільшення споживання калію, що міститься у продуктах, відмова від тютюнопаління; [2] – тіазидні діуретики, іАПФ, БРА, β-блокатори та/чи блокатори кальцієвих каналів.

Таблиця 2. Менеджмент гіперліпідемії і ЦД[1]

Мета лікування	Звичайне лікування
Гіперліпідемія	
ХС ЛПНЩ < 100 мг/дл[1]	Зміна способу життя[2]
ХС ЛПВЩ > 50 мг/дл[1]	Статини, езетіміб, ніацин, гемфіброзил
ЦД	
Нормоглікемія	Зміни способу життя[2]
HbA_{1c} < 7%	Пероральні цукрознижувальні препарати (наприклад сульфонілсечовина, бігуаніди, тіазолідиндіон, меглитинід, інсулін)
Нормальний АТ	іАПФ, БРА
ХС ЛПНЩ < 70 мг/дл	Зміни способу життя[2]

Примітки: [1] – для переведення у ммоль/л необхідно помножити на 0,0259; [2] – зміни способу життя включають зниження маси тіла, збільшення фізичної активності та дотримання дієти з низьким вмістом жирів.

Гіперліпідемія

Хоча гіперліпідемію розглядають як причину атеросклерозу і підвищеного ризику вторинного інсульту, особливо серед пацієнтів молодого віку, її зв'язок з повторним інсультом залишається невідомим. Оскільки гіперліпідемія є предиктором ішемії міокарда, корекція ліпідного профілю повинна проводитися для усіх пацієнтів, які нещодавно перенесли ішемічний інсульт. Якщо рівні холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та високої щільності (ХС ЛПВЩ) виходять за межі цільового діапазону (ХС ЛПНЩ < 70-100 мг/дл, ХС ЛПВЩ > 50 мг/дл; для переведення у ммоль/л необхідно помножити на 0,0259), то необхідна комплексна програма менеджменту, яка складається зі зміни способу життя та медикаментозного лікування. Така програма має бути розпочата в лікарні та підтримуватися лікарем первинної ланки після виписки пацієнта (табл. 2) [10].

Медикаментозна терапія включає тіазидні діуретики, іАПФ, БРА II, β-блокатори, блокатори кальцієвих каналів.

У наступних кількох клінічних випробуваннях показано ефективність статинів для зниження ризику повторних серцево-судинних подій у пацієнтів після ішемічного інсульту [28-31]. Результати попередження інсульту шляхом агресивного зниження рівня холестерину вивчалися у дослідженні SPARCL [29], яке включало 4 731 учасника з анамнезом ТІА або інсульту, але без наявності в анамнезі хвороби коронарних артерій (ХКА). Це дослідження продемонструвало, що порівняно з плацебо аторвастатин знизив відносний ризик розвитку повторного інсульту на 16% протягом подальших 5 років (95% довірчий інтервал, 1-29%; p = 0,03).

Нещодавно було оновлено рекомендації AHA/ASA [9] для вторинної профілактики інсульту. Терапію статинами рекомендовано застосовувати для всіх пацієнтів з атеросклеротичним інсультом або ТІА. Крім зниження рівня ліпідів, терапія статинами приводить до стабілізації судинної системи і уповільнення прогресування атеросклерозу [32, 33].

Vtor_profilact_Gray.qxd 07.12.2010 15:25 Page 10

Останнім часом відзначено, що статини можуть збільшувати ризик виникнення геморагічного інсульту [29, 34, 35]. Однак збільшення кількості геморагічних інсультів було мінімальним, тому такі перспективи від терапії статинами, як запобігання ішемії, переважають ризик кровотечі [34]. Таким чином, відмова від лікування статинами не є обґрунтованою для пацієнтів, які мали в анамнезі ішемічний інсульт.

У хворих з гіпертригліцеридемією і низьким рівнем ХС ЛПВЩ можливе лікування езетімібом, ніацином або гемфіброзилом [36-38]. Ці препарати також можна застосовувати у пацієнтів, які не переносять статини.

Цукровий діабет

Близько 25% пацієнтів, у яких ішемічний інсульт відбувся на фоні ЦД, мають ризик виникнення повторного інсульту [39, 40]. Пацієнти з метаболічним синдромом, який включає ліпідні порушення, інсулінорезистентність, гіпертензію і абдомінальне ожиріння, також мають підвищений ризик інсульту та інших ішемічних подій [41]. У зв'язку з тим, що адекватний глікемічний контроль знижує частоту мікросудинних ускладнень і ризик атеросклеротичного ураження малих артерій, сучасні клінічні настанови з профілактики серцево-судинних ускладнень рекомендують для пацієнтів з ЦД та недавнім інсультом підтримувати нормоглікемію (рівень глікозильованого гемоглобіну < 7%) (табл. 2) [10].

У зв'язку зі збільшенням поширеності АГ і гіперліпідемії серед пацієнтів з ЦД 2-го типу агресивний менеджмент цих факторів ризику має вирішальне значення для зниження серцево-судинних ускладнень у таких хворих [41-47]. Більшість пацієнтів з ЦД потребує більше одного антигіпертензивного препарату для того, аби успішно знизити АТ. Препаратами вибору для пацієнтів з ЦД і недавнім інсультом залишаються іАПФ і БРА, що знижують ризик розвитку ниркової дисфункції [10]. Для зниження високого ризику ішемічних подій у пацієнтів з ЦД рекомендовано підтримувати рівень ХС ЛПНЩ < 70 мг/дл [10].

Тютюнопаління

Переконливі дані свідчать про те, що куріння є важливим фактором ризику розвитку ішемічного інсульту і що навіть пасивне куріння може підвищити його ризик [48-50]. Відмова від тютюнопаління приводить до швидкого скорочення ймовірності повторної ішемії, а протягом 5 років після відмови ризик інсульту знижується до рівня осіб, які ніколи не курили.

Інші фактори ризику

З метою зниження ризику інсульту в діючих клінічних настановах рекомендована також низка інших заходів споживання більшої кількості фруктів і овочів, збільшення споживання калію, зниження споживання натрію, зменшення маси тіла, регулярні фізичні вправи і відмова від вживання алкоголю [10]. Крім того, жінкам під час постменопаузального періоду необхідно уникати гормональної терапії, оскільки вона може призвести до підвищеного ризику ішемічних подій, у тому числі інсульту [52, 53].

Таблиця 3. Керівництво AHA/ASA з антитромботичної терапії у хворих з ішемічним інсультом некардіоемболічного походження (вторинна профілактика)

Настанови	Клас і рівень доказовості рекомендацій[1]
Перевага надається антиагрегантам над пероральними антикоагулянтами	I, A
Для початкової стадії лікування аспірин (50-325 мг/добу)[2], комбінація аспірину і пролонгованої дії дипіридамолу або клопідогрелу	I, A
Комбінація аспірину і пролонгованої дії дипіридамолу має перевагу над монотерапією аспірином	I, B
Клопідогрел може розглядатися як альтернатива аспірину, IIb, B	IIb, B
Для пацієнтів із непереносимістю аспірину клопідогрел є розумним вибором	IIa, B
Додавання аспірину до клопідогрелу збільшує ризик крововиливу	III, A

Примітки: [1] – клас: I – лікування є корисним і ефективним, IIa – суперечливі докази або розбіжність у думках щодо корисності та ефективності лікування; IIb – дані про корисність та ефективність лікування недостатньо; III – лікування є неефективним і/або шкідливим. Рівень доказовості: A – настанови, створені за результатами рандомізованих клінічних досліджень; B – дані одного рандомізованого клінічного дослідження або кількох нерандомізованих досліджень;
[2] – даних недостатньо, щоб зробити науково обґрунтовані рекомендації.

Таблиця 4. Керівництво Американської колегії фахівців із захворювань грудної клітки з антитромботичної терапії у хворих з ішемічним інсультом некардіоемболічного походження (вторинна профілактика)

Настанови	Клас і рівень доказовості рекомендацій[1]
Антитромбоцитарній терапії надається перевага над антикоагулянтами	I, A
Пацієнти, які підлягають каротидній ендартеректомії, повинні приймати аспірин (81-325 мг/добу) до і після операції	I, A
Пацієнти із надійно верифікованими протромботичними розладами повинні використовувати пероральні антикоагулянти замість антиагрегантів	II, C
Пацієнтам, що приймають аспірин, як із помірним так і з високим ризиком кровотечі, слід використовувати низькі дози цього препарату	I, C +
Комбінація аспірину (25 мг) і дипіридамолу пролонгованої дії (200 мг) 2 рази на день має перевагу над монотерапією аспірином	II, A
Клопідогрел має перевагу над аспірином	II, B
Пацієнти з непереносимістю аспірину повинні приймати клопідогрел	I, C +

Примітки: [1] – рівень доказовості: A – настанови, створені за результатами рандомізованих клінічних досліджень; B – суперечливі дані рандомізованих клінічних досліджень; C + – переважають дані обсерваційних досліджень; C – дані обсерваційних досліджень; [2] – прийнятною початковою антиагрегантною терапією є аспірин (50-325 мг/добу), комбінація аспірину (25 мг) і пролонгованого дипіридамолу (200 мг) 2 рази на день або клопідогрелу (75 мг/добу).

Антитромботична терапія та хірургічні/ендоваскулярні втручання

Клінічні настанови з антитромботичної терапії для вторинної профілактики інсульту в пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт некардіоемболічного походження, розроблені AHA/ASA (табл. 3) [9, 10] та Американською колегією фахівців із захворювань грудної клітки (табл. 4) [11]. Антитромботичні ліки, в тому числі пероральні антикоагулянти і антиагреганти, є визначальними

Vtor_profilact_Gray.qxd 07.12.2010 15:25 Page 11

в стратегії зниження ризику інсульту [9-11]. Пероральні антикоагулянти застосовуються для зниження ризику кардіоемболічних подій у пацієнтів, які піддаються високому ризику серцево-судинних ускладнень, в тому числі у хворих з фібриляцією передсердь. Ці препарати призначаються також багатьом пацієнтам з протромботичними розладами. Ефективність пероральної антикоагулянтної терапії для профілактики повторних ішемічних подій у пацієнтів з перенесеним інсультом та атеросклеротичним ураженням артерій вивчалася у 4 клінічних дослідженнях [54-57]. Їх результати свідчать про те, що пероральні антикоагулянти не мають переваг над антиагрегантами у профілактиці ішемічних подій, в тому числі повторного інсульту. Таким чином, на даний час немає показань до застосування довгострокової пероральної антикоагулянтної терапії у хворих, що перенесли інсульт [10].

Антиагреганти є антитромботичними препаратами вибору для попередження ішемічних подій серед осіб із симптомним атеросклерозом будь-якої локалізації. Ці засоби можуть бути ефективними незалежно від віку пацієнтів, статі, наявності супутнього ЦД або АГ [58]. У метааналізі рандомізованих клінічних досліджень, які включали учасників з інсультом або ТІА, доведено значне скорочення абсолютного ризику нефатального повторного інсульту (8,3 проти 10,8%, $p < 0,001$), нефатального ІМ (1,7 проти 2,3%, $p < 0,001$), а також ризику судинних смертей (8,0 проти 8,7%; $p = 0,04$) у групі антиагрегантної терапії [58]. Враховуючи те, що антиагреганти довели свою ефективність у скороченні ризику ішемічних подій, вони мають перевагу над іншими ліками або хірургічним втручанням.

Застосування аспірину, комбінації аспірину з екстендедрелізом, дипіридамолом, тиклопідином, клопідогрелем є показаним з метою забезпечення ефективної вторинної профілактики у хворих після ішемічного інсульту. Аспірин у дозі 30-1300 мг/добу є ефективним для захисту пацієнтів від вторинних ішемічних подій [58-61].

У декількох клінічних випробуваннях, проведених у Європі (ESPS-2 [62] та ESPRIT [63]), вивчалася дія комбінації аспірину і дипіридамолу порівняно з монотерапією аспірином. Комбіноване застосування аспірину та дипіридамолу значно скоротило відносний ризик повторного інсульту в пацієнтів, включених у дослідження ESPS-2 [62]. У дослідженні ESPRIT комбінація аспірину і дипіридамолу виявилася ефективнішою, ніж аспірин у профілактиці первинних кінцевих результатів (наприклад, судинної смерті, ІМ, нефатального інсульту чи серйозної кровотечі) [63].

У дослідженнях ESPS-2 та ESPRIT ризик кровотечі не відрізнявся між групами, які приймали аспірин або аспірин у комбінації з дипіридамолом. Первинним негативним ефектом, пов'язаним із використанням дипіридамолу, є головний біль, який в деяких випадках може стати причиною припинення лікування [62, 63].

У трьох клінічних випробуваннях [64-66] використання тиклопідину порівнювали з аспірином і плацебо у хворих, що перенесли ішемічний інсульт або ТІА. Встановлено, що тиклопідин достовірно знижував кількість ішемічних подій порівняно з плацебо (дослідження CATS) [64] та ефективніше за аспірин знижував частоту повторних ішемічних подій у дослідженні TASS [65].

Потенційними ускладненнями терапії тиклопідином є діарея, черевні розлади, шкірний висип, нейтропенія і тромботична тромбоцитопенічна пурпура [64-66]. Ці потенційно тяжкі побічні ефекти, які значною мірою виявляють протягом перших трьох місяців лікування, є відносно нечастими, однак їх нерідко спостерігає більшість лікарів США, що не призначають тиклопідин пролонгованої дії.

Клопідогрел має фармакологічні ефекти, подібні тиклопідину, але при цьому характеризується поліпшеним профілем безпеки. Випадки тромбозу, тромбоцитопенічної пурпури при застосуванні клопідогрелу виявляли набагато рідше, ніж при застосуванні тиклопідину [67, 68]. У дослідженні CAPRIE [69] у групі застосування клопідогрелу значно знизився відносний ризик розвитку основних серцево-судинних ускладнень у хворих з атеросклеротичними ураженнями судин (наприклад, ХКА, ішемічний інсульт або симптоматичні ХПА) – на 8,7% порівняно з групою, яка приймала аспірин ($p = 0,043$), ризик кровотечі при цьому не збільшувався.

Нещодавно у дослідженні PROFESS були отримані результати рандомізованих досліджень порівняння ефекту комбінованого застосування аспірину і дипіридамолу пролонгованої дії та монотерапії клопідогрелем з метою вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень у 20 332 пацієнтів з некардіоемболічним ішемічним інсультом. Протягом подальших 2,5 року не спостерігалося істотних відмінностей у швидкості настання повторного інсульту або інших серцево-судинних подій у групі аспірину із дипіридамолом пролонгованої дії та у групі, що приймала лише клопідогрел. Значні геморагічні події, зокрема внутрішньочерепні кровотечі, як правило, виявляють частіше серед пацієнтів, що приймають аспірин і дипіридамол, ніж серед тих, які застосовують клопідогрел (4,1 проти 3,6% відповідно; $p = 0,06$) [71]. Більшість пацієнтів групи комбінації аспірину і дипіридамолу, на відміну від пацієнтів групи клопідогрелу, вимушені припинити лікування в основному через головний біль (5,9 проти 0,9% відповідно) [70].

Загалом, відповідно до результатів, отриманих у дослідженні PROFESS [70], монотерапія клопідогрелем і комбінація аспірину з дипіридамолом пролонгованої дії ефективна при запобіганні повторної ішемічної події, що виявляли після ішемічного інсульту. Комбінація аспірину та клопідогрелу показала свою ефективність як засіб вторинної профілактики рецидиву ішемічних подій у пацієнтів з гострою ішемією міокарда [71, 72]. Ця комбінація також була випробувана для широкого кола пацієнтів груп ризику, у тому числі з ішемічним інсультом або ТІА. В останньому дослідженні MATCH [73] комбінація аспірину і клопідогрелу зіставлена з монотерапією клопідогрелем у хворих, що перенесли інсульт або ТІА.

Результати дослідження показують, що при зниженні ризику повторних ішемічних подій комбінація аспірину і клопідогрелу не більш ефективна, ніж монотерапія клопідогрелем. Крім того, встановлено, що комбінована терапія призводить до кровотеч у хворих з цереброваскулярною патологією [73].

Vtor_profilact_Gray.qxd 07.12.2010 15:25 Page 12

У дослідженні CHARISMA [74] проводилося порівняння комбінації аспірину з клопідогрелем та монотерапією аспірином у хворих, що перенесли ішемічні хвороби судин головного мозку, ХКА або ХПА, які документально підтверджені, або мали ≥ 3 факторів ризику атеротромбозу без документального підтвердження. Поєднання цих двох препаратів підвищує ризик сильної кровотечі у пацієнтів і значно не впливає на зниження ризику ІМ, інсульту або судинної смертності [74]. Однак аналіз підгрупи пацієнтів, які перенесли ІМ, інсульт або симптоматичну ХПА показали, що комбінація аспірину з клопідогрелем значно знижує ризик періодичних ішемічних подій, не підвищуючи ризик тяжких кровотеч [75]. У дослідженні CARESS [76] виявлено, що комбінація клопідогрелу з аспірином є ефективнішою, ніж монотерапія аспірином у запобіганні мікроемболії у пацієнтів із нещодавно діагностованим симптомним стенозом сонної артерії. Проте клінічне значення цього відкриття до сьогодні не визначено, оскільки кореляція з клінічним скороченням ішемічних подій не показана.

Короткий курс терапії комбінацією аспірину і клопідогрелу, після призначення ударної дози клопідогрелу, може використовуватися для зниження ризику розвитку судинних подій у пацієнтів з недавньою ТІА. Обґрунтуванням такого підходу є необхідність агресивно пригнічувати функцію тромбоцитів у період підвищеного ризику розвитку інсульту. Результати експериментального дослідження FASTER [77] свідчать, що комбіноване застосування аспірину і клопідогрелу може знизити ризик інсульту протягом 90 днів після ТІА. Проте необхідні подальші дослідження, щоб визначити клінічну ефективність цієї стратегії для пацієнтів з нещодавно перенесеними ТІА або ішемічним інсультом. Засновані на фактичних даних клінічні настанови для вторинної профілактики ішемічних подій у пацієнтів з некардіоемболічним інсультом або ТІА рекомендують застосування атиагрегантів [9-11]. Монотерапія аспірином, комбінація аспірину і дипіридамолу пролонгованої дії, монотерапія клопідогрелем є прийнятними варіантами для початку профілактики. Хоча застосування клопідогрелу, комбінації аспірину і дипіридамолу ефективніше порівняно з монотерапією аспірином, багато лікарів продовжують призначати лише аспірин, при тому що встановлені та відомі побічні дії препарату, до того ж не менш важливим є його безрецептурний продаж і низька вартість.

Нинішні клінічні настанови не рекомендують використовувати клопідогрел ширше, аніж аспірин у комбінації з дипіридамолом (або навпаки) у пацієнтів з некардіоемболічним інсультом або ТІА [9, 10]. При виборі методу медикаментозної профілактики для пацієнта необхідно керуватися індивідуальним підходом [9, 10], а результати дослідження PROFESS [70] можуть бути використані для майбутніх рекомендацій.

Локальний менеджмент атеросклеротичних уражень великих артерій

Хірургічні та ендоваскулярні втручання є варіантами для лікування пацієнтів з симптомами атеросклеротичного звуження великих внутрішньочерепних або екстракраніальних артерій. Каротидна ендартеректомія (КЕ) є ефективним засобом для зниження ризику інсульту у пацієнтів із симптомами помірного або тяжкого стенозу (наприклад, > 50% звуження) внутрішньої сонної артерії [78, 79]. Загалом, користь від операції є найбільшою серед пацієнтів зі стенозом в діапазоні від 70 до 99%. На даний час застосування КЕ у поєднанні з антиагрегантами та визначенням напрямку факторів ризику атеросклерозу є рекомендованим для ретельно підібраного контингенту пацієнтів зі стенозом внутрішньої сонної артерії [10].

У міжнародних дослідженнях екстракраніальні внутрішньочерепні шунти не підтвердили свою перевагу над медикаментозним лікуванням [80]. Деякі пацієнти з симптомною оклюзією внутрішньої сонної артерії мають високий ризик повторного інсульту після операції. Екстракраніальні внутрішньочерепні шунти на сьогодні оцінюються в дослідженні COSS і застосовуються у хворих із закупоркою внутрішньої сонної артерії, у яких не може бути проведена КЕ або ендоваскулярна інтервенція [81].

Ангіопластика (як правило) у поєднанні зі стентуванням використовується для лікування пацієнтів із симптоматичним артеріальним стенозом внутрішньочерепних та екстракраніальних відрізків сонної артерії або вертебробазилярних ділянок. Слід зауважити, що питання клінічного значення ендоваскулярного лікування має бути краще вивчене, оскільки велика частина наявної інформації отримана в ході неконтрольованих досліджень.

Опубліковані результати клінічних досліджень, які порівнюють КЕ з ангіопластикою і стентуванням сонної артерії, є суперечливими [82-84]. Постійні клінічні випробування, такі як CREST, повинні прояснити роль КЕ і ангіопластики/стентування сонної артерії в лікуванні хворих із тяжким стенозом внутрішньої сонної артерії.

Клінічна ефективність ендоваскулярних втручань для лікування хворих зі стенозуючими ураженнями екстракраніальних хребтових артерій або інтракраніальних судин також не встановлена. Наявні дані про такі заходи отримані в результаті невеликих випадкових досліджень [85-88]. На сьогодні тривають клінічні випробування з вивчення ролі ендоваскулярного лікування з урахуванням зауважень.

КЕ є найефективнішим хірургічним втручанням для лікування хворих з тяжким стенозом внутрішньої сонної артерії [10]. Прийняття рішення щодо хірургічного втручання залежить від таких факторів, як неврологічний статус пацієнта, наявність супутніх захворювань, тяжкість артеріального ураження, наявність виразок або внутрішньосудинних тромбів, а також від професійності хірурга. Ангіопластика і стентування сонної артерії, як правило, є додатковим варіантом для пацієнтів, яким протипоказана КЕ, у тому числі у випадках післяопераційних рецидивуючих стенозів сонної артерії, променевої терапії, контрлатеральної оклюзії внутрішньої сонної артерії, або для тих пацієнтів, у яких невисокий хірургічний ризик. Ендоваскулярні заходи можуть розглядатися як засіб лікування тих пацієнтів із симптомними екстракраніальними стенозами хребтових артерій

Vtor_profilact_CMYK.qxd 07.12.2010 17:17 Page 13

Clopidogrel

АТРОГРЕЛ

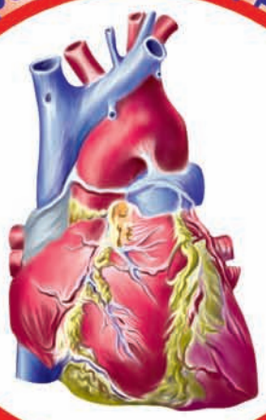
Антитромботичний засіб

Профілактика ішемічних порушень
(інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, раптової коронарної смерті, тромбозу периферичних артерій) у хворих на атеросклероз

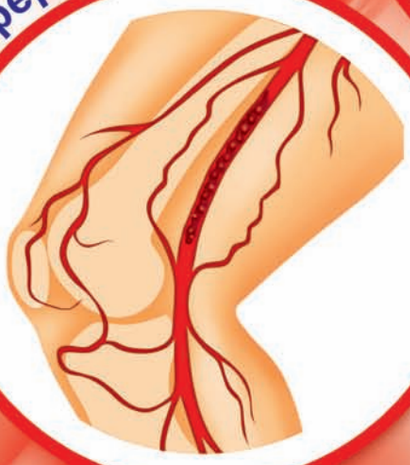
Профілактика повторних інфаркту міокарда та ішемічного інсульту

Ішемічний інсульт

Інфаркт міокарда



Тромбоз периферичних артерій



1 таблетка містить клопідогрелю у вигляді клопідогрелю бісульфату 75 мг

Європейська якість

Сертифіковано • Сертифіковано • Сертифіковано
GMP

Захист від атеротромбозу при прийомі 1 таблетки на добу

ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України від 26.06.07 № 356
Реєстраційне посвідчення № _UA/6567/01/01

ЗАТ НВЦ "БОРЩАГІВСЬКИЙ ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД"
Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

www.bhfz.com.ua
тел.: (044) 205 41 23
(консультації)

Vtor_profilact_CMYK.qxd 07.12.2010 17:17 Page 14

або внутрішньочерепними артеріальними ураженнями, у яких виявилося неефективним базисне медикаментозне лікування.

Обговорення

Зі старінням населення США і поліпшенням діагностичних можливостей кількість пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та атеросклерозом і, відповідно, високим ризиком інсульту, постійно збільшується.

Кількість пацієнтів, схильних як до первинних, так і повторних ішемічних інсультів, також зростає, і превентивні заходи для них мають вирішальне значення. Сучасні клінічні настанови виділяють і розмежовують 3 компоненти допомоги у лікуванні пацієнтів із симптомним атеросклерозом судин головного мозку: менеджмент факторів ризику, антитромбоцитарна терапія та хірургічне втручання.

Ці компоненти важливі і для первинної профілактики інсульту. Контроль факторів ризику, зокрема гіпертонія, гіперліпідемія, ЦД, куріння, має основне значення для профілактики інсульту. Менеджмент АГ спрямований на нормалізацію АТ пацієнта. Слід пам'ятати, що жодних універсальних антигіпертензивних схем, що ідеально підходили б для всіх пацієнтів без винятку, не існує. Таким чином, в очікуванні результатів поточних і майбутніх досліджень лікарям необхідно звертати увагу на анамнез пацієнта при призначенні антигіпертензивної терапії з метою контролю АТ. Хоча дані деяких досліджень попереджають, що агресивне зниження рівня холестерину може бути пов'язане з незначним підвищенням ризику геморагічного інсульту, однак переваги статинів у зниженні ймовірності виникнення повторного ішемічного інсульту та інших ішемічних судинних подій переважають ризик кровотечі. Агресивний менеджмент АТ і дисліпідемії має доповнюватися адекватним контролем рівня глюкози в крові у хворих на ЦД.

Практично всім пацієнтам, які перенесли ішемічний інсульт, слід призначати антиагреганти – аспірин, комбінацію аспірину і дипіридамолу пролонгованої дії або клопідогрел. При виборі препарату необхідно розглянути попереднє лікування пацієнта та історію ішемічних подій, а також врахувати всі протипоказання. У відповідних випадках КЕ слід розглядати як доповнення до використання лікарських засобів, у тому числі антиагрегантів. Можливо, за результатами поточних клінічних досліджень екстракраніальні та інтракраніальні шунти і стентування сонної артерії можуть бути прийнятними варіантами лікування для деяких пацієнтів з атеросклеротичними цереброваскулярними захворюваннями.

Висновки

Використання комплексного підходу до лікування, включаючи управління факторами ризику (антитромбоцитарна терапія, хірургічні методи), надають можливість знизити ризик повторного інсульту та інших ішемічних подій у пацієнтів з нещодавно перенесеним ішемічним інсультом або ТІА. Необхідне проведення подальших досліджень з метою удосконалення застосування нових препаратів, уточнення ролі наявних на даний час лікарських засобів та визначення місця і ролі хірургічного, зокрема ендоваскулярного лікування.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується скорочено. Вперше опублікована в журналі Mayo Clinic Proceedings, 2009, 84 (1): 43-51.
Переклад підготував А. Якименко.

• НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ •

Диабет ускоряет развитие деменции у лиц с легкими когнитивными нарушениями

Данные о влиянии наличия сахарного диабета (СД) на развитие легких когнитивных нарушений и деменции до недавнего времени оставались весьма противоречивыми. Расширить представления клиницистов об этой проблеме позволили результаты недавно завершившегося масштабного эпидемиологического исследования (Kungsholmen Project), совместно проведенного учеными из Швеции и Китая. В исследовании приняли участие 963 пациента без каких-либо нарушений когнитивных функций и 302 – с легкими когнитивными нарушениями (120 – с амнестическими нарушениями, 182 – с легкими когнитивными нарушениями других типов) в возрасте старше 75 лет. В течение 9 лет в обеих группах проводили клинико-лабораторное наблюдение с целью выявления начала развития легких когнитивных нарушений или деменции, верифицировавшихся в соответствии с международными критериями. Диагноз СД устанавливали на основании данных клинического обследования, анамнеза (прием сахароснижающих средств) и лабораторных данных (уровень глюкозы в крови ≥ 11 ммоль/л при его «случайном» определении – независимо от приема пищи и времени суток). Наличие у пациента преддиабета констатировали в том случае, если уровень глюкозы в крови при «случайном» его определении у человека без анамнеза СД находился в диапазоне 7,9-11 ммоль/л. Как показал анализ полученных результатов, в течение всего периода наблюдения в группе лиц, у которых на момент включения в исследование когнитивных нарушений не было (n = 963), легкие когнитивные нарушения выявили у 182 человек, а деменцию – у 212. В группе лиц с исходным наличием легких когнитивных нарушений их прогрессирование в деменцию было выявлено у 155 из 302 пациентов; при этом скорректированный относительный риск развития деменции составил 2,87 (1,30-6,34) для пациентов с СД и 4,96 (2,27-10,84) для лиц с преддиабетом. Анализ выживаемости по методу Каплан – Мейера выявил, что при наличии СД или преддиабета срок прогрессирования легких когнитивных нарушений в деменцию укорачивается в среднем на 3,18 года. Интересно, что выявленная учеными ассоциация между наличием СД или преддиабета и ускорением темпов развития деменции оказалась менее выраженной у лиц старческого возраста.

Xu W. et al., Diabetes, November, 2010, vol. 59.

Gemodinamic_Vizir_D.qxd 07.12.2010 17:17 Page 15

В.А. Визир, А.Е. Березин, И.В. Визир,
Запорожский государственный медицинский университет

Мозговая гемодинамика и васкулярное ремоделирование у больных с различными вариантами цереброваскулярной недостаточности

Установлено, что адекватная регуляция мозгового кровообращения вносит определяющий вклад в обеспечение стабильности перфузионно-метаболических потребностей мозга. Последние существенным образом страдают при формировании стенотических поражений брахиоцефальных артерий, являющихся одними из важнейших и непосредственных причин возникновения разнообразных нарушений мозгового кровообращения (НМК) преимущественно ишемического генеза [4, 7, 8, 9]. В этой связи взаимоотношения основных составляющих центральной и мозговой гемодинамики у пациентов с различными вариантами НМК могут вносить определяющий вклад в суммарный цереброваскулярный риск [2, 3].

Целью настоящего исследования явилась оценка особенностей глобального и регионарного церебрального кровотока у пациентов с различными формами НМК.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 228 больных с цереброваскулярной недостаточностью ишемического генеза, среди которых 119 пациентов с транзиторной ишемической атакой (ТИА), 73 – с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и 36 – с последствиями перенесенного мозгового ишемического инсульта (ПМИИ). Контрольную группу составили 42 здоровых участника. Клиническая характеристика обследованных лиц представлена в таблице 1.

Состояние мозгового кровотока было оценено с помощью дуплексной цветной доплерографии, сопряженной с В-модальной эхолокацией на аппарате SONOLINE VERSA PLUS (SIEMENS, Германия). Эхолокация экстракраниальных артерий производилась линейным датчиком высокого разрешения с частотой 10 MHz, визуализация интракраниального отрезка Виллизиевого круга осуществлялась с помощью транскраниальной локации фазированным датчиком с частотой 2,5 MHz по методике Aaslid R. (1986) [1]. Мы визуализировали с обеих сторон общую (ОСА), внутреннюю (ВСА), наружную сонные артерии на всем протяжении, позвоночные артерии (ПА) в цервикальном сегменте, средние мозговые артерии (СМА) из височной позиции.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от характера цереброваскулярной недостаточности, полу, возрасту и длительности заболевания

Показатели	Неврологический диагноз					
	ТИА		ДЭ		последствия ПМИИ	
	1		2		3	
	n	%	n	%	n	%
Общее количество больных (n = 228)	119	52,2	73	32	36	15,8
Мужчины	67	56,3	31	42,5	21	58,3
Женщины	52	43,7	42	57,4	15	41,7
Средний возраст больных, годы	48,08 ± 1,05		43,82 ± 1,37 $p_{1-2} < 0,05$		47,90 ± 1,58 $p_{2-3} < 0,05$	
Мужчины	47,90 ± 1,59		44,06 ± 2,58		49,52 ± 2,23	
Женщины	47,50 ± 1,45		43,70 ± 1,48		45,93 ± 1,53	
Средняя длительность заболевания, годы	7,09 ± 0,40		7,49 ± 0,61		7,20 ± 0,84	
Мужчины	6,85 ± 0,53		7,07 ± 0,81		6,80 ± 1,21	
Женщины	7,47 ± 0,62		7,86 ± 0,87		7,73 ± 1,17	

После визуализации просвета сосуда стробируемый объем располагали в проекции осевого тока крови и осуществляли доплерографическую запись потока. После обработки кривых не менее чем в трех кардиоциклах рассчитывали следующие показатели: максимальная систолическая линейная скорость (V_{max}, см/с), минимальная диастолическая линейная скорость (V_{min}, см/с), усредненная систолическая линейная скорость (TAM_x, см/с), объемная скорость (FV, л/мин), индекс резистивности (RI, ед.), пульсативный индекс (PI, ед.). Для экстракраниального отдела дополнительно измеряли толщину интимо-медиального сегмента общей сонной артерии (ТИМС ОСА) в средней трети (мм), толщину стенки артерий (ТС, мм) и их диаметр (d, мм), а также величину стеноза в соответствии с требованиями North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial [5].

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием программы SPSS для Windows'98. Результаты представлены в виде среднего значения (M), доверительного интервала 95%, ошибки средней (m). Достоверность различий количественных данных устанавливалась путем проверки «нулевой» гипотезы

Gemodinamic_Vizir_D.qxd 07.12.2010 17:17 Page 16

Таблица 2. Состояние мозговой гемодинамики у пациентов с различными вариантами НМК

Показатели	Здоровые лица (n = 42)	Пациенты с НМК		
		ТИА (n = 119)	ДЭ (n = 73)	последствия ПМИИ (n = 36)
	1	2	3	4
Объемный кровоток в брахиоцефальных артериях				
FV ВСА, мл/мин	621,33 ± 30,35	516,90 ± 15,80 $p_{1-2} < 0,05$	491,7 ± 12,6 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	428,1 ± 10,7 $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,02$ $p_{3-4} < 0,05$
FV ПА, мл/мин	200,11 ± 12,32	171,23 ± 14,50 $p_{1-2} < 0,05$	169,5 ± 11,7 $p_{1-3} < 0,05$	130,6 ± 9,2 $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,01$
ΣFV, мл/мин	821,44 ± 37,90	668,13 ± 16,11 $p_{1-2} < 0,05$	661,2 ± 14,3 $p_{1-3} < 0,05$	558,7 ± 11,2 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,05$
ОСА				
ТИМС ОСА, мм	0,62 ± 0,12	1,10 ± 0,16 $p_{1-2} < 0,05$	1,12 ± 0,09 $p_{1-3} < 0,05$	1,14 ± 0,10 $p_{1-4} < 0,05$
D ОСА, мм	4,45 ± 0,50	5,78 ± 0,28	6,33 ± 0,21 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	6,68 ± 0,21 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$
Td ОСА, мм	3,10 ± 0,10	4,74 ± 0,19 $p_{1-2} < 0,05$	5,23 ± 0,22 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	5,61 ± 0,23 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$
Td/D ОСА, ед.	0,70 ± 0,03	0,82 ± 0,03 $p_{1-2} < 0,05$	0,83 ± 0,05 $p_{1-3} < 0,05$	0,84 ± 0,02 $p_{1-4} < 0,05$
ВСА				
V_{max}, см/с	90,22 ± 5,23	75,41 ± 4,66 $p_{1-2} < 0,05$	34,6 ± 4,81 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,001$	54,23 ± 5,17 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,05$
TAM_x, см/с	65,23 ± 6,30	45,64 ± 4,45 $p_{1-2} < 0,05$	25,32 ± 2,77 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,001$	39,23 ± 3,10 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,02$ $p_{3-4} < 0,05$
V_{min}, см/с	21,97 ± 4,7	8,68 ± 2,78 $p_{1-2} < 0,05$	6,13 ± 2,15 $p_{1-3} < 0,05$	6,03 ± 3,15 $p_{1-4} < 0,05$
RI, ед.	0,44 ± 0,04	0,54 ± 0,02 $p_{1-2} < 0,05$	0,55 ± 0,02 $p_{1-3} < 0,05$	0,60 ± 0,02 $p_{1-4} < 0,05$
PI, ед.	0,77 ± 0,02	0,88 ± 0,04 $p_{1-2} < 0,05$	0,82 ± 0,02 $p_{1-3} < 0,05$	0,89 ± 0,03 $p_{1-4} < 0,05$
ПА				
V_{max}, см/с	52,12 ± 3,52	41,70 ± 5,60 $p_{1-2} < 0,05$	27,91 ± 2,45 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,001$	33,75 ± 3,44 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
TAM_x, см/с	43,50 ± 4,21	27,80 ± 4,62 $p_{1-2} < 0,05$	15,97 ± 3,33 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,001$	19,80 ± 4,10 $p_{1-4} < 0,05$
V_{min}, см/с	22,20 ± 2,30	4,78 ± 3,60 $p_{1-2} < 0,05$	4,60 ± 2,11 $p_{1-3} < 0,05$	4,66 ± 2,87 $p_{1-4} < 0,05$
RI, ед.	0,46 ± 0,02	0,59 ± 0,04 $p_{1-2} < 0,05$	0,54 ± 0,05 $p_{1-3} < 0,05$	0,58 ± 0,04 $p_{1-4} < 0,05$
PI, ед.	0,57 ± 0,03	0,89 ± 0,05 $p_{1-2} < 0,05$	0,84 ± 0,04 $p_{1-3} < 0,05$	0,86 ± 0,03 $p_{1-4} < 0,05$
СМА				
V_{max}, см/с	93,31 ± 2,30	75,32 ± 3,26 $p_{1-2} < 0,05$	54,2 ± 3,37 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	67,82 ± 4,17 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$

Продолжение таблицы 2

Показатели	Здоровые лица (n = 42)	Пациенты с НМК		
		ТИА (n = 119)	ДЭ (n = 73)	последствия ПМИИ (n = 36)
	1	2	3	4
TAM_x, см/с	72,2 ± 3,45	52,4 ± 2,49 $p_{1-2} < 0,05$	35,3 ± 2,44 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$	49,23 ± 4,60 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
V_{min}, см/с	45,62 ± 3,32	29,82 ± 2,11 $p_{1-2} < 0,05$	18,0 ± 2,57 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$	21,50 ± 3,45 $p_{1-4} < 0,05$
RI, ед.	0,45 ± 0,02	0,50 ± 0,02	0,55 ± 0,02 $p_{1-3} < 0,05$	0,60 ± 0,03 $p_{1-4} < 0,05$
PI, ед.	0,51 ± 0,01	0,60 ± 0,01 $p_{1-2} < 0,05$	0,67 ± 0,02 $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$	0,68 ± 0,01 $p_{1-4} < 0,05$

с использованием критерия p. Проверка статистической значимости различий для частотных показателей проводилась с использованием критерия χ^2, между двумя медианами – с помощью критерия U Манна – Уитни. За величину альфа-ошибки (β_α) принято значение 0,05, за величину бета-ошибки (β_β) – значение 0,2.

Результаты

В таблице 2 представлены данные о состоянии мозговой гемодинамики у больных с НМК в зависимости от клинической формы.

Как видно из таблицы 2, у всех обследованных пациентов FV мозгового кровотока достоверно ниже, чем у здоровых лиц. При этом наиболее низкие значения глобальной и регионарной FV были зарегистрированы у пациентов с ПМИИ. Также, обращает на себя внимание тот факт, что у больных ТИА и ДЭ средние значения FV в ПА и ΣFV были вполне сопоставимы между собой, достоверно превышая таковые у пациентов с ПМИИ.

Абсолютные значения ТИМС, относительной ТС ОСА и Td/D ОСА у всех обследованных пациентов существенно превышали таковые у лиц контрольной группы. При этом наиболее высокие значения были отмечены у пациентов с ПМИИ, а наименьшие – у больных с ТИА. Вместе с тем, диаметр ОСА в когорте больных с ТИА достоверно не отличался от контрольного уровня, тогда как у пациентов с ДЭ и ПМИИ – статистически значимо превышал таковой.

При анализе частотного спектра мозгового кровотока в бассейнах ОСА, ПА и СМА было установлено, что амплитуда доплеровского сигнала у всех больных с НМК достоверно ниже, а индексы сопротивлений и пульсативности достоверно выше, чем у здоровых лиц.

Вместе с тем, в бассейне ВСА низкие средние значения линейной скорости кровотока (ЛСК) были зарегистрированы у больных с ДЭ, а V_{max} – у пациентов с ТИА. Абсолютные показатели амплитуды доплеровского сигнала у пациентов с ПМИИ занимали промежуточное положение, достоверно отличаясь от таковых у больных с ТИА и ДЭ. Обращает на себя внимание фактическое отсутствие достоверных различий между средними значениями RI и PI в бассейне ВСА у больных с ТИА, ДЭ и ПМИИ.

При оценке состояния кровотока в ПА оказалось, что амплитуда ЛСК и средние значения индексов циркуляторного сопротивления у всех обследованных пациентов

Gemodinamic_Vizir_D.qxd 07.12.2010 17:17 Page 17

достоверно превышали таковые в контрольной группе. Между средними значениями V_{min}, RI и PI в когортах больных с ТИА, ДЭ и ПМИИ не было получено достоверных различий, тогда как V_{max} и $ТАМ_x$ у пациентов с ТИА статистически значимо превышали не только контрольные значения, но и аналогичные показатели у больных с ДЭ и ПМИИ. Необходимо отметить, что наиболее низкие параметры регионарного кровотока в бассейне ПА отмечались у пациентов с ДЭ.

Учитывая важную роль СМА в регуляции внутримозгового кровообращения, определенный интерес может представлять изучение характера регионарного линейного кровотока у больных с различными вариантами НМК в данном бассейне. При анализе полученных в настоящем исследовании данных было установлено, что формирование НМК сопровождается прогрессирующим снижением частотного спектра и увеличением индексов сосудистого сопротивления. При этом наиболее выраженное снижение абсолютных значений ЛСК отмечается у больных с ДЭ, а наименьшее – у пациентов с ТИА. Достоверных различий между средними значениями RI у исследуемых когортах больных не получено, тогда как статистически значимое увеличение PI по сравнению с ТИА было зарегистрировано у пациентов с ДЭ и ПМИИ.

В целом можно заключить, что полученные данные свидетельствуют о существовании однонаправленных изменений основных характеристик мозгового кровотока у больных с различными нарушениями церебральной перфузии. Это выражается в статистически достоверном снижении как суммарного, так и регионарного объемного мозгового кровотока, а также амплитуды частотного спектра ЛСК, ассоциированной с существенным увеличением периферического сосудистого сопротивления. Отмеченные особенности являются непосредственным отражением интенсификации процессов ремоделирования и реактивности брахиоцефальных артерий, проявляющихся, в частности, и в увеличении диаметра ОСА, относительной толщины стенок сонных артерий и ТИМС ОСА [6-8]. С другой стороны, показано, что формирование ригидности стенок брахиоцефальных артерий может рассматриваться как предиктор неблагоприятных васкулярных событий даже вне непосредственной связи с возникновением гемодинамически значимого стенотического поражения дистального сегмента брахиоцефальных артерий [6, 9]. Тем не менее, утолщение ТИМС и увеличение относительной толщины стенки каротид в настоящее время расцениваются как морфологический эквивалент атеросклеротического сосудистого поражения. Наличие ассоциации между тяжестью ремоделирования брахиоцефальных артерий и снижением как регионарного, так и объемного мозгового кровотока, отражает роль сосудистой стенки в поддержании адекватной ауторегуляции мозгового кровотока [7, 8].

Можно отметить, что, несмотря на однонаправленность описанных фазовых сдвигов, наиболее выраженное снижение объемного мозгового кровотока и интенсификация процессов васкулярного ремоделирования регистрируется у пациентов, перенесших мозговой ишемический инсульт, тогда как у больных с ТИА интенсивность отмеченных нарушений наименее значима. У больных с ДЭ тяжесть гемодинамических нарушений занимает промежуточное положение и выражена менее драматично, чем у пациентов с ПМИИ. Вместе с тем, именно в этой когорте больных имеет место наиболее существенное снижение частотного спектра фактически во всех обследованных мозговых бассейнах. Все это, видимо, свидетельствует об одинаковом сценарии формирования и прогрессирования цереброваскулярной недостаточности как единого процесса, основывающегося, в частности, на наличии тесных взаимосвязей между интенсивностью процессов васкулярного ремоделирования и объемного мозгового кровотока. Необходимо продолжение исследований с целью дальнейшего изучения взаимосвязи сбалансированности регионарного и тотального мозгового кровотока с одной стороны, и тяжести цереброваскулярной недостаточности – с другой.

Выводы

1. Формирование НМК независимо от тяжести цереброваскулярных расстройств сопровождается прогрессирующим снижением как суммарного, так и регионарного объемного мозгового кровотока.
2. Наибольшее снижение суммарной мозговой перфузии отмечается у пациентов, перенесших ишемический мозговой инсульт, тогда как средние значения амплитуды частотного спектра кровотока в бассейнах каротид и позвоночных артерий отмечаются у пациентов с ДЭ.
3. Интенсивность процессов ремоделирования брахиоцефальных артерий выражена в наименьшей мере у пациентов с признаками ТИА.

Литература

1. Aaslid R., Markwalder T.M., Nornes H. Non-invasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries // J. Neurosurg. – 1982. – Vol. 57. – P. 769-774.
2. Higashida R.T., Meyers P.M., Phatouros C.C. et. al. For the Technology Assessment Committees of the American Society of Interventional, Therapeutic Neuroradiology and the Society of Interventional Radiology. Reporting standards for carotid artery angioplasty and stent placement // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. e112-e134.
3. Klijn C.J.M., Kappelle L.J., van der Grond J. et. al. A new type of extracranial-intracranial bypass for recurrent hemodynamic transient ischemic attacks // Cerebrovasc Dis. – 1998. –Vol. 8. – P. 184-187.
4. Miyazawa N., Hashizume K., Uchida M. et. al. Long-term Follow-up of Asymptomatic Patients with Major Artery Occlusion: Rate of Symptomatic Change and Evaluation of Cerebral Hemodynamics // AJNR Am J Neuroradiol. – 2001. – Vol. 22. – P. 243-247.
5. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Steering Committee. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: methods, patient characteristics, and progress // Stroke. – 1991. – Vol. 22. – P. 711-720.
6. Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A. et. al. Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 915-924.
7. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association council on stroke: co-sponsored by the council on cardiovascular radiology and intervention: the American academy of neurology affirms the value of this guideline // Stroke. 2006. – Vol. 37. – P. 577-617.
8. Saver J.L., Goldstein L.B. The New Standing Guideline Committee Policy of the American Stroke Association Stroke Council. Stroke. – 2006. – Vol. 37 (3). – P. 753-753.
9. Vernieri F., Pasqualetti P., Passarelli F. at al. Outcome of Carotid Artery Occlusion Is Predicted by Cerebrovascular Reactivity // Stroke. – 1999. – Vol. 30. – P. 593-598.

Korteksin_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 18

Е.С. Нургужаев, Д.А. Митрохин, А.Ш. Избасарова, А.Е. Нургужаев, Б.Н. Раимкулов, Б.Р. Абдильманова,
Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

Применение кортексина у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта средней тяжести

Лечение ишемического инсульта (ИИ) является сложной задачей, обусловленной многообразием патобиохимических и патофизиологических механизмов, лежащих в его основе. Согласно современным данным, к ведущим направлениям метаболической защиты мозга при ИИ как в остром, так и в раннем восстановительном периодах относятся: уменьшение повреждающего действия циркуляторной гипоксии на структуры головного мозга; стимуляция окислительно-восстановительных процессов и усиление утилизации глюкозы; воздействие на систему нейротрансмиттеров и нейромедиаторов головного мозга [1-3].

Основной целью терапии ИИ в раннем периоде является восстановление функциональной интеграции центральной нервной системы (ЦНС) и неврологического дефицита. В этот период, когда уже сформировались морфологические инфарктные изменения в веществе головного мозга, все большее значение приобретает репаративная терапия с использованием средств, направленных на улучшение пластичности неповрежденной мозговой ткани и межнейронального взаимодействия. К таким препаратам относятся нейропротекторы, обладающие трофическими и модуляторными свойствами, усиливающие регенераторно-репаративные процессы, способствующие восстановлению нарушенных функций. Они оказывают прямое активирующее влияние на структуры головного мозга, улучшают память и когнитивные функции, а также повышают устойчивость ЦНС к повреждающим воздействиям [4-7].

В настоящее время созданы новые лекарственные средства – пептидные препараты, участвующие в поддержании структурного и функционального гомеостаза клеточных популяций головного мозга [6-8].

В последние годы для лечения заболеваний ЦНС успешно применяется пептидный препарат кортексин. Кортексин представляет собой комплекс полипептидов с молекулярной массой от 1000 до 10 000 дальтон, выделенных из коры головного мозга телят или свиней методом уксуснокислой экстракции. Он обладает тканеспецифическим действием на кору головного мозга, оказывает церебропротекторное, ноотропное и противосудорожное действие, снижает токсические эффекты нейротропных веществ, улучшает процессы обучения и памяти, стимулирует и ускоряет репаративные процессы в головном мозге.

Механизм действия кортексина связан с его метаболической активностью: он регулирует соотношение тормозящих и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, оказывает ГАМК-ергическое воздействие, обладает антиоксидантной активностью и способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга. Кортексин оказывает мощный нейротрофический эффект, используется в ургентной неврологии при патологических состояниях, сопровождающихся отеком-набуханием головного мозга (нейротравма, эпилептический статус, менингоэнцефалиты, комы, вегетативные состояния).

Обычно кортексин не оказывает побочного действия и практически не имеет противопоказаний к применению. Его производят в виде лиофилизированного порошка во флаконах по 10 мг; содержимое флакона перед инъекцией растворяют в 1,0-2,0 мл 0,5% раствора новокаина, воды для инъекций или изотонического раствора хлорида натрия и вводят внутримышечно по 10 мг ежедневно однократно в течение 10 дней (по 100 мг на курс лечения). При необходимости проводят повторные курсы терапии через 3-6 месяцев.

Результаты многолетних клинических исследований кортексина подтверждают его эффективность у пациентов с различной патологией нервной системы (инсульт, хроническая ишемия мозга, черепно-мозговая травма, энцефалопатии различного генеза). Кроме того, препарат нашел широкое применение в детской неврологии, его положительное терапевтическое влияние отмечено при перинатальном повреждении ЦНС, детском церебральном параличе, резидуально-органической патологии с задержкой психомоторного и речевого развития, синдромами дефицита внимания и вегетативной дисфункции [4, 5, 10].

Целью настоящей работы явилось изучение терапевтической эффективности применения кортексина в раннем восстановительном периоде ИИ с оценкой динамики клинико-неврологических симптомов и параклинических показателей.

Korteksin_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 19

Материал и методы исследования

В клинике нервных болезней Казахского национального медицинского университета на базе отделения нейрореабилитации ГКБ № 1 проведено обследование и лечение у 68 больных (41 мужчина и 27 женщин) в раннем восстановительном периоде ИИ в возрасте от 45 до 74 лет (в среднем 60,5 ± 2,8 года).

У всех пациентов был установлен диагноз в соответствии с классификацией сосудистых поражений мозга (1985) Института неврологии РАМН и МКБ-10.

Диагноз ИИ устанавливали на основании клинического и неврологического обследования, лабораторных исследований цереброспинальной жидкости, данных компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии головного мозга. У всех пациентов был диагностирован ИИ средней тяжести (размер очага ишемии на КТ составлял < 30 мм). У 53 (77,9%) пациентов отмечали атеротромботический патогенетический вариант развития инсульта, у 15 (22,1%) – кардиоэмболический. Из исследования были исключены пациенты с грубой соматической патологией, сопровождавшейся нарушением системной гемодинамики и/или метаболизма, с выраженной деменцией, эпилепсией, повторными инсультами, тяжелыми речевыми нарушениями в виде сенсомоторной афазии, а также больные с тяжелым ИИ – с размерами очага ишемии на КТ > 30 мм. Давность перенесенного ИИ составляла от 6 месяцев до 1 года.

Обследованные были распределены на 2 группы. Основную группу составили 35 (51,5 ± 6,1%) больных, контрольную – 33 (48,5 ± 6,1%) пациента, сопоставимые по возрасту, полу, клинико-неврологическим проявлениям заболевания. Пациенты обеих групп получали базисную терапию, направленную на нормализацию нарушений системной и церебральной гемодинамики, реологических свойств крови. Лицам основной группы наряду с базисной терапией назначался внутримышечно кортексин в дозе 10 мг, предварительно растворенный в 2 мл изотонического раствора хлорида натрия. Длительность терапии кортексином составляла 10 дней. Больные контрольной группы получали только стандартную базисную терапию. Пациенты обеих групп полностью завершили 10-дневный курс лечения.

Клинико-неврологическое обследование и параклинические исследования проводили всем больным до и после комплексного лечения (через 10 дней).

Анализировались данные неврологического статуса пациентов с оценкой симптомов в баллах по шкале Orgogozo, оригинальной шкале, оценивались моторные функции и бытовая адаптация с использованием индекса Бартель, степень мышечной спастичности на стороне гемипареза определялась по модифицированной 5-балльной шкале Ашфорта [3, 13]. Нейропсихологическое обследование проводилось по методике А.Р. Лурия (исследование памяти, внимания, подвижности и истощаемости нервных процессов). Степень общего когнитивного дефицита отслеживали по кратким шкалам интегральной оценки состояния высших психических функций: краткая шкала психического статуса – Mini Mental State Examination (MMSE), тест на ориентацию, память и концентрацию – Orientation Memory Concentration Test.

Церебральная гемодинамика изучалась с помощью ультразвуковой транскраниальной доплерографии (ТКДГ) на аппарате Basic TCD фирмы Nicolet.

Для оценки функционального состояния головного мозга исследовали его биоэлектрическую активность методом электроэнцефалограммы (ЭЭГ) (компьютерный 16-канальный электроэнцефалограф Biomedical EEG фирмы Nicolet).

Оценивали также биохимические показатели (триглицериды, холестерин, коагулограмма), проводили исследования глазного дна.

Статистическая обработка включала расчет средних величин, их стандартных ошибок. Достоверность различий до и после лечения в основной и контрольной группах оценивали по t-критерию Стьюдента. Результаты являлись достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Оценка клинических симптомов в раннем восстановительном периоде ИИ показала, что у пациентов обеих групп, кроме очаговых и общемозговых проявлений, отмечали снижение памяти и внимания, замедленность когнитивной деятельности, снижение умственной работоспособности, торпидность психических реакций. У больных основной группы, получавших в составе комплексного лечения кортексин, наблюдался более выраженный и достоверный регресс клинических симптомов в сравнении с контрольной группой (табл. 1).

Снижение памяти и внимания отмечены у большинства пациентов обеих групп. Под влиянием кортексина в основной группе зафиксировано достоверное ($p < 0,001$) уменьшение расстройств памяти, тогда как в контрольной группе достоверных различий не выявлено. Выявляли значительное уменьшение общемозговых проявлений на фоне курса лечения с использованием кортексина

Таблица 1. Динамика клинико-неврологических показателей на фоне комплексного лечения (M ± m), %

Проявление	Основная группа (n = 350)		Контрольная группа (n = 33)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Снижение памяти и внимания	94,3 ± 3,9	42,9 ± 8,4**	90,9 ± 5,0	69,7 ± 8,0
Головная боль	74,3 ± 7,4	51,4 ± 8,4*	78,8 ± 7,1	57,6 ± 8,6*
Головокружение (несистемное)	97,1 ± 2,8	54,3 ± 8,4**	90,9 ± 5,0	63,6 ± 8,4*
Нарушение ночного сна	62,9 ± 8,2	45,7 ± 8,4	66,7 ± 8,2	51,5 ± 8,7
Страх, тревога, слабодушие	42,9 ± 8,4	8,6 ± 4,7**	39,4 ± 8,5	27,3 ± 7,8
Мышечная спастичность	28,6 ± 7,6	17,1 ± 6,3*	33,3 ± 8,2	27,3 ± 7,8
Пирамидная недостаточность	31,4 ± 7,8	22,9 ± 7,1	30,3 ± 8,0	24,2 ± 7,5
Мозжечковые расстройства	20,9 ± 6,8	11,4 ± 5,4	24,2 ± 7,5	18,2 ± 6,7
Нарушения ходьбы	22,9 ± 7,1	20,0 ± 6,8	27,3 ± 7,8	24,2 ± 7,4

Примечание: * – достоверность различий с показателем до лечения: $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Korteksin_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 20

Таблица 2. Количественная оценка клинической эффективности кортексина (M ± m), баллы

Группа	Индекс Бартель		Шкала Orgogozo		Оригинальная шкала	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Основная (n =35)	75,2 ± 4,1	92,9 ± 5,5*	71,5 ± 3,9	90,3 ± 5,7*	41,4 ± 1,4	46,8 ± 1,7
Контрольная (n =33)	76,5 ± 4,1	82,8 ± 4,6	70,7 ± 3,8	77,8 ± 4,2	40,6 ± 1,4	43,2 ± 1,6

Примечание: * – достоверность различий с показателем до лечения: $p < 0,05$.

Таблица 3. Изменения нейропсихологических показателей на фоне комплексного лечения (M ± m)

Метод исследования	Основная группа (n = 35)		Контрольная группа (n = 33)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Вербальные ассоциации, количество слов:				
животные	8,5 ± 3,2	15,9 ± 5,1*	8,7 ± 3,3	10,5 ± 4,1
глаголы	10,4 ± 4,1	15,3 ± 4,9	10,2 ± 3,9	11,4 ± 4,2
Тест Шульте, с	80,3 ± 9,8	62,1 ± 8,1	81,5 ± 9,9	76,4 ± 8,3
Тест «10 слов», количество воспроизведенных слов	4,9 ± 2,3	8,7 ± 3,3*	5,0 ± 2,4	6,4 ± 2,8

Примечание: * – достоверность различий с показателем до лечения: $p < 0,05$.

($p < 0,05$). Выраженный регресс отмечен и в отношении спастичности мышц на стороне гемипареза. У больных уменьшились неприятные ощущения, тяжесть и боли в парализованных спастичных конечностях. Уменьшение спастичности наблюдалось у больных обеих групп, но было достоверно значимым в основной группе ($p < 0,05$).

При анализе выраженности парезов выявлено их более заметное, но статистически недостоверное снижение в группе больных, получавших кортексин.

Эффективность восстановления нарушенных неврологических функций и состояние бытовой адаптации оценивались по шкале Orgogozo, оригинальной шкале, индексу Бартель (табл. 2).

Таким образом, у больных, получавших кортексин, восстановление нарушенных функций было более значительным, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

У пациентов в раннем восстановительном периоде ИИ ведущими когнитивными расстройствами были снижение памяти, умственной работоспособности, трудности усвоения психомоторных программ, повышенная инертность и торпидность психических реакций. Исследование показало умеренно выраженные нарушения памяти, внимания, восприятия, ориентации, речи, чтения, письма. Динамика общего когнитивного дефекта по шкале MMSE у обследуемых больных в процессе лечения была положительной. Статистически значимые изменения ($p < 0,05$) отмечены в основной группе, особенно при исследовании памяти (до лечения 2,93 ± 0,45 балла, после лечения 4,28 ± 0,49 балла) и внимания (от 3,69 ± 0,58 до 5,34 ± 0,67 балла соответственно). В группе контроля статистически значимой динамики баллов по шкале MMSE не наблюдалось ($p > 0,05$).

У пациентов основной группы отмечено улучшение умственной работоспособности и концентрации внимания по результатам пробы Шульте. При проведении теста на запоминание 10 слов выявлена положительная тенденция, проявившаяся в увеличении среднего количества воспроизведенных слов, после проведенного лечения, также повысилось качество отсроченной памяти ($p < 0,05$). Результаты тестов на речевую беглость продемонстрировали, что пациенты, получавшие кортексин, показали большую скорость ($p < 0,05$) в воспроизведении свободной ассоциации слов (называние животных и глаголов) сравнительно с контрольной группой (табл. 3).

По данным ЭЭГ, наиболее типичным для больных в раннем восстановительном периоде ИИ явилась межполушарная асимметрия со снижением суммарной мощности спектра в альфа-диапазоне в пораженном полушарии и возрастание мощности тета-активности в проекции ишемического очага. После проведенного лечения у больных контрольной группы, как правило, наблюдалась тенденция к сглаживанию межполушарной асимметрии и уменьшению выраженности тета-активности. В то время как у больных основной группы, получавших кортексин, регистрировалось значительное увеличение мощности спектра в альфа-диапазоне преимущественно в здоровом полушарии ($p < 0,05$), а также заметное уменьшение выраженности медленно-волновой активности и острых волн в проекции ишемического очага.

При исследовании церебральной гемодинамики, по данным ТКДГ, у больных обеих групп достоверных статистически значимых положительных изменений не отмечалось.

По окончании лечения улучшение общего состояния наблюдалось у 27 (77,1%) больных основной группы, у 8 (22,9%) – состояние не изменилось. Показатели в контрольной группе составили соответственно: улучшение у 18 (54,5 ± 8,7%) больных, без изменений у 16 (48,5 ± 8,7%) пациентов. Побочных реакций на медикаменты не отмечено.

Анализируя полученные данные, применение кортексина положительно влияет на когнитивные функции и нейродинамические церебральные процессы, это подтверждается достоверным увеличением быстроты и эффективности выполнения умственной работоспособности, памяти и концентрации внимания. У больных в раннем восстановительном периоде ИИ, получавших кортексин, происходит более значительное по сравнению с контрольной группой восстановление нарушенных функций. В динамике лечения кортексином наблюдалось улучшение биоэлектрической активности головного мозга, что проявляется увеличением альфа-активности и уменьшением выраженности медленно-волновой активности и острых волн в проекции ишемического очага.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована в «Журнале неврологии и психиатрии», 2009, № 7, с. 66-69.

***

HemoCue_Gray.qxd 07.12.2010 15:26 Page 21

Д.В. Преображенский, А.В. Маренич, Н.Е. Романова, В.Г. Киктев, Б.А. Сидоренко,
Медицинский центр управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение

Значение сахарного диабета (СД) и гипертонической болезни (ГБ) как этиологических факторов возрастает из года в год. В то время как в США общее число больных с терминальной почечной недостаточностью возрастает в среднем на 5,7%, количество больных СД или ГБ, у которых развивается терминальная почечная недостаточность, увеличивается на 8,3%. Учитывая большую распространенность СД и ГБ в общей популяции, важное значение имеет поиск ранних признаков поражения почек у больных этими заболеваниями.

Одним из ранних признаков поражения почек у больных СД и ГБ является микроальбуминурия (МАУ).

Определение микроальбуминурии

У здоровых людей экскреция белка с мочой составляет менее 150 мг/дл, а экскреция альбуминов с мочой – менее 30 мг/дл. При отсутствии инфекции мочевыводящих путей и острого заболевания повышенная экскреция альбуминов с мочой, как правило, отражает патологию клубочкового аппарата почек. Микроальбуминурией считается тот диапазон концентраций альбуминов, который не определяется обычными методами (например, путем осаждения сульфосалициловой кислотой), – от 30 до 300 мг/сут или от 20 до 200 мкг/мин (табл. 1).

Для количественного определения уровня экскреции альбуминов с мочой используются радиоиммунные, иммуноферментные и иммунотурбидиметрические методы. Обычно содержание альбуминов определяют в моче, собранной за 24 часа, хотя удобнее использовать для этой цели либо первую утреннюю порцию мочи, либо мочу, собранную утром за 4 часа, либо мочу, собранную за ночное время (за 8-12 часов). Если содержание альбуминов определяется в первой утренней порции или в порции мочи, собранной в ночное время, то уровень экскреции альбуминов с мочой выражают в мг на 1 л мочи.

Таблица 1. Определение МАУ

Показатель	Значение
Скорость экскреции альбуминов с мочой	30-300 мг/сут
	20-200 мг/мин
Содержание альбуминов в ранней утренней порции мочи	30-300 мг/л
Отношение альбумины : креатинин	30-300 мг/г (в США)
	2,5-25 мг/ммоль* (в странах Европы)

Примечание: * – у женщин нижний предел отношения альбумины/креатинин составляет 3,5 мг/ммоль, поскольку у них меньше экскреция креатинина.

Зачастую трудно бывает точно измерить время, в течение которого собиралась моча; в таких случаях рекомендуется определять отношение альбуминов к креатинину в моче, в особенности в первой утренней порции. В норме соотношение альбумины/креатинин составляет менее 30 мг/г или менее 2,5-3,5 мг/ммоль (табл. 1).

Экскреция альбуминов с мочой колеблется в течение суток в широких пределах. Например, в ночное время экскреция альбуминов с мочой на 30-50% меньше, чем в дневное время, что, по-видимому, связано с тем, что ночью в горизонтальном положении ниже уровень системного артериального давления (АД), почечный плазмоток и скорость клубочковой фильтрации. С другой стороны, уровень экскреции альбуминов с мочой значительно возрастает в вертикальном положении и после физической нагрузки: от 30 до 300 мг/л.

Экскреция альбуминов с мочой значительно увеличивается при повышенном потреблении белков с пищей, после тяжелой физической нагрузки, у больных с инфекцией мочевыводящих путей и сердечной недостаточностью, а также с некоторыми другими заболеваниями. С другой стороны, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и нестероидные противовоспалительные препараты могут уменьшать экскрецию альбуминов с мочой.

Скорость экскреции альбуминов с мочой в значительной мере зависит от возраста и расы, а также массы тела и уровня АД. Аномальная экскреция альбуминов с мочой чаще встречается у лиц пожилого возраста, чем у более молодых; чаще у темнокожих, чем у людей с белой кожей. МАУ часто сочетается с ожирением и артериальной гипертензией (АГ). У курильщиков экскреция альбуминов с мочой выше, чем у некурящих.

HemoCue_Gray.qxd 07.12.2010 15:26 Page 22

Учитывая значительную вариабельность экскреции альбуминов с мочой, диагностическое значение имеет лишь персистирующая МАУ, под которой понимают обнаружение МАУ не менее, чем в двух из трех последовательных анализах мочи, выполненных за 3-6 месяцев.

Эксперты ВОЗ и другие исследователи рекомендуют ежегодно определять экскрецию альбуминов с мочой у больных СД 1-го типа старше 12-15 лет спустя 5 лет после начала заболевания и у всех больных СД 2-го типа не старше 70 лет.

Распространенность микроальбуминурии

Распространенность МАУ в общей популяции колеблется от 5 до 15%. Частота обнаружения МАУ в общей популяции практически не зависит от используемых критериев и пола обследованных лиц (табл. 2). В то же время наблюдается тесная связь между частотой обнаружения МАУ и курением, индексом массы тела, уровнем АД и плазменными концентрациями холестерина. Особенно значительно зависит частота обнаружения МАУ от наличия или отсутствия СД и АГ. По данным различных исследователей, МАУ встречается у 10-40% больных СД 1-го типа и 15-40% больных СД 2-го типа. Так, например, МАУ определялась примерно у 15% из 530 больных СД 1-го типа, включенных в рандомизированное исследование EUCLID.

Частота обнаружения МАУ возрастает с увеличением длительности заболевания при СД как 1-го типа, так и 2-го. Например, в крупном британском исследовании UK Prospective Diabetes Study МАУ выявлялась у 12% больных с впервые выявленным СД 2-го типа и почти у 30% больных с длительностью заболевания более 12 лет. По расчетам H. Parving et al., частота новых случаев МАУ у больных СД колеблется от 1 до 3% в год.

Данные литературы о частоте обнаружения МАУ среди больных ГБ без СД немногочисленны и противоречивы. По данным различных авторов, распространенность МАУ при ГБ колеблется в очень широких пределах – от 3 до 72%, в зависимости от тяжести гипертензии и сопутствующих заболеваний.

По наблюдениям большинства исследователей, у нелеченых больных мягкой и умеренной АГ распространенность МАУ колеблется от 15 до 40%, составляя, в среднем, около 25%. Частота обнаружения МАУ выше у больных с впервые диагностированной АГ и больных, не получающих антигипертензивных препаратов. Частота обнаружения МАУ у нелеченых больных ГБ зависит от массы тела. Так, например, A. Mimran и J. Ribstein обнаружили МАУ у 35% нелеченых больных с АГ с ожирением, но лишь у 26% худых больных с АГ.

О значительно более низкой частоте МАУ у больных ГБ сообщают такие исследователи, как R. Pontremoli et al. и E. Ritz et al., которые обследовали преимущественно больных среднего возраста.

Так, R. Pontremoli et al. обнаружили МАУ у 6,7% из 787 больных ГБ, причем у мужчин и женщин распространенность микроальбуминурии была практически одинаковой (6,4 и 7,1% соответственно).

Таблица 2. Частота обнаружения МАУ в недиабетической популяции в зависимости от пола и используемых критериев

Показатель	Мужчины (n = 677)	Женщины (n = 890)
Скорость экскреции альбуминов с мочой > 20 мкг/мин	5,6%	2,4%
Уровень экскреции альбуминов с мочой > 30 мг/л	7,1%	6,2%
Отношение альбумины : креатинин в моче > 2,5 мг/ммоль	4,7%	11,1%

Таблица 3. Частота обнаружения МАУ в недиабетической популяции в зависимости от возраста и уровня АД

Группа больных	Скорость экскреции альбуминов с мочой		
	< 20 мкг/мин	20-50 мкг/мин	> 50 мкг/мин
Возраст < 60 лет			
Без АГ (n = 177)	95,4%	3,4%	1,2%
С АГ (n = 210)	94,3%	2,8%	2,9%
Возраст > 60 лет			
Без АГ (n = 37)	97,3%	0,0%	2,7%
С АГ (n = 228)	87,8%	5,7%	6,5%

E. Ritz et al. нефелометрическим методом определяли содержание альбуминов в утренней порции мочи у 856 амбулаторных больных. Среди обследованных больных у 627 была АГ, причем у 332 АД на фоне терапии было повышенным, у 231 – нормальным, а 64 больных не получали лекарственной терапии. Полученные результаты приведены в таблице 3.

Как видно, повышенная экскреция альбуминов с мочой обнаруживается у 5,8% больных ГБ моложе 60 лет и 12,2% больных пожилого возраста. Следовательно, распространенность МАУ у амбулаторных больных ГБ среднего возраста, получающих медикаментозную терапию, практически не отличается от таковой в общей популяции. Лишь у нелеченых больных и больных старше 60 лет наблюдается более высокая частота МАУ, чем в общей популяции.

Недавние исследования показали, что существует наследственная предрасположенность к повышенной экскреции альбуминов с мочой. Так, например, J. Fauvel et al. сообщили о повышенном содержании альбуминов в моче у детей с нормальным АД, близкие родственники которых страдали ГБ. Интересно, что указания на АГ в семейном анамнезе значительно чаще встречались у детей с протеинурией/микрогематурией. По данным B. Grunfeld et al., средняя скорость экскреции альбуминов с мочой у нормотензивных детей, родители которых страдали АГ, выше, чем у нормотензивных детей, у родителей которых не было АГ. P. Valensi et al. обнаружили высокую частоту МАУ у лиц с ожирением, особенно среди тех, в семейном анамнезе которых имелись указания на АГ. У лиц без СД J. Woo et al. отметили связь альбуминурии с уровнем АД и сывороточными уровнями инсулина натощак.

Следовательно, существует семейная предрасположенность к развитию МАУ, которая, возможно, сочетается с предрасположенностью к метаболическим нарушениям.

***

HemoCue_CMYK.qxd 07.12.2010 15:26 Page 23

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ™

Pharmasco™

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ

HEMOCUE®

ПОРТАТИВНІ АНАЛІЗАТОРИ

Апарати HemoCue є портативними аналізаторами, що мають точність лабораторного обладнання та забезпечують своєчасну діагностику, моніторинг динаміки лікування і профілактику ускладнень.

HemoCue Albumin 201+:

• портативний аналізатор для кількісного визначення мікроальбуміну в сечі.

HemoCue Glucose 201+:

• портативний аналізатор для кількісного визначення глюкози у зразках цільної венозної, артеріальної, капілярної крові.

HemoCue Hb 201+:

• портативний аналізатор для кількісного визначення гемоглобіну у зразках цільної венозної, артеріальної, капілярної крові.

ПЕРЕВАГИ:

- **швидке отримання кількісних результатів вимірювання;**
- **використовуються для скринінгу, діагностики та моніторингу;**
- **легкі та зручні в експлуатації;**
- **вимірювання відбувається в кюветах HemoCue, що вже містять реактиви.**

CE

ТОВ "ФАРМАСКО".ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ.
тел.: (+38 044) 537 08 04
e-mail:contact@pharmasco.com
www.pharmasco.com

Hemocue_rec_09.09

HemoCue_CMYK.qxd 07.12.2010 15:26 Page 24

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут геронтології НАМН України»

IV Національний конгрес
ЛЮДИНА ТА ЛІКИ УКРАЇНА

23–25 березня 2011
Київ, Будинок кіно
вул. Саксаганського, 6

Попередня реєстрація на сайті **www.chil.com.ua**
В рамках конгресу будуть опубліковані тези доповідей
Учасники конгресу отримають Сертифікат

Відеоматеріали конгресу будуть розміщені
на медичному навчальному порталі

www.chil.com.ua

Головний науковий спонсор пульмонологічної секції

GlaxoSmithKline

Інформаційні партнери

www.chil.com.ua ВІТ-А-ПОЛ ЗАСЛАВСКИЙ Здоров'я України

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп» тел./факс: +38 044 200-17-73
Адреса для листування: а/с 72, Київ, 03150 або e-mail: office@newvivo.com.ua

Vazodilatatory_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 25

А.Н. Беловол, И.И. Князькова,
Харьковский национальный медицинский университет

Периферические вазодилататоры при сердечной недостаточности

Предпосылкой к широкому использованию вазодилататоров послужили сообщения Гулда и соавт. [1] о том, что внутривенное введение α-адреноблокатора фентоламина больным с тяжелой сердечной недостаточностью (СН) улучшает показатели гемодинамики и их клиническое состояние. Позже продемонстрировано благоприятное влияние нитропруссида натрия на гемодинамический профиль и клинический статус пациентов с СН, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [2]. Важным этапом, способствовавшим введению периферических вазодилататоров как основного класса для лечения хронической СН (ХСН), было внедрение плавающих баллонированных катетеров, названных в честь авторов Сван – Ганза (Swan – Ganz), позволявшими прямое измерение давления в легочной артерии [3].

В 1986 г. в исследовании V-HeFT (Veterans Heart Failure Trial) [4] продемонстрирован потенциал периферических вазодилататоров в улучшении долговременных клинических исходов. Поскольку ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин развития ХСН, применение нитратов вполне оправдано. Однако сведения об их влиянии на прогноз больных с декомпенсацией СН на фоне перенесенного ИМ крайне противоречивы. В исследованиях Multicenter Study of Myocardial Ischemia и Multicenter Diltiazem Post Infarction Trial, включавших 1 042 и 1 779 больных с перенесенным ИМ [5, 6], риск сердечной смерти у пациентов, получавших нитраты, был достоверно выше. По данным 20-летнего ретроспективного анализа, проведенного Ю.Н. Беленковым и В.Ю. Мареевым [7], применение нитратов у больных с клинически выраженной ХСН ассоциировалось с достоверным повышением риска смертности на 33%. Анализ выживаемости больных с ХСН в подгруппах, проведенный в рамках многоцентровых исследований SAVE, SOLVD, TRACE и др., однозначно свидетельствуют о негативном влиянии нитратов на лечение и прогноз ХСН. Между тем в исследованиях ISIS-4 и -5 достоверного влияния нитратов на смертность и частоту развития осложнений у больных с недавно перенесенным ИМ не выявлено [8]. В исследовании A-HeFT (African-American Heart Failure Trial) [9] у пациентов негроидной расы

Таблица 1. Вазодилататоры, используемые в лечении СН [10]

Группа	Препараты	Механизм действия	Снижение преднагрузки	Снижение посленагрузки
Нитраты	Нитроглицерин, изосорбида динитрат	Расширение сосудов опосредуется NO	+++	+
Другие нитровазодилататоры	Нитропруссид натрия	Расширение сосудов опосредуется NO	+++	+++
ИАПФ*	Каптоприл, эналаприл, лизиноприл	Подавляют синтез ангиотензина II и разрушение брадикинина	++	++
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов	Лозартан, валсартан, кандесартан	Блокируют ангиотензиновые рецепторы	++	++
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Милринон, амринон	Подавляют разрушение цАМФ**	++	++
Прямые вазодилататоры	Гидралазин, миноксидил	Неизвестен	+	+++
α_1-адреноблокаторы	Доксазозин, празозин	Блокируют α_1-адренорецепторы	+++	++
Неизбирательные α-адреноблокаторы	Фентоламин	Неизбирательно блокируют α-адренорецепторы	+++	+++
Адреноблокаторы, действующие на β- и α_1-адренорецепторы	Карведилол, лабеталол	Сосудорасширяющее действие обусловлено блокадой α_1-адренорецепторов	++	+++
Антагонисты кальция	Амлодипин, фелодипин	Блокируют кальциевые каналы L-типа	+	+++
β-адреностимуляторы	Изопреналин	Стимулируют сосудистые β_2-адренорецепторы	+	++

Примечания: * – иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ** – цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; «+» – выраженность эффекта; NO – оксид азота.

Vazodilatatory_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 26

с ХСН III и IV функционального класса (ФК) по NYHA частота развития неблагоприятных клинических исходов на фоне применения нитратов в сочетании с гидралазином статистически значимо снижалась.

Существуют несколько групп препаратов с сосудорасширяющим действием, снижающим симптомы СН (табл. 1). Однако по данным проспективных контролируемых исследований, выживаемость повышают только изосорбида динитрат сочетанно с гидралазином и иАПФ. Некоторые препараты (например, α_1-адреноблокаторы) не влияют на выживаемость, другие же (в частности, эпопростенол, флозеквинан), по-видимому, ухудшают долгосрочный прогноз.

Основание для применения периферических вазодилататоров при ХСН

Снижение посленагрузки

Еще Кон и Франчоза в 1977 г. отмечали важность дилатации артерий для улучшения функции сердца. Посленагрузка – это сумма сил, препятствующих опорожнению желудочка в систолу; зависящая от импеданса выносящего тракта левого желудочка (ЛЖ) и аорты (в том числе от сопротивления в области аортального клапана), общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), желудочково-артериального сопряжения (зависимый, в частности, от частотных характеристик, отраженных волн во время систолы желудочков) и от конечно-диастолического объема (КДО) (по закону Лапласа зависит напряжение в стенке желудочка) [11]. Гипертрофия желудочка – компенсаторный механизм, обеспечивающий снижение напряжения в его стенке, благодаря чему при повышении посленагрузки, например при аортальном стенозе, поддерживается систолическая функция [12]. Если при СН снизить посленагрузку путем операции, внутриаортальной баллонной контрпульсации, приема вазодилататоров, то систолическая функция улучшается. Кроме того, при снижении посленагрузки возрастает эффективный ударный объем, а также уменьшаются симптомы митральной недостаточности, которая часто бывает при тяжелой СН, обусловленной систолической дисфункцией (даже в отсутствии поражения митрального клапана).

Снижение преднагрузки

В начальной стадии СН снижение сократимости желудочка компенсируется повышением преднагрузки (КДО и конечно-диастолическое давление [КДД]), что приводит к нарастанию ударного объема (показатели функции сердца смещаются вверх по кривой Старлинга); кроме того, увеличивается частота сердечных сокращений (ЧСС) [11]. По мере прогрессирования СН повышение КДД в желудочке все меньше сказывается на ударном объеме (уплощенная кривая Старлинга); вместе с тем растет давление в венах малого и большого круга кровообращения, вызывая симптомы застоя. Повышается напряжение в стенке желудочка и снижается коронарный кровоток в диастолу, вследствие ухудшается энергетический баланс миокарда. Препараты, снижающие диастолическое давление в желудочках путем уменьшения объема циркулирующей крови (диуретики) либо увеличения емкости венозного русла (венозные вазодилататоры), уменьшают застой в малом круге и могут улучшить метаболические процессы в миокарде, почти не влияя на ударный объем и сердечный выброс (СВ). При этом не только отчетливо уменьшаются симптомы, связанные с систолической дисфункцией желудочков, но и могут облегчиться проявления сниженной податливости желудочков (то есть диастолической дисфункции) независимо от того, является ли их причиной ишемия или органическое поражение. Однако часто при гипертрофии желудочка и резком снижении его податливости (например, вследствие аортального стеноза) для поддержания достаточного ударного объема требуется высокое КДД. У таких больных при сильном снижении преднагрузки СВ может заметно уменьшаться.

Комбинированное снижение посленагрузки и преднагрузки

В целом при СН те же гемодинамические изменения, что и в ответ на снижение артериального давления (АД) при гиповолемии: тахикардия, повышение тонуса артерий и вен, централизация гемодинамики (перераспределение кровотока от кожи, мышц, желудочно-кишечного тракта и почек к головному мозгу и сердцу). Эти механизмы, сложившиеся в ходе эволюции, позволяют организму выжить при обезвоживании или кровотечении, однако при ХСН они усугубляют имеющиеся нарушения. Именно для того, чтобы преодолеть их, лечение во многом направлено на снижение пред- и посленагрузки. Эти принципы верны не только относительно левожелудочковой недостаточности, но и правожелудочковой, хотя конкретные методы различаются.

Принято выделять артериолярные и венозные вазодилататоры, однако почти все они действуют и на артериальное, и на венозное русло. Вазодилататоры различаются по действию на отдельные артериальные бассейны. Это важно, например, для поддержания почечного кровотока и эффективности диуретиков и отчасти может объяснять преимущества некоторых вазодилататоров при СН.

Классификация периферических вазодилататоров, основанная на локализации преимущественных эффектов препаратов:

1. Вазодилататоры, преимущественно действующие на венозное колено сосудистого русла (нитраты, молсидомин).

2. Вазодилататоры, преимущественно влияющие на артериолярное колено сосудистого русла (гидралазин = апрессин, фентоламин, нифедипин и другие блокаторы медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда).

3. Препараты, одновременно влияющие на тонус артериол и венул (нитропруссид натрия, комбинация апрессина с нитратами, празозин, флозеквинан).

Нитропруссид натрия

Нитропруссид натрия представляет собой натриевую соль комплексной молекулы цианида железа (Fe^{2+} и 5 цианидных групп) и азотной кислоты. В сосудах он превращается в активный метаболит NO; сосудорасширяющий эффект последнего опосредован активацией гуанилатциклазы и образованием циклического

Vazodilatatory_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 27

гуанозинмонофосфата (цГМФ) [13]. В образовании NO из нитропруссида натрия и нитроглицерина участвуют разные ферменты. Возможно, именно поэтому нитроглицерин и нитропруссид натрия отличаются по действию на разные сосудистые бассейны, а привыкание часто развивается к нитроглицерину и никогда – к нитропруссиду натрия [14].

Для нитропруссида натрия характерно быстрое начало действия с развитием сосудорасширяющего эффекта в течение 60-90 с от начала инфузии. Некоторая часть нитропруссида натрия распадается после попадания в кровь, с выходом цианида в кровоток. Метаболизм нитропруссида натрия в гладкомышечных клетках начинается с его восстановления, после чего образуется цианид, а затем NO [14]. В печени цианид под действием тиосульфатсульфидтрансферазы превращается в тиоцианат, который элиминируется исключительно почками. При нормальной функции почек период полувыведения ($T_{1/2}$) тиоцианата составляет трое суток, но при почечной недостаточности (ПН) может увеличиваться.

Гемодинамические эффекты

Нитропруссид натрия расширяет артериолы и венулы, поэтому изменения гемодинамики складываются из депонирования крови в венозном русле и снижения сопротивления артериол [3]. Благодаря расширению венул, препарат сильнее снижает АД в положении стоя. При нормальной функции ЛЖ снижение преднагрузки влияет на СВ больше, чем снижение посленагрузки, поэтому СВ при введении нитропруссида натрия несколько уменьшается. Применение нитропруссида натрия у пациентов с ХСН в стадии декомпенсации приводит к значительному снижению системного АД, давления в правом предсердии, давления заклинивания в легочных капиллярах, а также легочного и ОПСС [16, 17]. Эти изменения ассоциируются с существенным увеличением СВ без изменений ЧСС [16, 18]. При ХСН нитропруссид натрия обычно уменьшает потребность миокарда в кислороде посредством снижения напряжения в стенке желудочка в систолу и диастолу [19]. Однако влияние нитропруссида натрия на коронарную гемодинамику у пациентов с СН изучено недостаточно. Вместе с тем суммарное воздействие нитропруссида на коронарный кровоток у пациентов с тяжелым стенозом коронарных артерий может определяться несколькими факторами, включая действие на потребность миокарда в кислороде, коронарную вазодилатацию и влияние на перфузионное давление, а также время диастолического наполнения [20, 21]. Кроме того, нитропруссид может вызвать феномен обкрадывания коронарных сосудов вследствие вазодилатации непораженного коронарного русла вследствие перераспределения кровотока от пораженных коронарных артерий к максимально дилатированному сосудистому руслу [22, 23]. В терапевтическом диапазоне нитропруссида натрия сосудистое сопротивление в почках также снижается, однако изменение почечного кровотока и функции почек в большей степени зависит от системного АД и перфузионного давления в почках [22, 24].

Нейрогормональный ответ

При СН нейрогормональный ответ на введение нитропруссида натрия существенно различается. Olivari и соавт. [25] продемонстрировано различную динамику норадреналина у больных с ХСН, несмотря на сопоставимое изменение показателей гемодинамики. Так, в одной группе (группа 1) наблюдалось увеличение содержания норадреналина в плазме крови, а в другой (группа 2) – снижение во время инфузии нитропруссида натрия. При этом у пациентов 2 группы отмечалась более тяжелая стадия ХСН с высокой смертностью. В качестве объяснения полученных данных авторы предположили различную чувствительность и реактивность барорецепторов и механорецепторов. В исследовании Johnson и соавт. [26], включавшем 34 больных с ХСН в стадии декомпенсации, изучены нейрогуморальные эффекты диуретиков и нитропруссида. Введение нитропруссида натрия приводило к существенному увеличению содержания альдостерона в плазме крови и активности ренина плазмы. При этом не отмечено существенных изменений уровня норадреналина в плазме крови, хотя содержание эндотелина и предсердного натрийуретического пептида в плазме крови значительно снижались.

Показания к применению

Нитропруссид натрия чаще всего используют в лечении острой декомпенсированной ХСН [16, 17, 26], осложнений острого ИМ [27], а также острой клапанной недостаточности [28]. Кроме того, его часто применяют во время операций с аппаратом искусственного кровообращения и при других кардиохирургических вмешательствах [29]. Отмечена эффективность нитропруссида натрия при длительной инфузии у больных с терминальной стадией ХСН, ожидающих пересадки сердца [30]. Так, в исследовании [29], включающем больных с терминальной стадией ХСН, ожидающих трансплантации сердца, длительная инфузия нитропруссида натрия приводила к значительному улучшению ФК пациентов и оказалась более безопасной и эффективной, чем добутамин по влиянию на клинический статус и выживаемость больных.

Khot и соавт. [31] отметили влияние нитропруссида у 25 больных с выраженным аортальным стенозом и дисфункцией ЛЖ. Такой вид терапии, ранее считавшийся противопоказанием для применения нитропруссида натрия при указанной патологии, приводил к значительному увеличению СВ. Полученные результаты позволили авторам заключить, что нитропруссид может обеспечить безопасную и эффективную поддержку у пациентов с аортальным стенозом, осложненным тяжелой ХСН, ожидающим протезирование аортального клапана.

Продемонстрировано, что нитропруссид натрия может усиливать гемодинамические эффекты допамина, добутамина и аналогичных лекарственных средств [32, 33]. Такая комбинированная фармакологическая поддержка иногда применяется в отделениях реанимации для оптимизации показателей гемодинамики и клинического статуса при выраженном снижении СВ и увеличенном давлении наполнения желудочка.

Vazodilatatory_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 28

Схема введения

Нитропруссид натрия вводится внутривенно с помощью автоматических дозаторов, обеспечивающих контроль скорость введения и точное дозирование. При ХСН начальная доза составляет от 0,10 до 0,20 мкг/кг/мин с постепенным увеличением, при необходимости для достижения клинических и гемодинамических целей. При дозе ≥ 2 мкг/кг/мин в крови накапливается цианид. Раствор препарата светочувствителен, что следует учитывать в период инфузии.

Побочные эффекты и токсичность

Немедленные побочные эффекты нитропруссида натрия обусловлены чрезмерным расширением сосудов с последующей артериальной гипотонией [25, 34]. Снижение коронарного перфузионного давления и повышение ЧСС, индуцированные гипотонией в ответ на введение нитропруссида, могут приводить к неблагоприятным последствиям у пациентов с ИБС и ИМ [35]. Ухудшение функции почек, ассоциированное с инфузией нитропруссида натрия, как правило, наблюдается в периоды системной гипотонии или гипоперфузии [36]. Этого обычно можно избежать, если тщательно следить за уровнем АД и использовать для инфузии автоматические дозаторы. Реже возникают побочные эффекты, связанные с избыточным образованием цианида и тиоцианата. Накопление цианида, приводящее к тяжелому лактацидозу, обычно наблюдается при скорости инфузии выше 5 мкг/кг/мин (но иногда и около 2 мкг/кг/мин). Лимитирующим фактором в метаболизме цианида служит, видимо, уровень серосодержащих веществ (прежде всего тиосульфата). Если необходимо вводить нитропруссид натрия в высоких дозах, то накопление цианида можно предупредить, назначая одновременно тиосульфат натрия; эффективность нитропруссида натрия при этом не меняется [34, 37]. Риск интоксикации тиоцианатом возрастает, если инфузия длится более 24-48 часов, особенно при ПН. Эта интоксикация может проявляться снижением аппетита, тошнотой, усталостью, дезориентацией и психозом [38]. При длительной инфузии нитропруссида натрия нужно следить за концентрацией тиоцианата в сыворотке крови – она не должна превышать 0,1 мг/мл. Изредка накопление тиоцианата может приводить к гипотиреозу, так как он подавляет захват йода щитовидной железой. У больных с ПН избыток тиоцианата можно удалить при помощи гемодиализа.

Нитропруссид натрия может усилить гипоксемию у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, подавляя гипоксическую вазоконстрикцию легочных сосудов, усиливая тем самым неравномерность вентиляционно-перфузионного отношения [39]. После резкого прекращения инфузии возможна рикошетная артериальная гипертензия [36]; ее причиной может быть стойкое повышение активности ренина плазмы. В связи с этим рекомендуется постепенное прекращение введение препарата.

Органические нитраты

Нитраты применяются в клинической практике более 130 лет, в основном для лечения стенокардии. Органические нитраты стали первыми сосудорасширяющими препаратами, изученными при лечении ХСН [40, 41]. Вместе с тем только в последние два десятилетия стал известен механизм их действия. По составу различают пропантриола тринитрат (нитроглицерин), изосорбида динитрат и изосорбида мононитрат.

Механизм действия

Органические нитраты являются пролекарствами, подвергающимися сложной метаболической биотрансформации преимущественно в гладкомышечных клетках сосудов [42]. Эта биотрансформация приводит к образованию радикала NO или связанных с ним S-нитрозотиолов, активирующими фермент гуанилатциклазу, который в свою очередь приводит к образованию цГМФ в сосудистой стенке. ЦГМФ снижает внутриклеточное содержание кальция за счет уменьшения его выхода из цитоплазматического ретикулума и снижения его поступления из внеклеточного пространства. Снижение внутриклеточного кальция приводит к венозной и артериальной вазодилатации, которая является основным сердечно-сосудистым эффектом этого класса препаратов. Кроме того, имеются данные о способности нитратов усиливать образование и секрецию простациклина эндотелиальными клетками [43]. Следует отметить, что нитраты действуют независимо от способности клеток эндотелия вырабатывать эндогенный NO.

Внутривенная форма нитроглицерина

Пациенты с СН и артериальной гипертензией, коронарной ишемией или значительной митральной регургитацией считаются идеальными кандидатами на применение внутривенного нитроглицерина.

Дозирование и подбор дозы

Согласно рекомендациям, исходный раствор нитроглицерина разводят стерильным изотоническим раствором или 5% раствором глюкозы до содержания активного вещества 32 мкг/мл, 50 мкг/мл, 400 мкг/мл, однако наиболее часто употребляемая концентрация – 100-200 мкг/мл [44]. Внутривенно вводимый с помощью дозирующего устройства (например, инфузомата) нитроглицерин легко титруется, что позволяет врачу достаточно легко управлять гемодинамическими параметрами. Для повышения эффективности необходимо использовать системы для внутривенного введения, изготовленные только из полиэтилена и полипропилена.

При внутривенном введении $T_{1/2}$ нитроглицерина составляет 1-3 мин, при СН укорачивается до 12 с – 1,9 мин. Действие прекращается через несколько минут (в зависимости от дозы) после прекращения инфузии.

Режим дозирования устанавливают с учетом индивидуальной чувствительности больного. Начальная скорость введения обычно составляет 10-20 мкг/мин и далее титруют дозу, постепенно повышая до 10-60 мкг/мин в зависимости от обозначенных конечных точек, таких как улучшение симптомов, развитие связанных с лекарством побочных эффектов, изменения систолического АД и давления заклинивания легочной артерии, или максимальной дозы – 200-500 мкг/мин [45, 46].

Важнейшим критерием оптимальной скорости инфузии нитроглицерина считается снижение систолического

Vazodilatatory_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 29

или среднего АД на 5-20% от исходного или же снижение КДД ЛЖ до 15 мм рт. ст. Степень снижения центрального венозного давления также может быть использована как критерий эффективной дозы. У больных с ХСН в стадии декомпенсации оптимальным считается снижение центрального венозного давления на 50% или уровня 5 мм рт. ст. либо достижение снижения давления заклинивания легочной артерии на 50% от исходного уровня либо уровня, равного 12-15 мм рт. ст. [44].

Соблюдая режим дозирования, уменьшать скорость введения нитроглицерина следует при снижении системного АД < 90/60 мм рт. ст., КДД ЛЖ <10 мм рт. ст. или развития брадикардии < 60 уд./мин, или учащения пульса более чем на 20% от исходного.

Терапевтические эффекты нитроглицерина у пациентов с СН

Гемодинамические эффекты. Нитраты, включая нитроглицерин, вызывают расслабление почти всех гладких мышц, однако вены более чувствительны к ним, чем артериолы. Возможно, причина в том, что гладкомышечные клетки вен содержат больше фермента, превращающего нитроглицерин в NO [47]. Поэтому при введении низких доз нитроглицерина прежде всего расширяются вены, что приводит к снижению КДД и КДО правого желудочка (ПЖ) и ЛЖ, но почти не влияет на ОПСС. У здоровых людей могут снижаться, а у больных с нарушением функции ЛЖ, наоборот, повышаться ударный объем и СВ [45, 48], АД может снижаться, ЧСС не меняется или рефлекторно возрастает [46, 47]. Даже в дозах, не влияющих на АД, нитроглицерин часто вызывает расширение артериол лица, шеи и менингеальных артерий – это проявляется соответственно приливами и головной болью.

С повышением дозы нитроглицерина емкость венозного русла еще больше возрастает и начинает уменьшаться ОПСС. В результате снижаются систолическое и диастолическое АД, СВ – возникает бледность, слабость, дурнота [10]. Чтобы восстановить АД, рефлекторно возрастает симпатический тонус – развивается тахикардия и сужаются артериолы; однако емкость венозного русла остается увеличенной. Вследствие расширения коронарных артерий коронарный кровоток может временно повыситься, но по мере падения СВ и АД он вскоре снижается [49].

При вегетативных расстройствах (чаще мозговых системных дегенерациях и первичной вегетативной недостаточности) артериальная гипотония, возникающая после приема нитратов, не компенсируется рефлекторным повышением симпатического тонуса. У таких больных нитраты могут значительно снизить АД и перфузионное давление в коронарных артериях, а значит, усугубить стенокардию и вызвать угрожающую жизни артериальную гипотонию [50]. Если коронарные артерии не поражены, то цель лечения при таких вегетативных расстройствах – уменьшить ортостатическую гипотонию.

Таким образом, позитивные эффекты нитроглицерина при ХСН в первую очередь связаны с его способностью снижать преднагрузку, уменьшать коронарную симптоматику и митральную регургитацию. Внутривенное введение нитроглицерина может помочь более быстро уменьшить легочный застой.

Влияние на митральную регургитацию. У больных с ХСН, как правило, из-за выраженной дилатации ЛЖ и растяжения митрального кольца обычно развивается митральная регургитация. Внутривенное введение нитроглицерина в группе пациентов с хронической неишемической митральной регургитацией приводит к снижению диастолического объема ЛЖ и объема митральной регургитации, а также значительному улучшению выраженности митральной регургитации и гемодинамического ответа [48, 51].

Нейрогуморальные эффекты. В исследовании Webster и соавт. [52] изучено влияние острой и продолжительной внутривенной инфузии нитроглицерина на секрецию гормонов у 9 больных с ХСН. Доза нитроглицерина титровалась до достижения 30-50% снижения давления заклинивания в легочных капиллярах (от 50 до 245 мкг/мин) и ассоциировалась со значительным снижением среднего давления в правом предсердии и давления заклинивания в легочных капиллярах, малым, но существенным уменьшением системного АД (с 85 мм рт. ст. до 78 мм рт. ст., $p = 0,04$) при отсутствии изменений ЧСС. Изменения показателей гемодинамики сопровождались снижением содержания предсердного натрийуретического пептида в плазме крови и значительным увеличением концентрации альдостерона, кортизола, адреналина в плазме крови с незначительным, но статистически значимым увеличением содержания норадреналина в плазме крови и активности ренина плазмы.

Dupuis и соавт. [46] в исследовании, включавшем 13 мужчин, госпитализированных с тяжелой ХСН (IV ФК по NYHA), изучено влияние внутривенного нитроглицерина на динамику активности ренина плазмы, содержания альдостерона, аргинин-вазопрессина и предсердного натрийуретического пептида в плазме крови. Гемодинамические изменения, вызванные нитроглицерином, сопровождались ростом артериального уровня адреналина и активности ренина плазмы и уменьшением содержания предсердного натрийуретического пептида в плазме крови. При этом не отмечено изменений артериального уровня норадреналина, содержания альдостерона и аргининвазопрессина в плазме крови. Через 6 часов непрерывной инфузии артериальный уровень адреналина возвращался к исходным значениям, по-видимому, вследствие менее выраженной гипотонии; однако, активность ренина плазмы оставалась повышенной, а содержание предсердного натрийуретического пептида в плазме крови – сниженным. Dakak и соавт. [53] также проанализировали динамику гемодинамических и нейрогормональных эффектов у 12 пациентов с тяжелой СН. Инфузия нитроглицерина в дозе 276 ± 100 мкг/мин приводила к значительным гемодинамическим сдвигам, которые существенно уменьшались вследствие развития толерантности к нитратам после нескольких часов непрерывной инфузии. Внутривенное введение нитроглицерина ассоциировалось с существенным увеличением активности ренина плазмы и содержания альдостерона в сыворотке крови и значительным, но транзиторным

Vazodilatatory_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 30

снижением плазменного уровня предсердного натрийуретического пептида, наряду с ослаблением гемодинамического ответа.

Влияние на коронарный кровоток. Нитраты относительно избирательно расширяют эпикардиальные коронарные артерии, а потому могут улучшать систолическую и диастолическую функцию желудочков, повышая коронарный кровоток у больных с ишемией [45]. Вместе с тем отсутствует информация о влиянии внутривенной инфузии нитроглицерина на коронарный кровоток у больных с СН.

Состояние почечной гемодинамики. Влияние внутривенной инфузии нитроглицерина на почечную гемодинамику у пациентов с острой декомпенсированной СН остается недостаточно изученным. Инфузия нитроглицерина со скоростью, приводящей к достижению концентрации 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5} моль/л в почечной артерии, у пациентов с СН приводила к значительному расширению крупной почечной артерии без существенного влияния на почечный кровоток [54]. Эти данные подтверждают значительный сосудорасширяющий эффект нитроглицерина на крупные почечные артерии при отсутствии изменений сопротивления малых сосудов.

Потенциальные ограничения внутривенной инфузии нитроглицерина при острой декомпенсированной СН

Побочные эффекты. Частота развития побочных эффектов на внутривенное введение нитроглицерина, наблюдавшиеся у 216 пациентов с острой декомпенсированной СН в исследовании VMAC [55], представлена в таблице 2. Наиболее частыми побочными эффектами были следующие: головная боль (отмечена у 20% пациентов), бессимптомная гипотония (8%) и тошнота стенокардии (6%).

Рефрактерность к нитратам. Имеются данные о снижении сосудорасширяющего ответа и ослаблении гемодинамического эффекта нитратов у пациентов с СН. Так, в работе Katz и соавт. [56] показано двукратное увеличение скорости кровотока в бедренной артерии при внутриартериальной инфузии нитроглицерина в концентрации 10^{-7} моль/л у здоровых лиц. Но этот ответ значительно ослаблялся у больных с СН и преодолевался только при увеличении дозы до 10^{-5} моль/л. Потенциальные механизмы сосудистой резистентности при введении нитроглицерина включают увеличение натрия и воды в стенке сосудов, повышение механической компрессии [57] вследствие накопления жидкости в межклеточном пространстве, дефицит сульфгидрильных групп, а также нейрогормональную стимуляцию, ведущую к активации сосудосуживающих механизмов [58], в частности катехоламинов, ангиотензина II, эндотелина и аргинин-вазопрессина, которые могут ослаблять вазодилатирующее действие препарата [59].

Таблица 2. Побочные эффекты нитроглицерина через 24 часа от начала инфузии, отмеченные у 216 пациентов в исследовании VMAC [55]

Побочные эффекты	Количество пациентов	%
Сердечно-сосудистые		
Гипотония		
Асимптоматическая	17	8
Симптоматическая	10	5
Стенокардия	5	2
Другие побочные эффекты		
Головная боль	44	20
Боль		
Абдоминальная	11	5
В области катетера	11	5
Тошнота	13	6
Остальные побочные эффекты	146	68

Толерантность к нитратам. Под толерантностью или привыканием понимают уменьшение продолжительности действия и выраженности эффекта препарата при регулярном его применении или потребность в увеличении дозы препарата для достижения того же эффекта. Раннее развитие толерантности и значительное ослабление первоначальных гемодинамических эффектов внутривенного нитроглицерина у госпитализированных пациентов с СН были продемонстрированы в ряде исследований. Elkayam и соавт. [47] в рандомизированном двойном слепом контролируемом плацебо исследовании отметили раннее развитие толерантности у 31 госпитализированного больного с СН, в результате чего значительно ослабевали гемодинамические эффекты. При индивидуальном анализе продемонстрировано развитие толерантности примерно у половины пациентов, которую не удалось спрогнозировать по данным гемодинамических и нерогуморальных показателей в исходных условиях. Аналогичное ослабление гемодинамических эффектов внутривенной инфузии нитроглицерина через несколько часов от начала лечения у больных, госпитализированных с СН, было показано и в других работах [46]. Потенциальные механизмы развития ранней толерантности к нитроглицерину включают механизмы нейрогормональной активации [46]. Последовательность действий при развитии толерантности к нитратам на фоне их непрерывной инфузии представлена в таблице 3.

Оральные формы нитратов

Гемодинамические эффекты

Пероральный прием нитратов приводит к существенному снижению давления наполнения ЛЖ и ПЖ, системного сосудистого сопротивления и системного АД [58, 61]. ЧСС почти не меняется, а СВ, как правило, возрастает вследствие снижения постнагрузки на ДЖ, уменьшения легочного сосудистого сопротивления, улучшения коронарного кровотока при ишемии миокарда, а также уменьшения объема митральной регургитации [62].

Таблица 3. Последовательность действий при развитии толерантности к нитратам на фоне их непрерывной инфузии [60]

Способы устранения	Повышение скорости инфузии (проводить периодическое повышение скорости инфузии и/или дозы нитрата, требуется тщательный мониторинг параметров гемодинамики) Назначение препарата, потенцирующего действие нитратов: - донаторы сульфгидрильных групп – метионин, альфа-липоевая кислота; - иАПФ
Ошибки	Немедленное прекращение инфузии (особенно нитроглицерина) ведет к развитию так называемого синдрома отмены (появление ангинозных болей, в тяжелых случаях – развитие острого ИМ)

Vazodilatatory_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 31

У больных с ХСН также продемонстрированы благоприятные эффекты органических нитратов на переносимость динамической и изометрической нагрузок. Hecht и соавт. [63] установлено значительное снижение давления заклинивания в легочных капиллярах, среднего системного АД, ЧСС, ОПСС и легочного сосудистого сопротивления, а также увеличение сердечного индекса, индекса ударного объема и индекса систолической работы при динамической нагрузке у пациентов с ХСН. Elkayam и соавт. [64] исследовано гемодинамический эффект терапии нитратами при изометрической нагрузке в аналогичной популяции пациентов и показано, что нитраты предупреждали неблагоприятные изменения параметров гемодинамики, в том числе увеличение давления наполнения ЛЖ и ПЖ, легочного давления и системного сосудистого сопротивления с уменьшением ударного объема и индекса ударной работы.

Учет степени эффективного воздействия препарата на диастолическое расслабление на сегодня является одной из актуальных проблем в лечении ХСН, поскольку существенно возросла частота диастолической и сочетанной систоло-диастолической форм ХСН. Полагают, что нитраты способны изменять спектр трансмитрального диастолического потока в лучшую сторону, переводя псевдонормальный тип диастолической дисфункции в более благоприятный с замедленной релаксацией. В последние годы продемонстрирована возможность перехода рестриктивной формы диастолической дисфункции в менее тяжелую с замедленной релаксацией на фоне длительного приема изосорбида мононитрата [65, 66], а также во время острой пробы с нитроглицерином.

Влияние на митральную регургитацию

У больных с митральной регургитацией установлено положительное влияние нитратов, проявляющееся уменьшением КДО ЛЖ и объема митральной регургитации, а также значительное уменьшение степени митральной регургитации и гемодинамического профиля [67]. Аналогичное улучшение гемодинамики у больных с митральной регургитацией, получавших нитраты было показано во время изометрической нагрузки [64].

Hamilton и соавт. [67] показано значительное снижение митральной и трикуспидальной регургитации после 3-дневной интенсивной терапии сосудорасширяющими препаратами, включавшей иАПФ и пероральный прием изосорбида динитрата. В исследовании, включавшем 14 пациентов с тяжелой СН, развившейся на фоне дилатационной кардиомиопатии, оценка данных доплерэхографических исследований показала значительное уменьшение объема митральной и трикуспидальной регургитации. Полученные данные не изменялись при повторном исследовании в среднем через 6 ± 2 месяца. Кроме того, средний объем левого и правого предсердий уменьшался в начале лечения с дальнейшим снижением через 6 месяцев.

Влияние на толерантность к физической нагрузке

В двух рандомизированных двойных слепых исследованиях у больных с ХСН 3-месячная терапия изосордида динитратом *per os* приводила к значительной благоприятной динамике времени максимальной нагрузки и потребления кислорода [68, 69]. Elkayam и соавт. опубликованы результаты исследования, включавшего больных с ХСН [70]. В исследовании изучалась эффективность высоких дозировок (50-100 мг) прерывистой (12 ч/сут) терапии трансдермальной формой нитроглицерина, назначаемого дополнительно к стандартной терапии, включавшей иАПФ. Продемонстрирован значительный и устойчивый эффект терапии при максимальной нагрузке на тредмиле.

Потенциальные ограничения к назначению оральной формы нитратов при СН

Побочные эффекты. В указанном выше исследовании появление головной боли отмечено у 46% пациентов с умеренной ХСН при лечении трансдермальной формой нитроглицерина в высоких дозах (2-4 мг/ч), при этом, у 13% больных вследствие этого побочного эффекта лечение было прекращено [70]. Часто встречающуюся головную боль при приеме нитратов объясняют повышением внутричерепного давления в связи с вазодилатацией, а синдром обкрадывания – преимущественным расширением малоизменных коронарных артерий и снижением кровотока в стенозированных участках с усилением.

Периферическая вазодилатация на фоне приема нитратов помимо положительного эффекта имеет и другую, негативную сторону: расширение сосудов неизбежно сопровождается снижением системного АД. Это в свою очередь стимулирует активацию симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, провоцирующих процессы ремоделирования сердца и сосудов, рост энергозатрат и в конечном итоге ускоряющих гибель кардиомиоцитов и прогрессирование ХСН. Гораздо реже встречается резкое падение АД, вплоть до обморока и коллапса, иногда даже с небольшой мозговой симптоматикой. Это обусловлено резкой дилатацией артериол и вен, уменьшением притока крови к сердцу и снижением СВ, которые не компенсируются учащением ритма.

Рефрактерность к нитратам

Известна изначальная невосприимчивость к терапии нитратами пролонгированного действия у больных с ХСН. В исследовании, включавшем 99 пациентов с умеренной и тяжелой ХСН, изучение реакции гемодинамики после однократного приема 40 мг изосорбида динитрата позволило установить, что почти у половины больных указанная доза препарата не вызывала гемодинамического ответа [71]. У неотвечающих на терапию лиц наблюдалось значительно более высокое среднее давление в правом предсердии по сравнению с пациентами, у которых удалось добиться желаемого эффекта. Увеличение дозы до 80 или 120 мг у неотвечивших на лечение пациентов позволяло преодолеть резистентность у 42% больных. В целом, почти у половины пациентов отмечали неэффективную обычно рекомендуемую дозу 40 мг изосорбида динитрата и почти 25% не отвечали на все, даже высокие дозы препарата 120 мг.

Vazodilatatory_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 32

Толерантность к нитратам

В многочисленных исследованиях показано, что реакция гемодинамики на прием нитратов значительно уменьшается в течение первых 24 часов терапии [72]. Так, в исследовании у пациентов с ХСН продемонстрировано раннее развитие толерантности к нитратам при частом приеме (каждые 4-6 часов) орального изосорбида динитрата [73]. Наиболее часто толерантность к нитратам связывают с усилением синтеза вазоконстрикторных факторов как защитной реакции в ответ на снижение притока крови к сердцу. Нередко у больных с ХСН возникает резистентность к гемодинамическим эффектам нитратов вследствие снижения их биодоступности, а также синдром отмены как осложнение прерывистого приема в ответ на прекращение или ослабление действия препарата [74].

Гидралазин

Гидралазин (1-гидразинофталазин) – мощный артериолярный вазодилататор, первоначально был представлен как антигипертензивное средство более 40 лет назад. Препарат занял важное место в лечении ХСН, благодаря сосудистым эффектам.

Клиническая фармакология

Гидралазин оказывает прямое расширяющее действие на гладкие мышцы артериол, но не на крупные артерии (например, эпикардиальные коронарные артерии) и не влияет на вены. Предполагается, что такое действие препарата связано с модулирующим влиянием на кинетику внутриклеточного кальция, а также увеличением цАМФ или цГМФ [75]. Косвенные механизмы действия гидралазина включают выраженное повышение симпатического тонуса, секрецию простагландинов, а также ингибирование биосинтеза тромбоксана A_2 [76, 77].

Гидралазин подвергается ацетилированию в кишечнике и печени. Скорость этой реакции зависит от активности ацетилирующих ферментов, определяющаяся генетически: примерно у половины американцев она высокая, у остальных – низкая [10]. После ацетилирования препарат уже не оказывает физиологических эффектов, поэтому больным с высокой активностью ацетилирующих ферментов требуются более высокие дозы. Гидралазин быстро и почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта с достижением максимальной концентрации в плазме крови через 30-60 минут после приема [75, 77, 78]. Биодоступность препарата составляет 10-35% [75, 79]. Поскольку клиренс гидралазина выше, чем печеночный кровоток, он должен подвергаться и внепеченочному метаболизму. Гидралазин быстро связывается с α-кетокислотами крови, образуя гидразоны, в том числе основной плазменный метаболит гидразон гидралазина и пировиноградной кислоты [75, 79]. Этот метаболит имеет больший $T_{1/2}$, но, похоже, не очень активен [79]. Активность ацетилирующих ферментов сильно влияет на биодоступность гидралазина, но не на его элиминацию: последняя (скорее всего, вследствие высокого печеночного клиренса) главным образом зависит от печеночного кровотока [75, 78, 79]. $T_{1/2}$ гидралазина составляет от 0,5 до 2,0 часов, но его действие может длиться до 12 часов; пока этому несоответствию не найдено четкое объяснение [78, 79, 80].

Фармакология при ХСН

Центральные гемодинамические эффекты. При СН гидралазин уменьшает посленагрузку желудочков, снижая ОПСС и легочное сосудистое сопротивление [81]. Вследствие этого возрастает эффективный ударный объем, снижается систолическое напряжение в стенках желудочков, а в случае митральной недостаточности уменьшается объем регургитации. После приема гидралазин при СН, увеличение ударного объема предотвращает развитие значительной системной гипотонии и рефлекторной тахикардии. Полагают, что гидралазин оказывает умеренное прямое положительное инотропное действие, не связанное с уменьшением посленагрузки [82]. Он почти не влияет на емкость венозного русла, а потому наиболее эффективен сочетанно с венозными вазодилататорами (например, нитратами) [83]. Гемодинамические эффекты у пациентов с СН обычно проявляются через 20 минут, максимально от 60 до 120 минут и снижаются через 6-8 часов после перорального приема.

Метаболизм миокарда и коронарный кровоток

В отличие от большинства сосудорасширяющих средств и иАПФ, гидралазин (вследствие увеличения сократимости миокарда и ЧСС) может незначительно увеличивать потребность миокарда в кислороде [84]. При тяжелом стенозе коронарных артерий рост потребности миокарда под действием гидралазина не сопровождается адекватным увеличением коронарного кровотока и перфузии миокарда во всех регионах стенок желудочка, что может индуцировать ишемию миокарда.

Региональный кровоток

Гидралазин значительно увеличивает кровоток в мышечных структурах конечностей у больных с ХСН; такой рост является дозозависимым, обычно пропорционален повышению СВ и сохраняется в течение длительного применения [85]. Увеличение кровотока в конечностях в покое не сопровождается увеличением доставки питательных веществ к рабочим мышцам во время физической нагрузки [86]. Отмечается тенденция к увеличению печеночно-висцерального кровотока при лечении гидралазином пациентов с СН, хотя изменения менее выражены, чем сопутствующее увеличение СВ [85].

Важно отметить, что гидралазин снижает почечное сосудистое сопротивление и повышает почечный кровоток больше, чем почти все другие вазодилататоры (за исключением иАПФ) [87]. Следовательно, его можно использовать при плохой переносимости иАПФ у больных с СН, имеющих нарушения функции почек [87, 88]. Установлено, что гидралазин может увеличивать почечный клиренс дигоксина и фуросемида [89, 90].

Изменение гемодинамики при физической нагрузке

Продемонстрировано, что большинство благоприятных эффектов гидралазина на показатели центральной гемодинамики у пациентов с ХСН сохраняются при

Vazodilatatory_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 33

физической нагрузке [91]. Вместе с тем при однократном приеме препарата развитие благоприятных гемодинамических эффектов не сопровождается увеличением переносимости нагрузки. Такое действие может быть частично обусловлено неспособностью гидралазина увеличивать доставку питательных веществ с кровотоком к рабочим скелетным мышцам во время физических нагрузок.

Возможные нежелательные эффекты

При длительном приеме гидралазина может развиваться толерантность к препарату, хотя распространенность и предрасполагающие факторы для ее развития не установлены. Имеются сообщения о том, что в единичных случаях быстрая отмена гидралазина ведет к значительному ухудшению состояния пациентов с СН [92, 93].

Побочное действие гидралазина можно разделить на две группы [10]. К первой следует отнести эффекты, прямо связанные с его влиянием на гемодинамику: головную боль, тошноту, приливы, артериальную гипотонию, сердцебиение, тахикардию, дурноту и стенокардию. Последняя обусловлена повышением потребности миокарда в кислороде вследствие барорефлекторного повышения симпатического тонуса [94]. Кроме того, гидралазин не расширяет эпикардиальные коронарные артерии, действуя только на артериолы, а потому может усугубить ишемию по механизму обкрадывания [95]. После парентерального введения гидралазина пациентам с ИБС возможна тяжелая ишемия вплоть до ИМ. По этой причине вводить гидралазин парентерально противопоказано при ИБС, и нежелательно при артериальной гипертензии пациентам старше 40 лет. Кроме того, при монотерапии гидралазином возможна задержка соли и воды, что приводит к повышению СВ, а со временем – к СН.

Вторая группа побочных эффектов обусловлена иммунологическими реакциями. Наиболее встречающийся из таких побочных эффектов – волчаночный синдром. Гидралазин может также вызывать гемолитическую анемию, васкулит, быстропрогрессирующий гломерулонефрит и состояние, напоминающее сывороточную болезнь. Механизм этих аутоиммунных реакций не известен, однако показано, что гидралазин тормозит метилирование ДНК и способствует образованию Т-лимфоцитов против собственных антигенов [10]. Волчаночный синдром обычно возникает не ранее, чем через 6 месяцев постоянного приема гидралазина; риск его зависит от пола, расы, активности ацетилирующих ферментов и дозы препарата [50].

При приеме гидралазина может возникать дефицит пиридоксина, проявляющийся нейропатией. Возможно причина в том, что гидралазин соединяется с пиридоксином, образуя гидразон. При суточной дозе до 200 мг этот побочный эффект встречается очень редко.

Комбинация гидралазина с нитратами

Применение нитратов в комбинации с гидралазином изначально основывалось на возможности усиления эффекта на пред- и посленагрузку [96]. Комбинация нитратов с гидралазином вызывает большее снижение ОПСС и большее увеличение ударного объема и СВ, чем нитраты в отдельности, и снижение давления наполнения желудочков, чем монотерапия гидралазином. В исследованиях V-HeFT [4, 97] оценивали влияние изосорбида динитрата в комбинации с гидралазином на выживание больных с симптоматической ХСН I и II ФК по NYHA. В исследовании V-HeFT I [4] пероральный прием изосорбида динитрата в максимальной суточной дозе 160 мг с гидралазином (300 мг/сут) приводил к снижению смертности по сравнению с контрольной группой пациентов, получавших плацебо или вазодилататор, блокирующий α_1-адренорецепторы, празозин. Через 1 год наблюдения суммарный коэффициент смертности в группе комбинированной терапии (гидралазин/изосорбида динитрат) снижался на 38% по сравнению с плацебо (12,1 против 19,5%). Различие в смертности между двумя группами сохранялось в течение 3 лет.

Дизайн исследования V-HeFT II [97] предполагал сравнение прямого сосудорасширяющего действия комбинации гидралазин/изосорбида динитрат с иАПФ эналаприлом (максимальная доза 20 мг/сут). Установлено, что изосорбида динитрат сочетанно с гидралазином снижал частоту смертельных исходов у больных с СН в меньшей степени, чем эналаприл. Снижение смертности в группе эналаприла происходило вследствие меньшего количества внезапных смертей, хотя смертность в результате ухудшения СН была аналогичной. Таким образом, продемонстрировано, что у пациентов с симптоматической СН I и II ФК по NYHA иАПФ обеспечивает выраженный протективный эффект в сравнении с прямыми вазодилататорами. Однако улучшение выживаемости на фоне комбинированной терапии гидралазином и изосорбида динитратом по сравнению с плацебо подтверждает, что такая комбинация лекарственных средств может быть альтернативой для пациентов с ХСН, которые не переносят иАПФ.

Влияние на толерантность к физической нагрузке

Результаты исследований V-HeFT [98] продемонстрировали небольшой, но статистически значимый ($p < 0,05$) рост пикового потребления кислорода у пациентов, получавших гидралазин сочетанно с изосорбида динитратом. При этом улучшение пикового потребления кислорода в группе комбинированной терапии гидралазином с изосорбида динитратом происходило уже в первые 6 месяцев наблюдения и превышало эффекты эналаприла.

Влияние на фракцию выброса левого желудочка

Данные исследования V-HeFT II [99] продемонстрировали значительное улучшение ФВ ЛЖ в группе комбинированной терапии гидралазином с изосорбида динитратом. Аналогично влиянию на пиковое потребление кислорода, эффект комбинации препаратов также был выше, чем в группе эналаприла. Установлена взаимосвязь между улучшением ФВ ЛЖ и выживаемостью пациентов, получавших комбинацию гидралазин-изосорбида динитрат. При увеличении ФВ ЛЖ на > 10% отмечено более благоприятное влияние на долговременную выживаемость (80% за 5 лет), в то время как у пациентов, у которых ФВ ЛЖ оставалась неизменной или уменьшалась в течение первых 6 месяцев терапии, выживаемость составила только 30% за 5 лет. Таким образом, у больных с ХСН по влиянию на выживаемость большие преимущества отмечены у эналаприла, однако по влиянию на толерантность к физической нагрузке и ФВ ЛЖ комбинированная терапия гидралазином с изосорбида динитратом значительно превышала эффекты эналаприла.

Vazodilatatory_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 34

Влияние гидралазина на толерантность к нитратам

В многочисленных исследованиях установлено, что частый пероральный прием нитратов, или непрерывная внутривенная инфузия, или локальное их применение трансдермальных форм приводит к раннему развитию толерантности к нитратам со значительным снижением первоначального гемодинамического эффекта. Поэтому предлагались различные стратегии для предотвращения развития толерантности к нитратам, включающие сопутствующий прием SH-содержащих иАПФ или диуретиков [100]. Однако, эти методы не были доказаны у пациентов с ХСН. Прерывистая терапия нитратами, предполагающая ежедневный безнитратный период, по крайней мере в течение 12 часов, оказалась эффективной для профилактики развития толерантности к нитратам, однако, этот режим ограничивается его неспособностью обеспечить непрерывный терапевтический эффект [76, 101]. Взаимодействие гидралазина с нитратами впервые было продемонстрировано в экспериментальном исследовании Unger и соавт. [102], в котором было установлено потенцирование эффектов нитроглицерина при инкубации изолированных колец аорты с гидралазином и преодоление толерантности к нитроглицерину в условиях *in vivo*. Позже отмечено [103], что гидралазин способен ингибировать образование супероксида в сосудах и предупреждать развитие толерантности к нитратам *in vitro*. Результаты этих исследований подтвердили, что антиоксидантные свойства гидралазина могут быть ответственными за предупреждение развития толерантности к нитратам.

В двух исследованиях, одно из которых экспериментальное на модели животных с ХСН [104], а другое – у больных с ХСН [105], отмечено, что сопутствующее назначение гидралазина предупреждало развитие толерантности к нитратам. В первом исследовании при введении нитроглицерина крысам с ХСН наблюдалось снижение КДД ЛЖ (64 ± 3%). Однако, при продолжающейся 6-часовой инфузии нитроглицерина первоначальный гемодинамический эффект не сохранялся и КДД ЛЖ возвращалось к исходным значениям, как результат развития толерантности. При сопутствующем внутривенном введении гидралазина удавалось предупредить развитие толерантности к нитратам и первоначальное снижение КДД ЛЖ в ответ на нитроглицерин сохранялось в течение 10-часовой инфузии.

В соответствии с экспериментальными данными о благоприятном влиянии гидралазина на развитие толерантности к нитратам, было спланировано исследование [105] у 28 пациентов с ХСН (III и IV ФК по NYHA). Пациенты были рандомизированы на получение длительной (в течение 24 часов) инфузии нитроглицерина в виде монотерапии (14 пациентов, группа 1), или одновременно с пероральным приемом гидралазина (14 пациентов, группа 2) в дозе 75 мг 4 раза в день, лечение последним начали по крайней мере за 24 часа перед началом исследования. Начальная скорость введения нитроглицерина в обеих группах составляла 20 мкг/мин, с последующим увеличением на 20-60 мкг/мин каждые 5 мин до достижения по крайней мере 30% снижения среднего давления заклинивания в легочной артерии. Непрерывная инфузия одного нитроглицерина приводила к постепенному и значительному ослаблению первоначального эффекта терапии (группа 1) на среднее давление в легочной артерии и среднее давление заклинивания в легочной артерии. При этом в группе 2 сопутствующий пероральный прием гидралазина предупреждал развитие толерантности к нитроглицерину по данным гемодинамического ответа и устойчивому эффекту на среднее давление в легочной артерии и среднее давление заклинивания в легочной артерии в течение всего периода наблюдения. Кроме того, в группе 1 первоначальный эффект на снижение АД уменьшался через 24 часа. Эти результаты подтверждают экспериментальные данные и свидетельствует о способности гидралазина предупреждать развитие ранней толерантности к нитратам и поддерживать вызываемые нитратами благоприятные гемодинамические эффекты [104].

Эффекты комбинации гидралазина и изосорбида динитрат у афроамериканцев с ХСН в исследованиях V-HeFT

Афроамериканцы в исследовании V-HeFT I составляли 180 из 642 пациентов и в V-HeFT II 215 из 804 пациентов [106]. Ретроспективный анализ данных V-HeFT I показал, что у афроамериканцев по сравнению с европеоидной расой происходило существенное снижение ежегодной смертности (56%) в группе комбинированной терапии гидралазином с изосорбида динитратом по сравнению с плацебо (9,7 против 17,3%, $p = 0,04$). Прием гидралазина сочетанно с изосорбида динитратом также ассоциировался с большим влиянием на потребление кислорода, возраставшем на 1,25 мл/кг/мин у афроамериканцев, по сравнению со снижением на 0,4 мл/кг/мин в группе плацебо. Различия между двумя группами было на границе статистической достоверности. Несмотря на более выраженный эффект эналаприла на выживание в общей популяции больных исследования V-HeFT II, у афроамериканцев влияние гидралазина сочетанно с изосорбида динитратом было сопоставимо с эналаприлом (12,9 против 12,8%, p = ns). Кроме того, по сравнению с эналаприлом комбинация гидралазин-изосорбида динитрат значительно улучшала качество жизни у афроамериканцев ($p < 0,043$). Анализ пикового потребления кислорода в течение 1 года наблюдения в общей популяции пациентов показал, что в группе комбинированной терапии гидралазином с изосорбида динитратом отмечалась немного лучшая динамика, чем в группе эналаприла сравненительно с исходными данными ($p < 0,067$).

В целом, результаты свидетельствуют о том, что по влиянию на смертность комбинация гидралазина с изосорбида динитратом у афроамериканцев была более эффективной, чем плацебо, и столь же эффективной как эналаприл сравнительно с европеоидной расой. Также у афроамериканцев отмечено значительное улучшение качества жизни в группе комбинированной терапии по сравнению с группой, получавшей эналаприл, несмотря на незначительное улучшение потребления кислорода.

Исследование A-HeFT

Основываясь на данных вышеупомянутого ретроспективного анализа, проведено исследование A-HeFT [106],

Vazodilatatory_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 35

в котором предполагалось подтвердить благоприятное влияние комбинированной терапии гидралазином с изосорбида динитратом у афроамериканцев. Целью исследования являлась оценка эффективности фиксированной дозы изосорбида динитрат с гидралазином у афроамериканцев с симптоматической ХСН (III и IV ФК по NYHA) и дилатацией желудочков, получавших базисную терапию, включающую блокаторы нейрогормональных систем [9]. Исследование было досрочно прекращено после включения 1 050 из запланированных 1 100 пациентов вследствие значительно более высокой смертности в группе плацебо, чем в группе получавшей изосорбида динитрат сочетанно с гидралазином (10,2 по сравнению с 6,2%, p = 0,02) в конце среднего периода наблюдения продолжительностью 10 месяцев (в диапазоне от 0 до 18 месяцев). Полученные данные свидетельствуют о появлении различий в выживаемости пациентов примерно через 180 дней, которая в дальнейшем прогрессивно возрастала (p = 0,01).

Первичная конечная точка исследования включала смерть от разных причин, первую госпитализацию по поводу ХСН в течение 18-месячного периода наблюдения, а также изменение качества жизни за 6 месяцев. По окончании исследования первичная композитная точка была значительно лучше в группе комбинированной терапии гидралазином с изосорбида динитратом (p = 0,01). Кроме того, при анализе каждого из компонентов первичной композитной точки установлено 42% снижение смертности от всех причин, 33% снижение скорости наступления первой госпитализации по поводу ХСН (p = 0,001), а также улучшение качества жизни (p = 0,02).

Таким образом, имеющиеся данные о применении нитратов при ХСН крайне противоречивы. Современные схемы лечения, основанные на рациональном комбинировании лекарственных средств с оптимальными фармакокинетическими характеристиками, способствуют минимизации побочных эффектов и могут применяться у больных с ишемической этиологией ХСН. Для выработки рациональной тактики их применения необходимо учитывать не только влияние на клинические симптомы и состояние гемодинамики, но и на характер и тяжесть имеющихся у большинства больных диастолических расстройств.

Рекомендации по применению нитратов

В настоящее время периферические вазодилататоры не входят в число препаратов, используемых для лечения ХСН. На прогноз, количество госпитализаций, прогрессирование болезни они не влияют (уровень доказательности B) [107]. Исключение составляет применение комбинации нитратов (венозных вазодилататоров) с гидралазином (артериолярными вазодилататорами) у пациентов негроидной расы. У этих пациентов подобная комбинация (в дополнение к иАПФ, β-адреноблокаторам, диуретикам) может способствовать улучшению прогноза [4, 9, 106]. У лиц европеоидной расы предпочтительно использование иАПФ [97, 106]. Кроме того, применение комбинации нитратов с гидралазином стимулирует развитие побочных реакций (гипотония, тахикардия), которые затрудняют лечение больных ХСН. Нитраты могут даже негативно влиять на прогноз больных с ХСН и затруднять применение иАПФ, то есть снижать эффективность последних [108].

Показанием к назначению нитратов при ХСН является наличие доказанной ИБС и стенокардии, которая контролируется только нитропрепаратами. Инфузионная терапия нитратами показана больным с декомпенсированной ХСН при наличии левожелудочковой недостаточности и уровня АД более 100 мм рт. ст. При отсутствии клинических симптомов стенокардии терапию нитратами после устранения признаков легочного застоя следует отменить [109].

Блокаторы медленных кальциевых каналов в лечении ХСН

Поскольку блокаторы медленных кальциевых каналов оказывают вазодилатирующий и антиишемический эффекты, эти препараты изучены в многочисленных исследованиях при лечении ХСН [110]. При этом не удалось установить терапевтическую роль этого класса препаратов, но получена информация о безопасности у пациентов с СН.

Список литературы находится в редакции.
Окончание читайте в следующем номере.

• НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ •

Терапия статинами в низких дозах улучшает эндотелиальную функцию у пациентов с сахарным диабетом и нормальным уровнем общего холестерина

Эти интересные данные были получены в ходе недавно завершенного рандомизированного контролируемого плацебо клинического исследования, в котором приняли участие 60 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, нормальным уровнем общего холестерина и отсутствием доказательств коронарной ишемии при проведении тестов с физической нагрузкой. При включении в исследование всем пациентам измеряли диаметр плечевой артерии и скорость кровотока в ней в исходном состоянии и после пережатия. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: лицам основной группы назначали аторвастатин в дозе 10 мг/сут в течение 4-х недель, контрольной – плацебо в течение такого же периода. В начале исследования не было выявлено каких-либо достоверных различий между группами по показателям диаметра плечевой артерии или скорости кровотока (как исходно, так и на пике гиперемии, p > 0,05). На момент завершения исследования в группе пациентов, получавших терапию аторвастатином в низких дозах, было выявлено достоверное повышение скорости кровотока в плечевой артерии и достоверное увеличение ее диаметра (p < 0,05). На основании полученных результатов авторы сделали вывод о том, что применение аторвастатина в низких дозах улучшает эндотелиальную функцию у пациентов с СД 2-го типа, у которых не отмечено гиперхолестеринемии и признаков ИБС.

Adel A. et al. The Journal of Clinical Hypertension, October, 2010, vol. 12, Issue 10, p. 820-825.

Rek_AG_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 36

Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных (клинические рекомендации 2010 г.)*

Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время является одной из наиболее распространенных форм патологии у беременных. В России АГ встречается у 5-30% беременных, и на протяжении последних десятилетий отмечается тенденция к увеличению этого показателя.

По данным ВОЗ, в структуре материнской смертности доля гипертензивного синдрома составляет 20-30% [1, 2]. Ежегодно во всем мире более 50 тыс. женщин умирает в период беременности вследствие осложнений, связанных с АГ [3, 4].

Перинатальная смертность (30-100%) и преждевременные роды (10-12%) при хронической АГ (ХАГ) в период беременности значительно превышают соответствующие показатели при физиологически протекающей беременности [5]. АГ увеличивает риск отслойки нормально расположенной плаценты, может быть причиной нарушения мозгового кровообращения, отслойки сетчатки, эклампсии, массивных коагулопатических кровотечений в результате отслойки плаценты. Осложнениями АГ также являются прогрессирующая плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода, а в тяжелых случаях – асфиксия и его гибель [2, 6].

Отдаленный прогноз у пациенток с АГ в период беременности, характеризуется повышенной частотой развития ожирения, сахарного диабета (СД), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Дети таких женщин подвержены развитию различных метаболических и гормональных нарушений, сердечно-сосудистой патологии [7, 57, 59]. Вместе с тем, проведенный клинический анализ случаев материнской смертности и тяжелых осложнений, связанных с АГ в период беременности, даже в развитых странах выявляет несоответствие действующим стандартам медицинской помощи в 46-62% случаев [8, 9].

Данные клинические рекомендации составлены на основе анализа рекомендаций Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов (ЕОГ/ЕОК, 2003, 2007); комитета экспертов Европейского кардиологического общества по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (2003); рекомендаций Канадского общества акушеров и гинекологов (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, 2008); рекомендаций общества акушеров Австралии и Новой Зеландии (Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand, 2008), Германии (AWMF-Leitlinie 015/018: Diagnostik und Therapiehy pertensiver Schwangerschaft serkrankungen, 2007), экспертов американской Рабочей группы по АГ в период гестации (2000); седьмого доклада экспертов Объединенного национального комитета США по профилактике, диагностике, оценке и лечению повышенного АД (JNC7, 2003), доклада Рабочей группы Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по высокому артериальному давлению при беременности (2007), а также рекомендаций Комитета экспертов Российского медицинского общества по АГ и ВНОК по диагностике и лечению АГ (2008).

Определение и классификация АГ в период беременности

АГ – это состояние, характеризирующееся повышенным уровнем артериального давления (АД) при «гипертонической болезни» и «симптоматических артериальных гипертензиях». Повышенным уровнем, при измерении АД медицинскими работниками, считаются значения систолического (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст., при самостоятельном измерении пациентом в домашних условиях – АД ≥ 135/85 мм рт. ст. О наличии АГ при проведении суточного мониторирования АД (СМАД) свидетельствует среднесуточное АД ≥ 130/80 мм рт. ст. [10].

Критерием АГ у беременных являются уровни САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст.

*Составители: Федеральное государственное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации; Всероссийское научное общество кардиологов; Российское медицинское общество по артериальной гипертонии.

Rek_AG_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 37

Необходимо подтвердить повышение уровня АД, как минимум, двумя измерениями с интервалом не менее 4 часов [10-15].

Ранее АГ у беременных диагностировалась также и при повышении уровня САД на 30 мм рт. ст. и/или ДАД на 15 мм рт. ст. по сравнению с данными, регистрировавшимися исходно (в первой половине беременности). В настоящее время этот критерий диагностики исключен из всех международных рекомендаций, так как в ряде клинических исследований не отмечено возрастания числа неблагоприятных исходов у женщин этой группы [16-18].

Гипертензивные состояния при беременности представлены двумя группами:

1. АГ, существовавшая до беременности;
2. АГ, развившаяся непосредственно в связи с гестационным процессом.

Все гипертензивные состояния, диагностированные у женщины до беременности или до 20-й недели ее развития, объединяются понятием «хроническая АГ». Индуцированная беременностью гестационная АГ (ГАГ) манифестирует после 20-й недели. В некоторых случаях, при прогрессировании патологического процесса, ГАГ трансформируется в наиболее тяжелые формы – преэклампсию (ПЭ) (АГ и протеинурия) и эклампсию (присоединение судорог). ПЭ/эклампсия могут также осложнить течение беременности и у женщин с ХАГ.

Таким образом, выделяют четыре основных формы АГ беременных: ХАГ, ГАГ, ПЭ/эклампсию и ПЭ/эклампсию, развившуюся на фоне ХАГ.

Классификация АГ в период беременности

1. ХАГ:
   - гипертоническая болезнь (ГБ);
   - вторичная (симптоматическая) АГ.
2. ГАГ.
3. ПЭ/эклампсия.
4. ПЭ/эклампсия на фоне ХАГ.

Данная классификация принята в большинстве стран мира [3, 12-14, 20, 21].

Среди беременных с АГ ХАГ выявляется примерно у 30%, ГАГ и ПЭ/эклампсия – у 70% пациенток [10, 11]. Распространенность ХАГ среди молодых женщин невелика, однако значительно увеличивается с возрастом. Среди беременных в возрасте 18-29 лет ХАГ наблюдается у 0,6-2% женщин, а в возрасте 30-39 лет – у 6-22,3% [22]. ГБ диагностируется более чем у 90-95% больных с синдромом повышения АД. Только в 5-10% случаев удается установить причину повышения уровня АД, часто устраняемую, то есть АГ носит вторичный (симптоматический) характер.

ХАГ значительно осложняет течение беременности. По данным различных авторов, ПЭ развивается у 22-75% женщин с ХАГ [23, 24]. Даже небольшое повышение АД, существовавшее до беременности, увеличивает риск развития ПЭ в 2 раза [15, 23, 25]. ГАГ трансформируется в ПЭ в 50% случаев [28]. Структура гипертензивных состояний в период беременности представлена на рисунке.

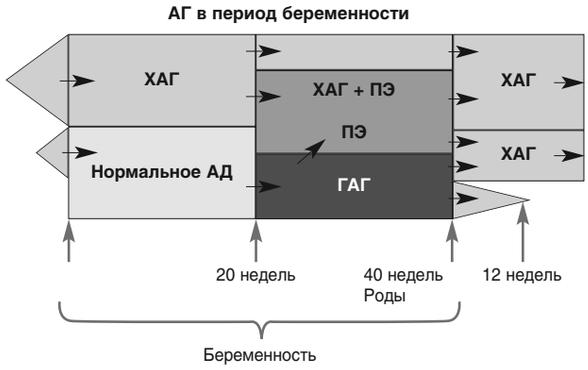


Рисунок. Структура гипертензивных состояний в период беременности

Хроническая АГ

ХАГ – это АГ, диагностированная до наступления беременности или до 20-й недели ее развития. АГ, возникшая после 20-й недели гестации, но не исчезнувшая после родов в течение 12 недель, также классифицируется как хроническая, но уже ретроспективно. В этой ситуации после родов необходимо уточнение генеза АГ (ГБ или симптоматическая гипертензия).

Итак, ХАГ – это ГБ или вторичные (симптоматические) гипертензии. Известно, что ГБ – хронически протекающее заболевание, основным и обязательным проявлением которого является синдром АГ, не связанный с наличием других заболеваний или патологических процессов, для которых также характерно повышение уровня АД.

Наиболее частой причиной вторичной АГ являются заболевания почек. Вазоренальная или реноваскулярная АГ – вторая по распространенности причина симптоматической АГ, при которой выявляется одно- или двустороннее поражение почечных артерий. У пациенток молодого возраста вазоренальная АГ может развиваться в результате фибромышечной дисплазии, неспецифического аортоартериита, других системных заболеваний соединительной ткани, а также аномалий развития почечных артерий, патологической подвижности почек и таких редких причин, как аневризма почечной артерии, образование, сдавливающее почку, травма. Вероятность атеросклеротического поражения почечных артерий у молодых женщин невелика. Встречаются вторичные АГ на фоне эндокринных заболеваний: феохромоцитомы, первичного альдостеронизма (синдрома Конна), синдрома и болезни Иценко – Кушинга. Коарктация аорты также может быть причиной повышения АД. Лекарственная форма АГ развивается при длительном применении стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов, гормональных противозачаточных средств, симпатомиметиков, кокаина, эритропоэтина, циклоспорина, лакрицы.

Вне беременности и на этапе ее планирования необходимо классифицировать ХАГ в соответствии с принципами, которые используются у лиц старше 18 лет, в том числе у женщин вне периода беременности.

Классификация степеней повышения уровня АД представлена в таблице 1.

Rek_AG_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 38

Таблица 1. Классификация степеней повышения уровня АД вне беременности и на этапе ее планирования

Категории АД	САД, мм рт. ст.		ДАД, мм рт. ст.
Оптимальное АД	< 120	и	< 80
Нормальное АД	120-129	и/или	80-84
Высокое нормальное АД	130-139	и/или	85-89
АГ 1-й степени	140-159	и/или	90-99
АГ 2-й степени	160-179	и/или	100-109
АГ 3-й степени	≥ 180	и/или	≥ 110

Если значения уровней САД и ДАД попадают в разные категории, то диагностируется более высокая степень АГ. Степень АГ может быть установлена в случае впервые диагностированной АГ и у пациенток, не принимающих антигипертензивные препараты.

Величина уровня АД является важнейшим, но не единственным фактором, определяющим тяжесть АГ. Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит не только от степени повышения уровня АД, но и наличия сопутствующих факторов риска (ФР), поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний (АКС). Органные нарушения и АКС, как известно, определяют стадию ГБ (табл. 2).

Факторы, влияющие на прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений, подробно изучены, в последние годы дополнены рядом существенных новых позиций и представлены в Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ, 2008 [10] (табл. 3).

В общей популяции пациентов с АГ, в том числе у женщин вне беременности, выделяют четыре группы риска сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от степени повышения уровня АД, ФР, ПОМ и АКС: низкого, среднего, высокого и очень высокого дополнительного риска.

В настоящее время обсуждается вопрос о том, чтобы считать гестационное повышение АД, в том числе ПЭ, фактором, определяющим высокий риск развития ССЗ [29-32].

В соответствии с группой риска определяется тактика лечения пациентов (стартовая терапия, определение целевого уровня АД, необходимость назначения комбинированной терапии, потребность в статинах и других препаратах). Эта система стратификации риска разработана на основании результатов Фремингемского исследования, достаточно проста и удобна в использовании.

В период беременности у пациенток с ХАГ адекватно оценить степень АГ не удается, поскольку в I и II триместрах обычно отмечается физиологическое снижение уровня АД.

При отсутствии достоверных данных обследования пациентки до беременности, на основании которых можно было бы определить степень АГ, о тяжести течения заболевания следует судить по выраженности органных нарушений: гипертрофии миокарда левого желудочка сердца, утолщении стенки артерий, повышении уровня креатинина, наличии микроальбуминурии и т.д. (табл. 3).

Таблица 2. Классификация ГБ по стадиям

Стадии ГБ	Признаки
I стадия	Отсутствие ПОМ
II стадия	Поражение одного или нескольких органов-мишеней
III стадия	Наличие АКС

Таблица 3. Критерии стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений

Факторы риска	ПОМ
Курение Дислипидемия: ОХ > 5,0 ммоль/л (190 мг/дл) или ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл) или ХС ЛПВП < 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) или ТГ > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) Глюкоза плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л (102-125 мг/дл): нарушенная толерантность к глюкозе; семейный анамнез ранних ССЗ (у мужчин < 55 лет; у женщин < 65 лет); абдоминальное ожирение (окружность талии > 88 см при отсутствии метаболического синдрома)	**Гипертрофия левого желудочка** ЭКГ: признак Соколова – Лайона > 38 мм; Корнельское произведение > 2440 мм х мс ЭхоКГ: ИММЛЖ > 110 г/м^2 **Сосуды** УЗ-признаки утолщения стенки артерии (толщина комплекса интима-медиа > 0,9 мм) или атеросклеротические бляшки магистральных сосудов скорость пульсовой волны от сонной к бедренной артерии > 12 м/с лодыжечно-плечевой индекс < 0,9 **Почки** Повышение сывороточного креатинина: 107-124 мкмоль/л (1,2-1,4 мг/дл) Низкая скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м^2 (MDRD формула) или низкий клиренс креатинина < 60 мл/мин (формула Кокрофта – Голта) Микроальбуминурия 30-300 мг/сут Отношение альбумин/креатинин в моче ≥ 31 мг/г (3,5 мг/ммоль)
СД	**АКС**
Глюкоза плазмы натощак > 7,0 ммоль/л (126 мг/дл) при повторных измерениях Глюкоза плазмы после еды или через 2 часа после приема 75 г глюкозы > 11,0 ммоль/л (198 мг/дл)	ЦВБ Ишемический мозговой инсульт Геморрагический мозговой инсульт Транзиторная ишемическая атака
Метаболический синдром	**Заболевания сердца** Инфаркт миокарда Стенокардия Коронарная реваскуляризация Хроническая сердечная недостаточность
Основной критерий – абдоминальное ожирение (окружность талии > 80 см) Дополнительные критерии: АД ≥ 140/90 мм рт. ст.; ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл); ХС ЛПВП < 1,2 ммоль/л (46 мг/дл); ТГ > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл); гипергликемия натощак ≥ 6,1 ммоль/л; нарушенная толерантность к глюкозе (глюкоза венозной плазмы через 2 часа после приема 75 г глюкозы ≥ 7,8 и ≤ 11,1 ммоль/л) Сочетание основного из двух и указывает на наличие метаболического синдрома	**Заболевания почек** Диабетическая нефропатия Почечная недостаточность: сывороточный креатинин > 124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) Протеинурия > 300 мг/сут **Заболевания периферических артерий** Расслаивающая аневризма аорты Симптомное поражение периферических артерий **Гипертоническая ретинопатия** Кровоизлияния или экссудаты Отек соска зрительного нерва

Таблица 4. Классификация степени повышения уровня АД у беременных

Категории АД	САД, мм рт. ст.		ДАД, мм рт. ст.
Нормальное АД	< 140	и	< 90
Умеренная АГ	140-159	и/или	90-109
Тяжелая АГ	≥ 160	и/или	≥ 110

Rek_AG_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 39

Классификация степеней повышения уровня АД у беременных, рекомендованная в настоящее время к применению во многих странах мира, отличается от градаций уровня АД для женщин вне периода беременности (табл. 4).

Данная классификация может использоваться для характеристики степени повышения уровня АД при любой форме АГ в период беременности (ХАГ, ГАГ, ПЭ) [11-14, 19].

Выделение двух степеней АГ, умеренной и тяжелой, при беременности имеет принципиальное значение для оценки прогноза, выбора тактики ведения пациенток – лечения и родовспоможения.

Тяжелая АГ у беременных диагностируется при уровне САД ≥ 160 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт. ст. и ассоциируется с высоким риском развития инсульта [33, 34].

Инсульты у женщин одинаково часто развиваются как во время родов, так и в раннем послеродовом периоде, и в 90% случаев являются геморрагическими, ишемические инсульты встречаются крайне редко. Повышение САД имеет большее в сравнении с ДАД значение в развитии инсульта. Отмечено, что у тех женщин, у которых в период беременности, родов или вскоре после родоразрешения развился инсульт, в 100% случаев значения САД составляли ≥ 155 мм рт. ст., в 95,8% случаев – ≥ 160 мм рт. ст. Повышение ДАД до 110 мм рт. ст. и более наблюдалось только у 12,5% пациенток, перенесших инсульт. Материнская смертность при инсульте достигает 53% [33].

Гестационная АГ

ГАГ – повышение уровня АД, впервые зафиксированное после 20-й недели беременности и не сопровождающееся протеинурией. Диагноз гестационной АГ ставится лишь на период беременности. В том случае, если через 12 недель после родов АГ сохраняется, диагноз ГАГ меняется на диагноз ХАГ и уточняется, после дополнительного обследования, в соответствии с общепринятой классификацией АГ.

Продолжительность рекомендуемого периода наблюдения после родов за пациенткой с АГ, необходимого для уточнения диагноза, в различных документах варьирует.

В большинстве рекомендаций для уточнения формы АГ и представления о дальнейшем прогнозе предлагается наблюдение как минимум в течение 12 недель после родов [11-14, 19, 20, 35].

Преэклампсия

ПЭ – специфичный для беременности синдром, который возникает после 20-й недели гестации, определяется по наличию АГ и протеинурии (> 300 мг белка в суточной моче). Тяжелая ПЭ сопровождается полиорганной недостаточностью (олигурией, увеличением креатинина; тромбоцитопенией, гемолизом; повышением АсАТ, АлАТ, болью в эпигастрии, правом подреберье; неврологической симптоматикой; задержкой роста плода). Встречается у 3-14% беременных. Развивается вследствие патологии сосудов, кровоснабжающих плаценту, что приводит к нарушению ее перфузии и высвобождению факторов, вызывающих распространенную дисфункцию эндотелия сосудов [38]. АГ и протеинурия являются ведущими клиническими симптомами ПЭ.

Наличие отеков не является диагностическим критерием ПЭ. При физиологически протекающей беременности частота отеков достигает 60% [3, 13, 19, 20].

Существует множество факторов, повышающих риск развития ПЭ:

- социально-демографические факторы, в частности крайние периоды репродуктивного возраста, низкий уровень социально-экономического статуса, принадлежность к некоторым этническим группам (например, к негроидной расе);
- генетическая предрасположенность к развитию ПЭ;
- особенности течения беременности – многоплодная беременность, первая беременность, ПЭ в период предыдущих беременностей;
- заболевания матери – ожирение, хроническая патология почек, ХАГ, сахарный диабет, тромбофилия.

В таблице 5 приводятся данные по относительному риску развития ПЭ при наличии у беременной некоторых из известных отягощающих факторов [9].

Выделяют умеренно выраженную и тяжелую ПЭ (табл. 6). Целесообразность выделения этих двух вариантов течения ПЭ определяется тактикой ведения беременных:

1. При умеренно выраженной ПЭ необходима госпитализация и тщательный мониторинг состояния беременной, но при этом возможно пролонгирование беременности.
2. При тяжелой ПЭ необходимо решение вопроса о родоразрешении немедленно после стабилизации состояния матери.

Таблица 5. Относительный риск развития ПЭ

Фактор риска	Относительный риск
Хронические заболевания почек	20
ХАГ	10
АГ в период беременности у родственниц первой степени родства	5
Беременность двойней	4
Частые повторные беременности	3
Возраст матери старше 40 лет	3
Избыточная масса тела (ИМТ > 25 кг/м^2)	2,7
СД	2

Таблица 6. Критерии степени тяжести ПЭ

Показатель	Умеренная	Тяжелая
АГ	≥ 140/90 мм рт. ст.	> 160/110 мм рт. ст.
Протеинурия	> 0,3, но < 5 г/сут	> 5 г/сут
Креатинин	Норма	> 90 мкмоль/л
Олигурия	Отсутствует	< 500 мл/сут
Нарушение функции печени	Отсутствует	Повышение АлАТ, АсАТ
Тромбоциты	Норма	< 100 х 10^3/л
Гемолиз	Отсутствует	+
Неврологические симптомы	Отсутствуют	+
Задержка роста плода	-/+	+

Rek_AG_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 40

В большинстве случаев умеренно выраженная ПЭ протекает для пациентки малозаметно, однако могут беспокоить головная боль, нарушения зрения, тошнота, рвота, общее недомогание, отеки лица и рук. При прогрессировании патологического процесса развиваются признаки полиорганных нарушений (табл. 6). Два ведущих симптома наиболее характерны для тяжелой ПЭ: повышение уровня АД > 160/110 мм рт. ст. и протеинурия > 5 г/сут [40, 41].

В основе формирования ПЭ лежат сложные полиорганные нарушения, развивающиеся и у матери, и у плода, которые при прогрессировании могут трансформироваться в критические осложнения: эклампсия; острый жировой гепатоз; HELLP-синдром; острая почечная недостаточность; отек легких; отек, кровоизлияние и отслойка сетчатки; инсульт; отслойка плаценты; антенатальная смерть плода.

Эклампсия

Эклампсию диагностируют в случае возникновения у женщин с ПЭ судорог, которые не могут быть объяснены другими причинами. Об угрозе развития эклампсии свидетельствуют появление неврологической симптоматики, нарастание головной боли, нарушения зрения, боли в эпигастрии и в правом подреберье, периодически наступающий цианоз лица, парестезии нижних конечностей, боли в животе и нижних конечностях без четкой локализации. Могут определяться небольшие фибрилляции мышц, преимущественно лицевой группы, одышка, возбужденное состояние или, наоборот, сонливость. Возможны затрудненное носовое дыхание, покашливание, сухой кашель, слюнотечение, боли за грудиной.

ПЭ на фоне ХАГ диагностируется у беременных с ХАГ в случаях:

- появления после 20 недель гестации впервые протеинурии (≥ 0,3 г белка в суточной моче) или заметного увеличения ранее имевшейся протеинурии;
- резкого повышения уровня АД у тех женщин, у которых до 20-й недели беременности АГ легко контролировалась;
- появления признаков полиорганной недостаточности (олигурии, увеличения креатинина, тромбоцитопении, гемолиза, повышения АсАТ, АлАТ).

Формулировка диагноза гипертензивных состояний у беременных

Примеры диагнозов:

1. Беременность 11 недель. ХАГ. АГ умеренная (у пациентки, ранее не обследованной, при САД 140-159 мм рт. ст. и/или ДАД 90-109 мм рт. ст.).
2. Беременность 12 недель. ХАГ. ГБ II стадии. АГ умеренная (у пациентки с установленным до беременности диагнозом при САД 140-159 мм рт. ст. и/или ДАД 90-109 мм рт. ст., ГЛЖ).
3. Беременность 15 недель. ХАГ. Реноваскулярная АГ. АГ тяжелая (у пациентки с диагностированной до беременности или на ранних ее сроках реноваскулярной вторичной АГ при уровне АД > 160/110 мм рт. ст.).
4. Беременность 22 недели. ГАГ, умеренная (у беременной с впервые развившейся АГ после 20-ти недель гестации при уровне АД 140-159/90-109 мм рт. ст.).
5. Беременность 34 недели. ПЭ, умеренно выраженная (у пациентки с ранее неосложненным течением беременности при появлении АГ с уровнем АД не выше 160/110 мм рт. ст. и протеинурией не более 5 г/сут).
6. Беременность 35 недель. ПЭ на фоне ХАГ (ГБ I стадии), умеренно выраженная (у пациентки с ранее установленным диагнозом ГБ I стадии при АД не выше 160/110 мм рт. ст. с впервые развившейся протеинурией не более 5 г/сут).
7. Беременность 26 недель. ПЭ тяжелая. Отек легких. HELLP-синдром. Синдром задержки роста плода (у пациентки с впервые развившейся АГ после 20 недель беременности, уровень АД и протеинурии в данном случае могут варьировать, с клиническими признаками отека легких, лабораторными проявлениями HELLP-синдрома и ультразвуковыми критериями синдрома задержки роста плода).

Диагностика АГ в период беременности

Измерение уровня АД следует проводить у беременной в покое после 5-минутного отдыха, в течение предшествующего часа пациентка не должна выполнять тяжелых физических нагрузок. Измерение уровня АД осуществляется в положении беременной «сидя», в удобной позе или «лежа на левом боку». Манжета накладывается на руку таким образом, чтобы нижний край ее находился на 2 см выше локтевого сгиба, а резиновая часть манжеты охватывала не менее 80% окружности плеча. Обычно применяется манжета шириной 12-13 см, длиной 30-35 см, т.е. среднего размера. Для пациенток с очень большой или очень маленькой окружностью плеча необходимо иметь большую и маленькую манжеты. Столбик ртути или стрелка тонометра перед началом измерения должны находиться на нулевой отметке. Измерение уровня АД проводится 2 раза, с интервалом не менее минуты, на обеих руках.

Уровень САД определяется по I фазе тонов Короткова, ДАД – по V фазе (полное исчезновение звуковых сигналов). У 15% беременных V фазу определить не удается. В этих случаях уровень ДАД устанавливается по IV фазе, т.е. в момент значительного ослабления тонов [40]. «Золотым стандартом» измерения уровня АД у беременных является аускультативный метод, также могут быть использованы валидированные осциллометрические тонометры.

При выявлении повышенного уровня АД у беременной целесообразно проведение СМАД для подтверждения диагноза АГ. Показатели СМАД у беременных обладают большой предикторной значимостью при анализе риска развития протеинурии, преждевременных родов, а также для прогнозирования веса новорожденного и общих исходов беременности (ЕОАГ/ЕОК, 2007). Беременным рекомендуется также самоконтроль уровня АД в домашних условиях. В зависимости от метода определения уровня АД АГ диагностируется, начиная с несколько различных пороговых значений АД (табл. 7).

Следует отметить, что в 10-15% случаев эклампсия и в 12-18% случаев HELLP-синдром протекают при нормальном уровне АД [41]. Данный факт свидетельствует о сложном, многоуровневом патогенетическом процессе, лежащем в основе АГ у беременных и, главное, о необходимости тщательного дополнительного

Rek_AG_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 41

Таблица 7. Пороговые уровни АД для диагностики АГ в зависимости от метода определения АД (ЕОАГ/ЕОК 2007, ВНОК 2008)

Метод определения уровня АД	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
Клиническое АД	140	90
СМАД, 24 часа	125-130	80
СМАД, день	130-135	85
СМАД, ночь	120	70
АД в домашних условиях	130-135	85

контроля клинических и лабораторных данных у пациенток с высоким риском развития ПЭ.

Методы обследования

После выявления АГ у беременной следует обследовать пациентку с целью:

- уточнения происхождения гипертензивного синдрома, исключения симптоматических АГ;
- определения тяжести гипертензии;
- выявления сопутствующих органных нарушений, включая состояние органов-мишеней, плаценты и плода.

Тщательно собранный анамнез у беременной в первом триместре позволяет получить важную информацию о течении ХАГ, выявить дополнительные факторы риска и симптомы, характерные для вторичных форм АГ. Беременной с АГ необходимо измерить вес, рост и вычислить индекс массы тела.

При обследовании сердечно-сосудистой системы оцениваются размеры сердца, наличие патологических шумов, признаки сердечной недостаточности (хрипы в легких, размеры печени, отеки на ногах). Проводится исследование состояния пульса на периферических артериях, существование патологических шумов в проекции почечных артерий. Необходимо измерение АД на обеих руках и ногах с целью выявления симптомов коарктации аорты.

При исследовании органов брюшной полости пальпация почек в некоторых случаях позволяет обнаружить их увеличение (поликистоз, гидронефроз). У некоторых больных в проекции почечных артерий на переднюю брюшную стенку удается выслушать систолический шум, обусловленный их стенозом.

При постановке диагноза следует учитывать следующие признаки: стабильность повышенного АД, наличие АГ в семейном анамнезе, постепенное начало и доброкачественное течение, а также, как правило, клиническая эффективность адекватно назначенной антигипертензивной терапии.

Для симптоматической АГ характерны: «острый» дебют АГ с частыми кризами или быстрая стабилизация АД на высоких цифрах, систоло-диастолическая АГ с ДАД более 110 мм рт. ст., рефрактерность к адекватной антигипертензивной терапии, отсутствие АГ в семейном анамнезе (за исключением фибромускулярной дисплазии почечной артерии), хорошая переносимость высоких цифр АД, однако быстрое развитие осложнений (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, почечная недостаточность, гипертоническая ретинопатия).

Дополнительное неинвазивное обследование необходимо у молодых женщин с предшествующей или ранней гестационной гипертензией для исключения вторичной (симптоматической) АГ (заболеваний почек, реноваскулярной гипертензии, первичного альдостеронизма, синдрома Кушинга и феохромоцитомы).

При обследовании беременной с АГ необходимо от простых методов исследования переходить к более сложным.

На первом этапе проводятся исследования, обязательные для каждой пациентки. К числу необходимых относятся: клинический анализ мочи и крови, биохимическое исследование крови с оценкой уровня гликемии, липидного обмена, функции печени и почек, оценка уровня экскреции альбумина с мочой для выявления микроальбуминурии, а также ЭКГ, ЭхоКГ, ультразвуковое исследование почек и периферических сосудов. Если полученные данные достаточны для уточнения диагноза, исключения вторичных АГ и на их основании возможно четко определить группу риска пациентки в соответствии с критериями стратификации, применяемыми при ХАГ, а следовательно и тактику ведения беременной, то на этом обследование может быть закончено.

Второй этап предполагает применение дополнительных методов обследования для уточнения формы вторичной АГ при наличии таковой либо для выявления возможных сопутствующих заболеваний. Рентгенологические, радиоизотопные методы противопоказаны. Инвазивные диагностические методы используются строго по показаниям.

Диагностика ПЭ основана на определении повышенного уровня АД и выявлении протеинурии, а также на анализе ряда важных лабораторных показателей, изменяющихся при развитии тяжелой ПЭ вследствие полиорганной недостаточности (табл. 8). Перечисленные в таблице показатели необходимо мониторировать у всех беременных с АГ и анализировать их динамику как минимум каждые 2 недели для своевременной диагностики ПЭ и оценки тяжести течения заболевания.

Дифференциальная диагностика гипертензивных состояний

Несмотря на существование объединенного понятия «хроническая АГ», важно своевременно дифференцировать гипертензивные состояния. Симптоматическая АГ почечного генеза, протекающая с протеинурией, требует тщательного подхода к оценке суточной потери белка с мочой. Во второй половине беременности нарастание степени протеинурии будет свидетельствовать о присоединении ПЭ. Антигипертензивная терапия при поражении почек проводится более активно с обязательным учетом нефропротективных свойств используемых лекарственных средств (ЛС). Такие формы АГ, как феохромоцитома, первичный альдостеронизм, реноваскулярная АГ, коарктация аорты, предусматривают хирургические методы лечения, возможность использования которых в период беременности должна обсуждаться в каждом конкретном случае.

Высокий уровень АД, впервые зарегистрированный в средине беременности (20-28 недель), может быть обусловлен как АГ, индуцированной беременностью, ГАГ, ПЭ, так и нераспознанной ХАГ. ХАГ в начале беременности может не диагностироваться, если она не была выявлена

Rek_AG_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 42

Таблица 8. Типичные изменения ряда лабораторных показателей при развитии ПЭ

Лабораторные показатели	Изменения при развитии ПЭ
Гемоглобин и гематокрит	Повышение значений показателей вследствие гемоконцентрации. Характерно для ПЭ и является индикатором тяжести процесса. При неблагоприятном течении значения могут быть снижены в том случае, если развивается гемолиз [44-47]
Лейкоциты	Нейтрофильный лейкоцитоз [44, 48]
Тромбоциты	Снижение, уровень < 100 х 10^3/л свидетельствует о развитии тяжелой ПЭ
Мазок периферической крови	Наличие фрагментов эритроцитов (шизоцитоз, сфероцитоз) свидетельствует о развитии гемолиза при тяжелой ПЭ [49, 50]
МНО или ПТИ	Повышение значений при ДВС-синдроме
Фибриноген	Снижение
Креатинин сыворотки	Повышение, уровень > 90 мкмоль/л, особенно в сочетании с олигурией (< 500 мл/сут), указывает на наличие тяжелой ПЭ
Мочевая кислота	Повышение [51]
АсАт, АлАт	Повышение свидетельствует о тяжелой ПЭ
ЛДГ	Повышение
Альбумин сыворотки	Снижение (указывает на повышение проницаемости эндотелия, характерное для ПЭ)
Билирубин сыворотки	Повышается вследствие гемолиза или поражения печени
Микроальбуминурия	Является предиктором развития протеинурии
Протеинурия	АГ в период беременности, сопровождающаяся протеинурией, должна рассматриваться как ПЭ, пока не доказано противоположное

до наступления беременности, так как в первой ее половине обычно наблюдается физиологическое снижение АД.

Впервые диагностированная АГ во второй половине беременности требует исключения развития ПЭ, в том числе ПЭ на фоне ХАГ. В таблице 9 суммированы лабораторные тесты, рекомендованные для мониторинга состояния беременных с АГ. Исследования необходимо повторять 1 раз в 2 недели или чаще (при госпитализации).

У женщин с ПЭ даже при минимальном подъеме уровня АД могут выявляться изменения ряда лабораторных показателей. Лабораторные показатели у беременных с ГБ I-II стадии при неосложненном течении беременности остаются без изменений.

Тактика ведения беременных с различными формами АГ

Цель лечения беременных с АГ различного генеза – предупредить развитие осложнений, обусловленных высоким уровнем АД, обеспечить сохранение беременности, физиологическое развитие плода и нормальные роды. Фармакотерапия, по возможности, должна быть патогенетической и обеспечивать органопротекцию. Адекватная антигипертензивная терапия в период беременности будет способствовать также максимальному снижению общего риска ССЗ в отдаленном периоде.

Таблица 9. Критерии начала антигипертензивной терапии при различных вариантах гипертензивного синдрома у беременных

Форма АГ	Критерий начала антигипертензивной терапии
ХАГ без ПОМ, АКС	≥ 150/95 мм рт. ст.
ХАГ с ПОМ, АКС	≥ 140/90 мм рт. ст.
ГАГ	≥ 140/90 мм рт. ст.
ПЭ	≥ 140/90 мм рт. ст.

ХАГ. У беременных с тяжелой ХАГ в I триместре без антигипертензивной терапии в 50% случаев наблюдается потеря плода, отмечается значительная материнская летальность. Антигипертензивная терапия способствует пролонгированию беременности и таким образом увеличивает зрелость плода. Доказано, что эффективный контроль уровня АД способствует уменьшению риска гибели плода в 10 раз. У женщин с ХАГ, сопровождающейся ПОМ, а также требовавшей до наступления беременности приема больших доз антигипертензивных препаратов, терапия АГ в период беременности должна быть продолжена. Женщины, у которых АГ хорошо контролировалась до беременности, могут продолжить лечение теми же препаратами (за исключением ингибиторов АПФ (иАПФ) и блокаторов $АТ_1$-рецепторов к ангиотензину II).

При ХАГ в первой половине беременности возможно физиологическое снижение уровня АД до нормальных величин. В этой клинической ситуации при отсутствии у женщины ПОМ антигипертензивная терапия может быть временно приостановлена. В дальнейшем при повышении АД до 150/95 мм рт. ст. лечение необходимо возобновить [52]. Временная отмена антигипертензивного препарата допустима только при условии регулярного посещения пациенткой врача, возможности контроля, включая и самоконтроль, уровня АД.

Цель антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ заключается в поддержании уровня АД, при котором риск развития ССЗ и нарушений мозгового кровообращения становится минимальным. У пациенток с исходно нарушенной функцией почек при проведении антигипертензивной терапии, вероятно, будет обосновано стремление к еще более низкому уровню АД [53].

Хотя профилактика ПЭ крайне важна, в настоящее время не существует подтвержденных в клинических исследованиях данных по оптимальному уровню АД либо тому или иному классу антигипертензивных препаратов, использование которых уменьшало бы частоту развития ПЭ у женщин с ХАГ [26, 54].

ГАГ (впервые выявленное повышение АД после 20-ти недель беременности) требует госпитализации пациентки для наблюдения, уточнения диагноза, исключения возможного развития ПЭ. Антигипертензивная терапия начинается немедленно. В случае отсутствия прогрессирования заболевания и при стабильных функциональных показателях плода, умеренной АГ, эффективной антигипертензивной терапии дальнейшее наблюдение за пациенткой может проводиться амбулаторно с еженедельным контролем за ее состоянием. Как и при ХАГ, целью антигипертензивной терапии при ГАГ является профилактика прогрессирования гипертензивного синдрома, поскольку отсутствуют данные о том, что снижение уровня АД до каких-либо определенных величин способно уменьшить риск развития ПЭ.

При первых признаках ПЭ пациентка должна быть немедленно госпитализирована и дополнительно обследована для уточнения состояния плода, лабораторных показателей крови и мочи (табл. 9) с целью определения тяжести заболевания.

Rek_AG_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 43

Целесообразность выделения умеренно выраженной и тяжелой ПЭ определяется дифференцированной тактикой ведения:

- при умеренно выраженной ПЭ необходима госпитализация и тщательный мониторинг состояния беременной, но при этом возможно пролонгирование беременности;
- при тяжелой ПЭ необходимо решение вопроса об экстренном родоразрешении сразу после стабилизации состояния матери.

В связи с тем, что развитие АГ при ПЭ обусловлено недостаточной перфузией плаценты, снижение системного уровня АД не приводит к обратному развитию основного патологического процесса. Кроме того, не было получено данных о том, что применение антигипертензивной терапии обеспечивает обратное развитие ПЭ [26]. Поскольку ПЭ может развиться внезапно у молодых женщин на фоне нормального АД, профилактика осложнений ССЗ, связанных с быстрым и значимым повышением уровня АД, является важной целью терапевтического лечения и определяет выбор антигипертензивного препарата.

Антигипертензивное лечение при ПЭ необходимо проводить под постоянным наблюдением за состоянием плода, так как снижение плацентарного кровотока способствует прогрессированию у него функциональных нарушений. У женщин с умеренно выраженной ПЭ до 34-х недель беременности может быть использована медикаментозная терапия, которая проводится в условиях стационара, сопровождается тщательным наблюдением за состоянием матери и плода и заканчивается подготовкой к родам и их проведением. Использование такой тактики при благоприятном течении заболевания в отдельных случаях помогает продлить беременность на 2 недели. Обследование проводится ежедневно с оценкой общего самочувствия женщины, объективного статуса, данных лабораторных исследований, а также с обязательным контролем за состоянием плода. Контроль уровня АД в течение дня осуществляется неоднократно. При выявлении признаков ухудшения состояния матери или плода показано немедленное родоразрешение.

При развитии ПЭ на фоне ХАГ применяются те же принципы, что и при ПЭ без предшествующей АГ. Однако у пациенток с ХАГ в случае присоединения ПЭ вероятность развития тяжелой АГ выше в сравнении с беременными, не имевшими исходно повышенного уровня АД. При этой форме АГ чаще применяется комбинированная антигипертензивная терапия (комбинация из 2-3-х препаратов).

АГ у беременной во всех случаях способствует развитию различных осложнений у матери и плода. Однако наибольшую опасность представляют *ПЭ (независимо от уровня АД) и тяжелая АГ (АД ≥ 160/110 мм рт. ст.)*. В этих случаях вероятность отслойки плаценты, быстрого прогрессирования АГ с ПОМ, развития инсульта у матери, преждевременных родов либо замедления роста плода резко возрастает [55]. В связи с этим принципы ведения пациенток с умеренной и тяжелой АГ кардинально отличаются.

При умеренной АГ (АД 140-159/90-109 мм рт. ст.) в клинических исследованиях не было доказано положительное влияние проводимой антигипертензивной терапии на течение беременности и ее исходы. Не выявлено снижения риска развития ПЭ, перинатальной смертности, преждевременных родов, рождения маловесных детей. Однако лечение умеренной АГ предупреждает формирование тяжелой АГ [54].

При тяжелой АГ (АД ≥ 160/110 мм рт. ст.) основной целью проводимой антигипертензивной терапии является предотвращение, в первую очередь, цереброваскулярных осложнений у матери. Клинически наиболее значимо повышение САД до ≥ 160 мм рт. ст. вследствие опасности развития геморрагического инсульта [33]. Антигипертензивная терапия в этой ситуации должна начинаться немедленно. Показана госпитализация пациентки, мониторинг состояния беременной и плода, в том числе с помощью лабораторных и инструментальных методов исследования (табл. 8).

Критерии начала медикаментозной терапии АГ в зависимости от различной клинической ситуации представлены в таблице 9.

Назначение медикаментозной терапии при умеренной АГ и целевые уровни АД остаются предметом дискуссий. В США лекарственную терапию рекомендуют начинать при уровне АД ≥ 160/105 мм рт. ст. [11]. В Канаде показанием к применению антигипертензивных средств считается уровень АД ≥ 140/90 мм рт. ст. (целевое ДАД – 80-90 мм рт. ст.) [19]. В Австралии медикаментозное лечение АГ рекомендуют начинать с уровня АД 160/100 мм рт. ст. и считают целесообразным поддерживать уровень АД в диапазоне 140-160/90-100 мм рт. ст. [20].

В 2007 г. опубликован Кокрановский обзор, включивший 46 исследований (4 282 женщины). В 28 испытаниях антигипертензивная терапия сравнивалась с плацебо или отсутствием лечения (3 200 женщин). Было отмечено снижение риска развития тяжелых форм АГ в 2 раза при применении гипотензивной терапии, однако не наблюдалось существенного влияния на частоту развития ПЭ, преждевременных родов, перинатальные исходы [5]. Кроме того, в двух проведенных метаанализах выявлено, что снижение АД у матери ассоциировано с низким весом ребенка при рождении. Показано, что снижение АД на 10 мм рт. ст. ассоциировано со снижением веса плода на 176 г [9, 10]. Предварительные результаты многоцентрового исследования Control of Hypertension In Pregnancy Study, 2006 (CHIPS) подтверждают целесообразность проведения больших исследований для уточнения критериев начала антигипертензивной терапии у беременных [19].

Приемлемым диапазоном значений уровня АД при лечении АГ у беременных следует считать показатели САД 130-150 мм рт. ст. и ДАД 80-95 мм рт. ст.

В зарубежной литературе существуют аналогичные рекомендации, в которых указано, что стремиться следует к поддержанию уровня АД 140-155/90-105 мм рт. ст. [56]. Также приводится желательный диапазон показателей АД для пациенток с нетяжелой АГ без сопутствующих

Rek_AG_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 44

ССЗ – 130-155/80-105 мм рт. ст. и рекомендуются целевые значения АД 130-139/80-89 мм рт. ст. для пациенток с ХАГ [19]. Все исследователи сходятся во мнении о необходимости избегать медикаментозной гипотонии, чтобы не нарушать плацентарный кровоток.

Мероприятия по изменению образа жизни

При АГ во время беременности не применяется ряд существенных рекомендаций, традиционных для небеременных. В частности, не следует увеличивать физическую нагрузку и соблюдать диету, чтобы снизить массу тела [22].

В общепринятых рекомендациях для беременных к ограничению физических нагрузок необходимо подходить дифференцировано. Нет доказательств пользы соблюдения малоподвижного образа жизни. В большинстве случаев при неосложненном течении ХАГ и ГАГ могут быть рекомендованы аэробные физические упражнения, прогулки на свежем воздухе. Целесообразно избегать стрессовых ситуаций, способствующих повышению уровня АД.

В случае тяжелой АГ рекомендуется постельный режим на левом боку. Постельный режим показан и при ГАГ, в то время когда пациентка находится в стационаре. Это уменьшает вероятность развития тяжелой АГ и преждевременных родов [58]. При умеренно выраженной ПЭ постельный режим не обязателен.

Для беременной с АГ рекомендуется диета, богатая витаминами, микроэлементами, белками. Ограничение соли в период беременности не показано. При ПЭ уменьшение потребления соли не содействует снижению АД, но может способствовать уменьшению объема циркулирующей крови, нарушению перфузии плаценты. У пациенток с ХАГ с наступлением беременности также нет необходимости в продолжении соблюдения низкосолевой диеты, так как нет данных, подтверждающих какую-либо пользу от этих мероприятий. Исключением могут быть «солечувствительные» пациентки, ранее соблюдавшие диету.

Во всех случаях категорически запрещается курение, употребление алкоголя. Курение у беременных с ХАГ значительно повышает риск развития ПЭ [23].

Медикаментозная терапия

При назначении фармакотерапии беременной учитывается не только эффективность ЛС, но и его безопасность для плода. Поскольку в России отсутствует утвержденная классификация категорий риска ЛС для плода, наиболее часто используется в клинической практике классификация, принятая Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration), в которой они распределены на 5 категорий (табл. 10).

Необходимо подчеркнуть, что антигипертензивных ЛС, относящихся к классу А, для лечения АГ у беременных в настоящее время не существует, ни один препарат не является стопроцентно безопасным на ранней стадии беременности, и по возможности следует избегать фармакотерапии во время I триместра.

Большая часть антигипертензивных препаратов, применяемых для лечения АГ у беременных, относятся к категории «С». Препараты этой категории должны использоваться только в случаях, если возможные преимущества их применения оправдывают риск неблагоприятного влияния на плод. Отнесение препарата к данной категории показывает, что риск для плода при его применении нельзя недооценить. Данные об эффективности и безопасности применения препаратов категории «С» в период беременности основаны на описании клинических случаев, результатов небольших исследований и метаанализов.

Основными ЛС, используемыми в настоящее время в мире для лечения АГ в период беременности, являются: метилдопа, β-адреноблокаторы (β-АБ), α-, β-АБ лабеталол, антагонисты кальция (АК) и некоторые вазодилататоры миотропного действия. Возможно использование гипотиазида и клофелина. ИАПФ и блокаторы $АТ_1$-рецепторов при беременности противопоказаны.

Препараты, применяемые для быстрого снижения АД при тяжелой АГ, представлены в таблице 11 .

При проведении активной антигипертензивной терапии следует опасаться чрезмерного снижения уровня АД, способного вызвать нарушение перфузии плаценты и ухудшение состояния плода. Необходимо постоянно мониторировать функциональные показатели состояния плода. В некоторых случаях полезным бывает одновременное введение с антигипертензивными средствами 250 мл физиологического раствора для предупреждения резкого падения уровня АД [61].

При отсутствии достаточного гипотензивного эффекта от применения наиболее часто использующихся в России для оказания неотложной помощи при тяжелой АГ ЛС, как нифедипин и нитроглицерин, возможно применение нитропруссида натрия. Однако этот препарат используется очень редко, так как может вызвать токсическое поражение цианидами и развитие преходящей брадикардии у плода.

Магния сульфат не является собственно гипотензивным препаратом. Вместе с тем, при тяжелой ПЭ его введение необходимо для профилактики судорожного синдрома.

Таблица 10. Категории классификации ЛС по степени риска для плода FDA, США

A	Контролируемые исследования у беременных не выявили риска для плода, его повреждение маловероятно
B	В экспериментальных исследованиях у животных не обнаружен риск для плода, но контролируемые исследования у беременных не проводились; или в эксперименте получены нежелательные эффекты, которые не подтверждены в контролируемых исследованиях у беременных в I триместре и на поздних сроках беременности
C	В экспериментальных исследованиях выявлен риск для плода (тератогенное, эмбриотоксическое действие), не проводились контролируемые исследования у беременных; или экспериментальные и клинические исследования не проводили. Препараты могут назначаться, когда ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск для плода
D	В экспериментальных и клинических исследованиях доказан риск для плода. Препарат расценивается как опасный, но может назначаться беременным по жизненным показаниям, а также в случае неэффективности или невозможности использования препаратов, относящихся к классам A, B, C
X	Опасное для плода средство, в экспериментальных и клинических исследованиях выявлены аномалии развития плода, доказательства риска для плода основаны на опыте применения у женщин. Негативное воздействие этого ЛС на плод превышает потенциальную пользу для будущей матери. Применение в период беременности, а также в случае возможной беременности, противопоказано

Rek_AG_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 45

Таблица 11. Препараты для быстрого снижения уровня АД при тяжелой АГ в период беременности

Препарат	Дозы, способ применения	Время наступления гипотензивного эффекта	Примечание
Нифедипин	10 мг в табл., внутрь	30-45 мин, повторить через 45 мин	Противопоказано сублингвальное применение
Лабеталол*	20-50 мг, в/в болюсное введение	5 мин, повторить через 15-30 мин	Противопоказан при бронхиальной астме и сердечной недостаточности, может вызывать брадикардию у плода
Гидралазин**	5-10 мг, в/в болюсное введение	20 мин, повторить через 20 мин	Возможна чрезмерная гипотензия, ассоциирован с худшими перинатальными и материнскими исходами, чем лабеталол и нифедипин
Диазоксид*	15-45 мг, максимальная доза – 300 мг, в/в болюсное введение	3-5 мин, повторить через 5 мин	Используется редко, как резервное средство при гипертоническом кризе. Может вызвать торможение родовой деятельности, развитие гипергликемии, гиперурикемии, задержку воды в организме
Нитроглицерин	в/в капельно 10-20 мг в 100-200 мл 5% р-ра глюкозы, скорость введения 1-2 мг/час, максимально 8-10 мг/час	1-2 мин	Является препаратом выбора при развитии отека легких на фоне повышения АД. САД следует поддерживать на уровне не менее 100-110 мм рт. ст. Нежелательно применение более 4 часов в связи с риском отрицательного воздействия на плод и развития отека мозга у матери
Нитропруссид натрия	в/в капельно, в 250 мл 5% р-ра глюкозы, начинать с 0,25 мкг/кг/мин, максимально до 5 мкг/кг/мин	2-5 мин	Используется редко, в том случае, если нет эффекта от вышеперечисленных средств и/или есть признаки гипертонической энцефалопатии. Эффект отравления плода цианидом может наступить при использовании в течение более 4 часов
Клонидин	0,075-0,15 мг внутрь, возможно в/в введение	2-15 мин	0,075 мг 3 раза в сутки, максимальная разовая доза – 0,15 мг, максимальная суточная доза – 0,6 мг

Примечания: * – препарат не зарегистрирован в России; ** – препарат в форме для парентерального введения в России не зарегистрирован.

Одновременно с мероприятиями по оказанию неотложной помощи начинается плановая антигипертензивная терапия пролонгированными препаратами с целью предотвращения повторного повышения АД.

При проведении плановой антигипертензивной терапии используют либо один из представленных в таблице 12 препаратов, либо их комбинацию.

В настоящее время для лечения АГ во время беременности наиболее часто применяют метилдопу (препарат 1-й линии), АК нифедипин (препарат 2-й линии) и β-АБ (препараты 2-й линии). Необходимо отметить, что недавно проведенный метаанализ 24 исследований, посвященных изучению эффективности применения различных антигипертензивных препаратов при лечении АГ у беременных, не обнаружил достаточно данных, подтверждающих преимущества какого-либо ЛС по сравнению с другим [133].

Метилдопа в большинстве стран является препаратом 1-й линии при лечении АГ беременных [11, 13, 20, 62].

Выбор основан на результатах длительного опыта применения ЛС в период гестации, продемонстрировавшего его безопасность для матери, плода и новорожденного. В клинических исследованиях показано, что в ходе лечения препаратом остаются стабильными маточно-плацентарный кровоток и гемодинамика плода, снижается перинатальная смертность. Отмечено, что метилдопа не влияет на величину сердечного выброса и кровоснабжение почек у матери. Важно, что метилдопа – пока единственный антигипертензивный препарат, использующийся во время беременности, при применении которого изучались отдаленные последствия в отношении развития детей. В ходе наблюдения в течение 7,5 года за небольшой группой детей, матери которых принимали метилдопу во время беременности, не выявлено неблагоприятного влияния препарата на постнатальное физическое и интеллектуальное развитие [63]. К недостаткам препарата относится тот факт, что метилдопа не всегда хорошо переносится беременными: у 22% женщин на фоне терапии метилдопой отмечены побочные реакции в виде сонливости, депрессии, ортостатической гипотензии. Нельзя не подчеркнуть, что препарат широко используется при лечении АГ в период беременности только в связи с тем, что доказаны низкий риск для плода и отсутствие негативного влияния на дальнейшее развитие ребенка. В кардиологии для лечения АГ в общей популяции метилдопа в настоящее время не используется, так как не отвечает ряду современных требований. Препарат недостаточно эффективен по сравнению с современными антигипертензивными средствами, вызывает большое число нежелательных побочных реакций при длительном применении, не обеспечивает позитивных сосудистых, метаболических эффектов, органопротективного действия. Прием препарата возможен в I, II, III триместрах беременности.

Препараты второй линии

Антагонисты кальция. Препараты этой группы рекомендуют использовать для лечения АГ беременных в случаях, когда АГ рефрактерна к терапии метилдопой. АК представлены как препараты 2-й линии, и имеются данные о том, что они более эффективны в лечении АГ беременных, чем некоторые β-АБ. Существует настороженность по поводу потенциального риска тератогенных эффектов АК, так как кальций активно участвует в процессах органогенеза.

Наиболее изученным препаратом группы АК является представитель дигидропиридиновой группы – нифедипин. Накоплен достаточный клинический опыт, позволяющий считать его относительно безопасным для плода. Нифедипин короткого действия (табл. 10 мг) рекомендован в качестве препарата для фармакотерапии

Rek_AG_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 46

Таблица 12. Антигипертензивные препараты, применяемые для лечения АГ в период беременности

Антигипертензивные препараты, применяемые для плановой терапии АГ в период беременности		
Фарм. группа МНН препарата (категория по FDA)	**Форма выпуска, доза препарата**	**Примечания**
1	**2**	**3**
Центральные α_2-агонисты Метилдопа (B)	Табл. 250 мг, 500-2000 мг/сут в 2-3 приема	Препарат 1-й линии в большинстве стран [11, 13, 20, 62]. Не было выявлено неблагоприятного воздействия в экспериментах на животных и связи между препаратом и врожденными дефектами при применении в I триместре у человека [116]. Изучался в многочисленных проспективных исследованиях в сравнении с плацебо [90, 91, 92] и другими антигипертензивными препаратами [92-95]. Изучались отдаленные последствия в развитии детей (242 ребенка, время наблюдения – 7,5 года) [63]. При применении возможно нарушение функции печени у матери [63], у 22% женщин отмечается непереносимость препарата (депрессия, седация, ортостатическая гипотензия) [117]
Клонидин (C)	Табл. 0,075/0,150 мг, максимальная разовая доза – 0,15 мг, максимальная суточная – 0,6 мг	Применение возможно в качестве препарата 3-й линии при рефрактерной АГ [11]. Данные о безопасности противоречивы. Не выявлено неблагоприятных эффектов у плода, однако наблюдений, особенно в I триместре, для окончательного вывода недостаточно [104]. В единичных случаях наблюдали внезапную гибель плода при проведении лечения клонидином [125]. В сравнительном исследовании клонидина и метилдопы (100 женщин) была показана эффективность и безопасность применения клонидина при АГ у беременных [109]. В небольшом исследовании (22 ребенка, 6 лет наблюдения) отмечена повышенная активность поведения и нарушение сна у детей, учитывая, что подобные нарушения выявлены и в эксперименте на животных, вероятно, указанное – результат воздействия препарата [110]
АК	В некоторых экспериментах на животных наблюдались дефекты развития дистальных отделов конечностей. Однако несколько проспективных исследований применения АК в I триместре беременности (наиболее крупное включало 299 женщин) не выявило риска основных врожденных мальформаций [104]	
Нифедипин (C)	Табл. пролонгированного действия – 20 мг, табл. с модифицированным высвобождением – 30/40/60 мг. Средняя суточная доза 40-90 мг в 1-2 приема в зависимости от формы выпуска, максимальная суточная доза – 120 мг	Наиболее изученный представитель группы АК, рекомендован для применения у беременных во всех международных рекомендациях в качестве препарата 1-й или 2-й линии при АГ у беременных [11, 13, 20, 62, 114]. Накоплен большой опыт применения препарата в качестве токолитика. Изучались отдаленные последствия в отношении развития детей (110 детей, 1 год). Мультицентровое рандомизированное исследование с медленно высвобождающимся нифедипином во II триместре не выявило ни положительных, ни отрицательных эффектов препарата при сравнении с контрольной группой, не получавшей лечения [118, 119]. Рекомендовано с осторожностью применять одновременно с сульфатом магния (возможна нейромышечная блокада) [72-74], однако практика показывает допустимость одновременного приема (встречаемость нейромышечной блокады – менее 1%) [62, 64, 75, 76]
Амлодипин (C)	Табл. 5/10 мг, 5-10 мг/сут	В эксперименте на животных не выявлено тератогенности [104]. Используется у беременных и в России, и в США. В наблюдательном исследовании, включавшем небольшое количество женщин, показана эффективность и безопасность препарата при лечении АГ у беременных [120]
Никардипин (C)	Не зарегистрирован в РФ	В эксперименте на животных не выявлено тератогенности, однако обнаружена зависимая от дозы эмбриотоксичность [104]. Имеются данные единичных исследований по применению в период беременности (II, III триместр), в процессе лечения не отмечалось неблагоприятных перинатальных эффектов [65, 66]
Исрадипин (C)	Не зарегистрирован в РФ	В эксперименте на животных не выявлено тератогенности [104]. Имеются единичные исследования (27 и 14 женщин) по применению во время беременности [68]
Фелодипин (C)	Табл. 2,5/5/10 мг, 2,5-10 мг/сут, максимальная суточная доза – 20 мг	Препарат тератогенен у кроликов [104]. Имеются единичные сообщения по применению во время беременности [67]
Верапамил (C)	Табл. 40/80 мг, табл. пролонгированного действия 240 мг, 40-480 мг 1-2 раза в сутки в зависимости от формы выпуска, максимальная доза – 480 мг/сут	В эксперименте на животных не выявлено тератогенности. Имеются единичные исследования по применению во время беременности, в том числе в I триместре (76 женщин) [104]
β-АБ	В исследованиях по репродуктивности у животных не было отмечено тератогенного эффекта ни у одного из представителей группы β-АБ [104]. Неселективные β-АБ могут способствовать снижению плацентарного кровотока, в больших дозах повышают риск неонатальной гипогликемии и тонус миометрия [121, 122]. Предпочтение целесообразно отдавать кардиоселективным β-АБ с вазодилатирующими свойствами. Результаты проведенного метаанализа по сравнительному изучению β-АБ и метилдопы (13 клинических исследований) свидетельствуют о сопоставимости препарата как в отношении эффективности и безопасности [164]. В сравнительных исследованиях отмечено, что β-АБ могут быть более эффективны для снижения АД, чем метилдопа (10 исследований, 539 женщин), однако различий влияния на прогноз для матери и плода/новорожденного не отмечено [54, 80, 81]. В метаанализе и Кокрановском обзоре [81] не отмечено значимого неблагоприятного влияния на плод, за исключением атенолола [108]	
Атенолол (D)	Табл. 50/100 мг, по 25-100 мг 2 раза в сутки	Не рекомендован к применению у беременных в Канаде, Германии, Австралии [13, 19, 20, 62] в связи с выявленной в исследовании [108] и ретроспективном сравнительном обзоре синдрома задержки развития плода [83-87]. Изучались отдаленные последствия в отношении развития детей (190 детей, время наблюдения – 1,5 года) [78]
Метопролол (C)	Табл. 25/50/100/200 мг, по 25-100 мг 1-2 раза в сутки, максимальная доза – 200 мг/сут	В исследованиях не сообщалось о симптомах и признаках β-блокады у плодов и новорожденных [104]. В контролируемом плацебо исследовании при применении метопролола не получено данных, указывающих на отрицательное влияние препарата на развитие плода [165]
Бисопролол (C)	Табл. 5/10 мг, по 5-10 мг/сут, максимальная доза – 20 мг/сут	Имеются единичные сообщения по применению у женщин в период беременности [127]

Rek_AG_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 47

Продолжение таблицы 12

1	2	3
Бетаксолол (С)	Табл. 5/10 мг, по 5-10 мг/сут, максимальная доза – 20 мг/сут	В России опубликовано сообщение об успешном использовании у беременных с АГ (42 пациентки) [166], изучались отдаленные последствия в отношении развития детей (15 детей, 2 года)
Небиволол (С)	Табл. 5 мг, по 2,5-5 мг/сут, максимальная доза – 10 мг/сут	Имеются данные по использованию у человека в отечественной литературе [123, 124]
Ацебутолол (В)	Не зарегистрирован в РФ	Единичные сообщения об исследованиях по применению во время беременности, в том числе в I триместре. Имеются сообщения о симптомах β-блокады у плодов и новорожденных [104]
Пиндолол (В)	Табл. 5 мг, 5-30 мг/сут в 2-3 приема, максимальная разовая доза – 20 мг, максимальная доза – 60 мг/сут	Исследования показали безопасность для плода. Не сообщалось о симптомах β-блокады у плодов и новорожденных. Не оказывал влияния на ЧСС плода в эксперименте [104]
Пропранолол (С)	Табл. 40 мг, 80-160 мг/сут в 2-3 приема, максимальная доза – 320 мг/сут	Описано множество нежелательных фетальных и неонатальных эффектов при приеме препарата (задержка развития плода, гипогликемия, брадикардия, полицитемия и другие симптомы β-блокады), дозы 160 мг и выше вызывают более серьезные осложнения, но токсичными могут быть и низкие дозы. 23 сообщения (167 детей, рожденные живыми) [104]
Окспреналол (С)	Не зарегистрирован в РФ	Опубликованы данные исследований по применению во время беременности [93, 94]. Рекомендован для применения при АГ у беременных в Австралии и Новой Зеландии в качестве препарата 1-й линии наряду с метилдопой и лабеталолом [20]
Надолол (С)	Табл. 80 мг, 40-240 мг/сут, максимальная доза – 320 мг	Имеются данные единичных исследований по применению во время беременности, в том числе в I триместре. Имеются сообщения о симптомах β-блокады у плодов и новорожденных [104]
Тимолол (С)	Не зарегистрирован в РФ (только глазные капли)	В эксперименте на животных не выявлено тератогенных эффектов. Единичные сообщения по применению препарата у женщин в период беременности [104]
α- и β-АБ Лабеталол (С)	Не зарегистрирован в РФ	Во многих международных рекомендациях является препаратом 1-й или 2-й линии при АГ у беременных [11, 20, 62]. Наряду с метилдопой, наиболее часто назначаемый беременным антигипертензивный препарат в мире [82]. Многочисленные исследования показали безопасность для плода [95, 103-105]. Не оказывал влияния на ЧСС плода в эксперименте [107]. Но по сравнению с β-АБ слабо выражена способность проникать через плаценту [167]. Может вызывать неонатальную гипогликемию при применении в высоких дозах [103]
α-АБ	Отсутствуют сообщения о проведении адекватных и строго контролируемых исследований у женщин в период беременности [89, 104]. Рекомендовано применение при феохромоцитоме, использование совместно с β-АБ (назначаются после начала терапии α-АБ) [101, 102]	
Празозин (С)	Табл. 1/5 мг, начальная доза – 0,5 мг, целевая – 3-20 мг в 2-3 приема, при сочетании с др. гипотензивными ЛС – не более 2 мг/сут	Не выявлено тератогенного действия в эксперименте на животных [104]. Имеются единичные сообщения о применении у человека [115]. Не рекомендован Обществом акушеров и гинекологов Канады (2008) в связи с выявленным увеличением мертворождений по сравнению с нифедипином в одном небольшом исследовании [89]. Рекомендован Обществом акушеров и гинекологов Австралии и Новой Зеландии (2008), наряду с нифедипином и гидралазином, в качестве препарата 2-й линии [20]
Доксазозин (С)	Табл. 1/2/4 мг, табл. с модифицированным высвобождением 4 мг, начальная доза – 1 мг, максимальная доза – 16 мг	Не выявлено тератогенного действия в эксперименте на животных [104]. Нет сообщений о применении у человека
Диуретики	Мнения по поводу применения диуретиков при беременности противоречивы [117]. Верошпирон противопоказан, так как вызывает феминизацию у плода мужского пола [96]. Препараты могут быть использованы для лечения ХАГ и ГАГ, но не рекомендованы для применения при ПЭ	
Гидрохлортиазид (С)	Табл. 25 мг, 12,5-25 мг/сут	Большая часть контролируемых исследований включала беременных с нормальным АД, а не с АГ. Применение может вызывать уменьшение объема циркулирующей крови, электролитные нарушения, повышение уровня мочевой кислоты [62]. Применение препарата не предотвращает развитие ПЭ или тяжелой АГ [97, 98]. В отечественной литературе применение рекомендуется при ХАГ с установленной гиперволемией и элементами гиперкинетического типа кровообращения, отсутствием синдрома задержки развития плода
Фуросемид (С)	Табл. 40 мг, 20-80 мг/сут, при добавлении фуросемида к уже назначенным гипотензивным ЛС их доза должна быть уменьшена в 2 раза	Применение оправдано, если беременность осложнена почечной или сердечной недостаточностью
Индапамид (В)	Табл. 2,5 мг, табл. 1,5 мг/сут (пролонгированные или с модифицированным высвобождением)	Данные по применению при АГ в период беременности ограничены [104]
Тимолол (С)	Не зарегистрирован в РФ (только глазные капли)	В эксперименте на животных не выявлено тератогенных эффектов. Единичные сообщения по применению препарата у женщин в период беременности [104]

Rek_AG_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 48

Окончание таблицы 12

1	2	3
Прямые вазодилататоры Гидралазин (С)	Табл. 25 мг, 50-200 мг/сут в 2-4 приема, максимальная доза – 300 мг/сут	Не отмечено тератогенного влияния у человека. Используется за рубежом для оказания неотложной помощи при тяжелой АГ в период беременности. Препарат не рекомендован для плановой терапии в связи с большим количеством побочных эффектов со стороны матери [88, 113, 116]. Описаны случаи тромбоцитопении у новорожденного и волчаночный синдром у матери [112]
Блокатор рецепторов серотонина 2-го типа Кетансерин	Не зарегистрирован в РФ	Не было отмечено тератогенного эффекта у животных или человека в небольших исследованиях, проведенных в Австралии и Южной Африке [99, 100]

тяжелой АГ у беременных. Таблетки пролонгированного действия (20 мг), а также таблетки с модифицированным/конролируемым высвобождением (30/40/60 мг) используются для продолжительной плановой базисной терапии АГ в период гестации. Гипотензивный эффект нифедипина достаточно устойчив, в клинических исследованиях не отмечено серьезных нежелательных явлений, в частности развития тяжелой гипотензии у матери [152]. Нифедипин обладает прямым и опосредованным эндотелийзависимым вазодилатирующим действием, метаболически нейтрален, улучшает микроциркуляцию за счет позитивного влияния на показатели свертывающей системы крови, а также является эффективным токолитиком [128-132, 150].

Нифедипин короткого действия при сублингвальном использовании в ряде случаев может провоцировать резкое неконтролируемое падение уровня АД, что приводит к снижению плацентарного кровотока. В связи с этим, даже при оказании неотложной помощи, препарат принимают внутрь. Пролонгированные формы нифедипина не вызывают патологического снижения уровня АД, рефлекторной активации симпатической нервной системы, обеспечивают эффективный контроль за уровнем АД на протяжении суток без значимого повышения вариабельности АД. Ранее высказывались опасения по поводу совместного применения нифедипина и сульфата магния. Описаны случаи гипотензии, угнетения сократимости миокарда, инфаркта миокарда и нервномышечной блокады при использовании этой комбинации препаратов. Однако результаты ряда проведенных в дальнейшем исследований эти опасения не подтвердили и продемонстрировали эффективность и безопасность данной комбинации [62, 64, 75, 76].

Применение АК возможно во II, III триместрах беременности. К побочным эффектам лечения АК относятся: тошнота, головная боль, головокружение; аллергические реакции; гипотония, периферические отеки.

β-адреноблокаторы . Данные нескольких рандомизированных клинических исследований в целом свидетельствуют, что β-АБ эффективны и безопасны в качестве антигипертензивной терапии у беременных. Существует, однако, мнение, что назначенные на ранних сроках беременности β-АБ, в особенности атенолол и пропранолол, могут вызывать задержку развития плода в связи с повышением общего сосудистого сопротивления. В то же время в контролируемом плацебо исследовании с применением метопролола не получено данных, указывающих на отрицательное влияние препарата на развитие плода. В связи с указанным выше с целью минимизации побочных эффектов в период гестации предпочтение целесообразно отдавать кардиоселективным β-АБ с вазодилатирующими свойствами, так как это, в первую очередь, позволяет избегать повышения общего периферического сосудистого сопротивления и тонуса миометрия. Преимуществами β-АБ в лечении АГ в период беременности являются: постепенное начало гипотензивного действия, отсутствие влияния на объем циркулирующей крови, отсутствие ортостатической гипотензии, уменьшение частоты развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденного. Наиболее перспективным для успешного использования в терапии АГ беременных является высокоселективный β_1-АБ с вазодилатирующими и вазопротективными свойствами небиволол. Препарат имеет устойчивую антигипертензивную активность, оказывает мягкое хронотропное влияние. Важными преимуществами этого препарата, особенно если говорить об АГ беременных, являются высокая эффективность в коррекции дисфункции эндотелия и нефропротективное действие. Не отмечено неблагоприятных влияний небиволола на плод, а также на состояние здоровья, рост и развитие детей в течение их первых 18 месяцев жизни [123, 124].

К побочным эффектам β-АБ относятся: брадикардия, бронхоспазм, слабость, сонливость, головокружение, редко – депрессия, тревога. Следует помнить о возможности развития «синдрома отмены».

Лабеталол (α-, β-АБ) обладает вазодилатирующими свойствами за счет блокады α-рецепторов сосудов. В России не зарегистрирован. За рубежом лабеталол широко используется как препарат замены при неэффективности или непереносимости препарата выбора – метилдопы – при умеренной АГ беременных и, как средство второго ряда, при тяжелой АГ. Привлекательность лабеталола повышает тот факт, что у него слабо выражена способность проникать через плаценту по сравнению с β-АБ. Вместе с тем, безопасность лабеталола изучена в меньшей степени, чем метилдопы.

Препараты третьей линии

Диуретики. В настоящее время целесообразность применения мочегонных средств при АГ в период беременности ставится под сомнение [97, 98]. Данные об эффективности и безопасности диуретиков в период беременности немногочисленны и противоречивы. Верошпирон противопоказан, так как вызывает феминизацию у плода мужского пола [168]. Данные ряда клинических исследований свидетельствуют об отсутствии увеличения неблагоприятных исходов для плода при применении тиазидных диуретиков.

Таким образом, диуретики не должны применяться при АГ у беременных в качестве препаратов 1-й линии,

Rek_AG_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 49

не рекомендуются для использования при ПЭ и абсолютно противопоказаны в случае нарушения маточно-плацентарного кровотока и при задержке развития плода. Однако препараты этой группы могут быть использованы для контроля АД у беременных с ХАГ.

Побочные эффекты диуретиков: сухость во рту, диспептические расстройства, сердцебиение, судороги икроножных мышц, гипокалиемия, гиперурикемия, гипергликемия.

Клонидин может использоваться в III триместре беременности, но не имеет преимуществ перед другими антигипертензивными препаратами. Применение возможно в качестве препарата 3-й линии при рефрактерной АГ [11]. При использовании на ранних сроках беременности выявлена эмбриотоксичность. Кроме того, отмечены расстройства сна у детей, чьи матери получали во время беременности клонидин [110].

Клонидин имеет многочисленные побочные эффекты: слабость, сонливость, головокружение, тревожность, депрессия, сухость во рту, анорексия, диспепсия.

Применение *α-АБ* у беременных показано при феохромоцитоме. В качестве дополнительной терапии после достижения эффекта от применения α-АБ назначаются β-АБ [101, 102]. Сообщения о проведении адекватных и строго контролируемых исследований у женщин в период беременности отсутствуют [89, 104].

Возможно использование прямого вазодилататора изосорбида динитрата – источника оксида азота у пациенток с ГАГ и ПЭ. Как показали исследования, применение изосорбида динитрата 5 мг сублингвально не изменяло перфузию головного мозга у матери при существенном снижении уровня системного АД. Применение изосорбида динитрата может уменьшать риск развития ишемии и инфаркта при снижении АД [126].

При тяжелой АГ возникает необходимость назначения комбинированной антигипертензивной терапии. Возможные для периода беременности комбинации ЛС представлены в таблице 13.

При умеренной АГ у беременных использование комбинированной терапии позволяет достичь целевых значений АД на фоне приема меньших доз препаратов, снизить вероятность появления нежелательных эффектов – в некоторых случаях за счет взаимной их нейтрализации, а также обеспечить наиболее эффективную органопротекцию у матери.

Противопоказанные при беременности антигипертензивные препараты представлены в таблице 14.

Показания к госпитализции

В период беременности пациентка с АГ должна быть немедленно госпитализирована при выявлении следующих обстоятельств или признаков:

1. Тяжелая АГ (АД ≥ 160/110 мм рт. ст.).
2. Впервые выявленная в период беременности АГ.
3. Клинические признаки ПЭ.
4. Угроза развития ПЭ, продромальные симптомы: головная боль, нарушение зрения, боль в эпигастрии, в правом подреберье, тошнота.
5. Протеинурия.
6. Клинические признаки развития HELLP-синдрома: повторные (персистирующие) приступы боли в эпигастрии.
7. АГ или протеинурия у пациенток с другими факторами риска, такими как:
   - предшествующая соматическая патология у матери (например, СД);
   - угроза преждевременных родов (ранее 34-х недель);
   - плохое амбулаторное наблюдение (позднее обращение, редкие посещения врача, несоблюдение рекомендаций и т.д.).
8. Патология плода:
   - подозрение/признаки гипоксии плода;
   - признаки нарушения маточно-плацентарного кровотока и/или фетоплацентарного кровотока по данным ультразвуковой доплерографии;
   - синдром задержки роста плода.

Также целесообразно госпитализировать беременную при чрезмерной прибавке в весе в III триместре (1 кг в неделю) [146].

Сроки и условия родоразрешения

Общепризнано, что самое эффективное лечение ПЭ – это родоразрешение пациентки. При умеренно выраженной ПЭ без признаков задержки роста плода и нарушений показателей кровотока по данным ультразвуковой доплерографии можно пытаться пролонгировать беременность до 37 недель. При тяжелой ПЭ немедленное родоразрешение проводится независимо от срока гестации. Роды осуществляются как только стабилизируется состояние матери. В родильном отделении должна быть обеспечена возможность круглосуточной оперативной помощи (кесарево сечение).

Абсолютные показания к экстренному родоразрешению, независимо от срока гестации: эклампсия (после приступа); манифестация неврологических симптомов

Таблица 13. Комбинации антигипертензивных препаратов, применяемые при АГ у беременных

Комбинации	Примечания
Метилдопа + АК	Усиление гипотензивного эффекта
Метилдопа + диуретик	Усиление гипотензивного эффекта
Метилдопа + β-АБ	Возможно развитие ортостатической гипотензии, есть вероятность повышения АД
АК (дигидропиридиновый) + β-АБ	Усиление гипотензивного эффекта
АК (дигидропиридиновый) + α-АБ	Подавляет метаболизм α-АБ, вследствие чего возможно усиление гипотензивного эффекта
АК (дигидропиридиновый) + верапамил	Усиление гипотензивного эффекта
α-АБ + β-АБ	Комбинация используется при феохромоцитоме. Сначала назначают α-АБ, затем β-АБ
3-компонентные схемы	
Метилдопа + АК (дигидропиридиновый) + β-АБ	
Метилдопа + АК + диуретик	
Метилдопа + β-АБ + диуретик	
АК (дигидропиридиновый) + β-АБ + диуретик	
4-компонентные схемы	
Метилдопа + АК (дигидропиридиновый) + β-АБ + диуретик	
Метилдопа + АК (дигидропиридиновый) + β-АБ + α-АБ	
АК (дигидропиридиновый) + β-АБ + диуретик + клонидин	

Rek_AG_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 50

Таблица 14. Антигипертензивные препараты, противопоказанные для применения в период беременности

Препарат	Примечания
ИАПФ и блокаторы AT_1-рецепторов (в I триместре – C; в II, III триместрах – D)	Хотя применение иАПФ в I триместре ассоциировано с увеличением частоты врожденных пороков развития сердечно-сосудистой и центральной нервной системы с 3 до 7% (анализ данных 29 096 женщин, 209 из которых принимали иАПФ в течение I триместра), это не является показанием для искусственного прерывания беременности. Требуется отмена препарата (коррекция антигипертензивной терапии) и проведения УЗИ плода в плановом порядке (в 19-22 недели) с детальным исследованием структур плода, особенно сердца [134]. Применение этих препаратов во II-III триместрах ассоциировано с уменьшением кровоснабжения почек у плода и развитием острой почечной недостаточности у плода/новорожденного; с развитием фетопатии, включающей дизгенезию почек, олигогидрамнион в результате олигоурии у плода, костные дисплазии с нарушением оссификации свода черепа и контрактурами конечностей, а также гипоплазию легких (с последующим развитием респираторного дистресс-синдрома новорожденных); с высоким риском задержки развития плода; гибелью плода или новорожденного [135-139]
Спиронолактон (D)	Не рекомендован при беременности, так как вызывает феминизацию плода мужского пола [96]
Дилтиазем (C)	Результаты исследований на животных свидетельствуют о высоком риске для плода [104]. Данные по применению при АГ в период беременности у человека недостаточны. Имеются единичные наблюдения применения дилтиазема у женщин. В одном исследовании после применения дилтиазема в I триместре у 4 из 27 новорожденных (15%) были зарегистрированы пороки развития, в том числе у 2 детей – порок сердца [104]
Резерпин (C)	Не рекомендован для терапии АГ у беременных. Не проводились исследования на животных. В одном исследовании (48 детей, матери которых принимали препарат в I триместре) зарегистрировано 4 врожденных дефекта, но не выявлено основных категорий мальформаций. В другом исследовании (15 новорожденных) не было обнаружено врожденных пороков. Всего зафиксировано 475 случаев, отмечали следующие мальформации: микроцефалия (7), гидронефроз (3), гидроуретер (3), паховая грыжа (12). Применение резерпина незадолго до родов приводило к ринорее, сонливости, расстройствам дыхания и глотания у новорожденных [104]

(развивающаяся эклампсия); критические осложнения ПЭ; реверсионный (обратный) или неопределяющийся (отсутствующий) конечный диастолический кровоток в пупочной артерии по данным доплерографии.

Наблюдение в период после родов

После родов пациентка с АГ нуждается в особенно тщательном наблюдении в течение не менее 48 часов. На послеродовый период приходится до 28% всех случаев эклампсии [144], 7-30% – HELLP-синдрома [145]. Оптимально, чтобы уровень АД был ниже 150/95 мм рт. ст. Прерывание грудного вскармливания в большинстве случаев не обязательно.

В послеродовом периоде пациентка нуждается в дополнительном обследовании с целью выявления причин развития АГ, оценки состояния органов-мишеней. По истечении 12 недель после родов диагноз ГАГ при сохраняющейся АГ должен быть изменен на «гипертоническая болезнь» или один из возможных вариантов диагноза вторичной (симптоматической) АГ. В случаях самопроизвольной нормализации уровня АД в срок до 12 недель после родов ретроспективно устанавливается диагноз транзиторной (преходящей) АГ. Целесообразность длительного периода динамического наблюдения за женщинами после родов, по окончании которого необходимо пересмотреть диагноз у пациентки с АГ, имевшей место в период беременности, не вызывает сомнений. Существуют данные о том, что восстановительный период после родов у большинства женщин, перенесших ГАГ и ПЭ, независимо от тяжести АГ, протекает достаточно длительно. Через месяц после родов только 43% из числа этих пациенток имеют нормальный уровень АД, и даже через 6 месяцев у половины женщин уровень АД остается повышенным [36]. Через 3 месяца (12 недель) наблюдения после родов у 25% женщин, перенесших ПЭ, еще выявляют АГ, через 2 года у 40% пациенток из их числа отмечается нормализация уровня АД [37].

Антигипертензивная терапия в период лактации

В послеродовом периоде состояние матери с АГ может ухудшиться. В течение первых 5 дней после родов на фоне физиологического увеличения ОЦК появляется опасность повышения ДАД > 100 мм рт. ст.

В периоде после родов следует выделить три различные клинические ситуации, в соответствии с которыми выбирается тактика лечения АГ.

1. Отказ от медикаментозной терапии при АГ без ПОМ, АКС и уровне АД до 150/95 мм рт. ст. Лактация при этом возможна.

2. Низкодозированная медикаментозная терапия при АГ без ПОМ, АКС и уровне АД 150/95-179/109 мм рт. ст., что позволяет продолжить кормление грудью. В этой ситуации целевых значений АД, вероятно, достичь не удастся, однако общий сердечно-сосудистый риск будет снижен.

3. Антигипертензивная терапия, в том числе комбинированная с достижением целевого уровня АД у пациенток группы высокого риска (при АГ с ПОМ и/или АКС, при уровне АД ≥ 180/110, СД, метаболическом синдроме). В этой ситуации необходим отказ от кормления грудью.

При кормлении грудью в большинстве случаев возможно применение тех ЛС, которые использовались и во время беременности. Одновременно контролируется уровень АД, при стойкой его нормализации антигипертензивная терапия прекращается.

Препараты антигипертензивного действия, применяемые в период лактации, представлены в таблице 15.

Факт кормления грудью имеет ведущее значение при выборе препарата, однако в большинстве случаев возможно применение тех ЛС, которые использовались и до родов. Одновременно контролируется уровень АД, при стойкой нормализации показателей антигипертензивная терапия прекращается.

В некоторых случаях, в течение первых дней после родов, возникает необходимость кратковременного назначения фуросемида женщинам с ПЭ вследствие опасности развития отека легких [140].

В послеродовом периоде у женщин с сохраняющейся АГ необходимо воздержаться от применения нестероидных противовоспалительных препаратов вследствие их способности повышать уровень АД.

Адекватно спланированных исследований по изучению влияния на новорожденного антигипертензивных

Rek_AG_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 51

Таблица 15. Применение антигипертензивных препаратов при лактации

Препарат	Примечания
Нифедипин	Применение потенциально безопасно для грудного ребенка. Экскретируется в грудное молоко в количестве менее 5% от терапевтической дозы. Возможно отсрочить грудное вскармливание на 3-4 часа после приема препарата, что позволяет резко уменьшить количество поступаемого в молоко препарата [104, 143, 153]
Метилдопа	Экскретируется в грудное молоко в небольших количествах, его использование потенциально безопасно для грудного ребенка [104, 143, 154]
Лабеталол*	Экскретируется в грудное молоко в незначительном количестве. Пиковые концентрации лабеталола в молоке наблюдаются через 2-3 часа после приема. Лишь в одном случае были обнаружены уловимые в плазме ребенка концентрации лабеталола. У грудных детей, чьи матери во время лактации получали лабеталол, неблагоприятных эффектов не отмечено [104, 142, 143, 151]
Каптоприл**	Концентрация в грудном молоке низкая, составляет 1% от уровня в плазме матери. У грудных детей, чьи матери во время лактации получали каптоприл, неблагоприятных эффектов не отмечено [104, 143, 155, 156]
Эналаприл**	Концентрация в грудном молоке 1% от уровня в плазме матери. Количества эналаприла и эналаприлата, которые могут потенциально попадать плоду, ничтожны и клинически не значимы [104, 143, 155, 157]
Верапамил	Экскретируется в грудное молоко. При суточной дозе в 240 мг уровень в молоке составляет около 23% [81]. Ни верапамил, ни его метаболит не отмечены в плазме ребенка
Дилтиазем	Экскретируется в грудное молоко. Концентрации препарата в сыворотке и молоке изменяются параллельно и почти равны [104]
Пропранолол*	Экскретируется в грудное молоко. Пик концентраций приходится на 2-3 часа после приема дозы [104, 143, 154]
Окспреналол*	Экскретируется в грудное молоко в меньшем количестве, чем другие β-АБ, это может быть обусловлено высокой степенью связи с белками сыворотки (80%), что препятствует попаданию слегка щелочного препарата в относительно кислое молоко [104, 143, 158, 159]
Надолол*	Экскретируется в грудное молоко. Уровень надолола в 4,6 раз выше одновременного уровня в сыворотке матери [104, 143, 160]
Тимолол*	Экскретируется в грудное молоко в минимальных количествах [104, 143, 159]
Гидрохлортиазид***	Экскретируется в грудное молоко в минимальных количествах [161-163]
Спиронолактон***	Показан при гиперальдостеронизме [143]

Примечания: * – хотя не приводилось сообщений о дыхательных расстройствах, брадикардии и гипогликемии, у детей, чьи матери получали β-АБ при лактации, необходимо мониторировать состояние ребенка для ранней диагностики возможной клиники, обусловленной блокадой β-АБ. Американская академия педиатров классифицирует пропранолол, тимолол, надолол, окспреналол, лабеталол как совместимые с грудным вскармливанием. Прием метопролола считается совместимым с кормлением грудью, хотя он накапливается в молоке; ацебуталол и атенолол не следует применять у кормящих; ** – возможно назначение при тяжелом течении АГ, в сочетании с СД, заболеваниями почек; *** – применение диуретиков (фуросемида, гидрохлортиазида и спиронолактона) может вызывать уменьшение образования молока.

препаратов, применяемых кормящей матерью, не проводилось. Однако достаточно точно установлены фармакокинетические принципы, в соответствии с которыми происходит распределение ЛС в материнском молоке и воздействие их на ребенка. При попадании ЛС с молоком в организм новорожденного выраженность его действия будет зависеть от объема полученного им молока, продолжительности интервала между приемом препарата матерью и кормлением, от биодоступности препарата, а также от способности организма ребенка к его выведению [141].

Выраженность воздействия метилдопы на организм ребенка незначительная. В целом, прием препарата в период лактации считается безопасным.

Выявлено, что атенолол и метопролол легко переходят в грудное молоко и концентрируются в нем. Лабеталол и пропранолол, напротив, содержатся в молоке в небольших количествах [142].

При приеме диуретиков возможно уменьшение количества секретирующегося молока. АК поступают в молоко, но, по-видимому, не оказывают значительного негативно воздействия на новорожденных детей.

Обнаруженная в грудном молоке концентрация каптоприла и эналаприла очень низкая. В связи с этим эксперты Американской академии педиатрии считают приемлемым применение данных препаратов в период лактации [143]. Однако в настоящее время клинических данных по применению каптоприла и эналаприла в период лактации еще недостаточно, поэтому следует избегать необоснованного назначения иАПФ кормящим.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II не рекомендованы для применения у кормящих.

Отдаленный прогноз

Абсолютное большинство авторов сходится во мнении, что АГ в период беременности является фактором риска ССЗ для самой женщины и для ее ребенка. В ходе исследования, изучавшего осложнения беременности и риск смерти от ИБС в дальнейшей жизни у 129 290 рожавших женщин, установлено, что число госпитализаций по поводу ИБС и риск смерти от этого заболевания связаны с неблагополучием в период первой беременности. Рождение ребенка с низким весом повышало у матерей риск развития ИБС в 1,9 раза. Преждевременные роды были ассоциированы с увеличением риска ССЗ в 1,8 раза. Значимо повышало риск наличие в анамнезе ПЭ. В случаях, когда в период гестации у пациенток развивалась ПЭ, происходили преждевременные роды и рождался ребенок с низким весом, риск смерти от ИБС возрастал в 7 раз [27]. Результаты Норвежского популяционного когортного исследования (626 272 женщин, родивших живых детей от первой беременности в период с 1967 по 1992 г.) показали, что в группе пациенток с ПЭ в анамнезе наблюдался в 1,2 раза более высокий отдаленный риск смерти, чем у женщин с нормально протекавшей беременностью. При сочетании ПЭ и преждевременных родов общая летальность возрастала в 2,71 раза, а летальность от ССЗ – в 8,12 раза в сравнении с группой женщин с нормотензией и срочными родами [31].

Rek_AG_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 52

Недавно проведенный метаанализ продемонстрировал значимое повышение риска развития АГ и сердечно-сосудистых осложнений у пациенток, перенесших тяжелую ПЭ. Относительный риск развития АГ в этой группе составил 3,7 через 14 лет наблюдения, ИБС – 2,16 через 11,7 года, инсульта – 1,81 спустя 10,4 года, смерти – 1,49 через 14,5 года [7].

Связь АГ беременных с высоким риском ССЗ в дальнейшем можно объяснить общностью важных аспектов патофизиологии ПЭ и ССЗ. Исследователями приводятся доказательства, что у женщин с ПЭ в анамнезе раньше, чем у их сверстниц, выявляются такие факторы риска ССЗ, как дисфункция эндотелия, инсулинорезистентность, дислипидемия [147-149].

В настоящее время нет единого мнения относительно прогностического значения различных форм АГ беременных. Результаты проспективного исследования, опубликованные в 1998 г., свидетельствуют, что АГ в последующей жизни чаще развивалась у женщин с ГАГ в анамнезе (54%), чем у женщин с ПЭ (38%), эклампсией (14%) или нормотензией (14%) в период беременности. Кроме того, исследователи установили, что ГАГ часто является манифестацией латентной АГ, спровоцированной беременностью [39]. Опубликованные в 2003 г. данные ретроспективного когортного исследования [42] также дают представление о том, что ГАГ является наиболее неблагоприятным прогностическим фактором в отношении развития ССЗ. В самом крупном проспективном когортном исследовании, посвященном изучению влияния АГ беременных на отдаленный прогноз, авторами выявлена значимая положительная корреляция между АГ беременных и последующим развитием АГ как в группе женщин с ПЭ в период беременности, так и в группе ГАГ. Однако риск развития АГ у женщин, перенесших ПЭ, был выше, чем у пациенток с ГАГ в анамнезе (увеличивался по сравнению с группой контроля соответственно в 3,02 и 2,67 раза). Риск смерти от инсульта также оказался выше: в группе с ПЭ в анамнезе он увеличивался в 3,39 раза, а в группе ГАГ – в 2,23 раза [43].

Единичные работы посвящены изучению влияния АГ беременных на отдаленный прогноз для ребенка. Установлено, что размеры новорожденного и степень раннего постнатального роста ребенка могут дать представление о будущих антропометрических параметрах взрослого и предсказать риск развития ожирения, СД 2-го типа и ССЗ в последующей жизни [57]. Известно, что у женщин с АГ в период беременности чаще рождаются дети с низким весом. Данные когортного исследования, проведенного в Великобритании, показали отрицательную корреляцию между весом при рождении и значениями САД у наблюдаемых в возрасте 36-53 лет [59]. Результаты еще одного исследования, опубликованные в 2003 г. [106], свидетельствуют, что 12-летние дети, родившиеся от матерей с ПЭ в анамнезе, имеют достоверное повышение уровня АД и концентрации эпинефрина в крови.

Таким образом, АГ беременных может рассматриваться как независимый фактор риска ССЗ. Факт ассоциации АГ беременных с повышением риска ССЗ – важная информация для долгосрочных стратегий здравоохранения.

Женщина, перенесшая в период беременности ГАГ или ПЭ, в связи с повышенным кардиоваскулярным риском должна находиться под наблюдением. Необходим контроль за весом, уровнем АД, показателями липидного и углеводного обменов. Своевременное выявление сердечно-сосудистой патологии и назначение медикаментозной терапии позволит улучшить отдаленный прогноз.

Известно, что в настоящее время, к сожалению, отсутствует должная преемственность в ведении пациенток, имевших АГ в период гестации. Кроме того, у врачей, и, соответственно, у самих пациенток нет достаточной настороженности в отношении того, что наличие АГ в период беременности является фактором риска развития ССЗ в последующей жизни. Вместе с тем, пациентки, имеющие в анамнезе АГ беременных, а также их дети, требуют в течение всей жизни активного врачебного наблюдения и, при необходимости, проведения профилактических и лечебных мероприятий. Необходимо создание системы преемственности ведения пациенток с АГ беременных в анамнезе между службами родовспоможения, терапевтической (участковой) и кардиологической.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.
С полным текстом можно ознакомиться на сайте
http://www.scardio.ru/recommendations/approved00100/default.asp

Alteplaze_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 53

Е.Г. Арутюнян, Р.Г. Макиев, А.Э. Никитин, А.С. Свистов, И.И. Рыжман,
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

Оценка функционального состояния миокарда у больных с острым крупноочаговым инфарктом миокарда после проведенного тромболизиса

Большая распространенность, высокая смертность, стойкая утрата работоспособности пациентов и ухудшение качества жизни определяют важность проблемы лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ). Главную роль в патогенезе ОИМ играет коронарный тромбоз [1, 3]. В связи с этим определяющими в лечении инфаркта миокарда признаны мероприятия, направленные на скорейшее восстановление проходимости пораженной инфарктсвязанной артерии, а также на борьбу с реокклюзией. Поэтому применение тромболитических препаратов в качестве одного из основных терапевтических подходов в восстановлении коронарного кровотока общепризнано целесообразным и необходимым [4, 5].

В настоящее время в мире применяют следующие типы тромболитических средств: стрептокиназу (СК), проурокиназу, урокиназу, ацилированный комплекс плазминогена с СК (АПСАК), тканевой активатор плазминогена – альтеплазе (ТАП), ретеплазу и тенектеплазу [2]. СК и ТАП являются наиболее распространенными тромболитическими агентами.

Стрептокиназа – белок, получаемый из гемолитического стрептококка группы С. Механизм действия СК состоит в образовании эквимолярного комплекса с плазминогеном. После этого в результате внутренних превращений в молекуле плазминогена открывается активный центр, и комплекс «стрептокиназа – плазминоген» приобретает способность активировать плазминоген в плазмин, который и фрагментирует фибрин тромба до мелких фрагментов. Плазмин фрагментирует не только фибрин, но и фибриноген, циркулирующий в крови, чем и объясняется его снижение на фоне тромболизиса. Из-за антигенных свойств СК может вызывать анафилактические реакции, частота которых составляет до 0,1% [2].

Альтеплазе, в отличие от стрептокиназы, является фибрин-селективным препаратом, обладает способностью растворять устойчивые к лизису тромбы и не вызывает резкого снижения плазминогена. Кроме того, ТАП – физиологический активатор плазминогена и не обладает аллергенными свойствами. В отличие от СК, ТАП реже вызывает гипотонию и шок [2]. Единственным ограничением для широкого применения альтеплазе в России является стоимость препарата, превышающая стоимость СК. В настоящее время в доступной литературе в недостаточной степени имеются данные о влиянии тромболизиса альтеплазе на ближайший прогноз заболевания, не до конца изучены конкретные механизмы позитивного влияния тромболизиса на отдельные звенья патогенеза ОИМ.

Цель исследования – изучить влияние тромболитической терапии СК и альтеплазе на: клиническое течение острой стадии инфаркта миокарда, особенности гемодинамики в госпитальном периоде, развитие осложнений ОИМ.

Материалы и методы

В период с февраля 1999 по январь 2005 г. выполнено 93 операции системной тромболитической терапии (СТЛТ) пациентам с ОИМ, разделенным на группы в зависимости от тромболитического препарата (стрептокиназа или альтеплазе). В группе А, состоявшей из 45 человек, СТЛТ проводилась альтеплазе, в группе В (48 человек) – стрептокиназой. Контрольную группу (группа С) составили 72 больных ОИМ, которым СТЛТ не проводилась. Обследуемые группы были сопоставимы по возрасту (средний возраст – 54 ± 1,2 года), полу, анамнезу ишемической болезни сердца, сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, ХСН, ИМ в анамнезе), локализации и тяжести инфарцирования.

Лабораторное и инструментальное исследование больных проводилось в стандартных условиях по общепринятым методикам. Инструментальные методы

Alteplaze_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 54

обследования включали: неоднократную электрокардиографию, мониторирование АД в первые 48 часов заболевания, холтеровское мониторирование (ХМ) с определением параметров вариабельности ритма сердца (ВРС) и дисперсии интервалов Q-T в 1-е сутки заболевания и перед выпиской из стационара, эхокардиографическое исследование сердца в 1-е сутки заболевания и перед выпиской из стационара, нагрузочную пробу по завершению госпитального этапа, перфузионную сцинтиграфию миокарда.

Результаты и их обсуждение

Исследование показало, что развитие грозного и прогностически неблагоприятного осложнения ОИМ – ранней постинфарктной стенокардии – достоверно реже встречается в случае использования СТЛТ как с альтеплазе ($p < 0,01$), так и со стрептокиназой ($p < 0,05$).

Необходимо отметить, что минимальный уровень встречаемости ранней постинфарктной стенокардии отмечался в группе больных, которым вводилась альтеплазе (7%), а максимальный – у лиц контрольной группы (18%). Больные, которым СТЛТ проводилась стрептокиназой, по относительной частоте ранней постинфарктной стенокардии занимали промежуточное положение (12%).

Число рецидивов инфарцирования в ранние сроки после ТЛТ у больных, получавших альтеплазе, было в 4 раза меньше, чем в группе со стрептокиназой, и в 5 раз меньше, чем в контрольной группе.

Основными причинами смерти в первые 24 часа заболевания у больных с ТЛТ и лиц контрольной группы являлись острая левожелудочковая недостаточность (отек легких и кардиогенный шок) и фатальные желудочковые аритмии.

Известно, что каждый день, проведенный больными в стационаре, существенным образом увеличивает стоимость лечения [3]. Проведение СТЛТ способствовало достоверному (в среднем на 5-6 суток) сокращению сроков госпитализации пациентов. А у больных с успешной реканализацией инфарктсвязанной коронарной артерии время лечения в специализированном стационаре составило всего 16 ± 2 суток ($p < 0,05$).

СТЛТ оказывала комплексное позитивное влияние на течение заболевания, которое заключалось как в повышении выживаемости, так и в предотвращении развития постинфарктных аневризм, сохранении функционально активного миокарда, уменьшении постинфарктного ремоделирования сердца, снижении стрессобусловленной ишемизации миокарда, купировании аритмических осложнений ОИМ. Частота развития постинфарктных аневризм была минимальной у больных с СТЛТ альтеплазе (5,7%), недостоверно большей у больных с СТЛТ стрептокиназой (9,6%) и максимальной (15,2%, $p < 0,05$) у больных контрольной группы.

Получены убедительные данные, что СТЛТ существенным образом снижает электрическую нестабильность как предсердий, так и желудочков в остром и подостром периодах ОИМ. Частота встречаемости желудочковых экстрасистол (ЖЭС) и наджелудочковых экстрасистол (НЭС) после СТЛТ уменьшилась соответственно на 15% и 18% ($p < 0,05$). Еще более выраженная динамика отмечалась в отношении относительной частоты приступов неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) и мерцательной аритмии (МА): в группах СТЛТ альтеплазе и СК встречаемость данных нарушений ритма сердца (НРС) уменьшилась в 2 и 1,5 раза, в 2 и 3 раза соответственно ($p < 0,01$).

При СТЛТ в первые часы ОИМ существенным образом повышалась ВРС, что также способствовало снижению аритмической активности. Причем ВРС возрастала независимо от того, удалось ли восстановить кровоток в инфарктсвязанной артерии.

В подострой стадии заболевания, при завершении госпитального этапа лечения при суточном мониторировании ЭКГ отмечалось достоверно меньшее количество одиночной НЭС и ЖЭС в группах с СТЛТ в сравнении с больными без СТЛТ. Такое же различие выявлялось и в отношении ЖЭС и НЭС высоких градаций, приступов как неустойчивой, так и устойчивой ЖТ.

Все это позволило сделать вывод, что СТЛТ, предотвращая трансмуральное инфарцирование миокарда, в значительной степени снижала электрическую нестабильность миокарда предсердий и желудочков и в подострой стадии заболевания. Полученные данные свидетельствуют о том, что СТЛТ оказывает самостоятельный значимый антиаритмический эффект у больных ОИМ. Причем это воздействие регистрируется как в первые часы и сутки инфарцирования, так и через 20-24 дня от начала заболевания.

Уменьшение постинфарктного ремоделирования сердца у лиц, получивших СТЛТ, также оказывало позитивное воздействие на частоту встречаемости и тяжесть НРС. Причем больные с СТЛТ характеризовались достоверно лучшими в сравнении с лицами контрольной группы параметрами внутрисердечной гемодинамики независимо от успешности тромболизиса.

Исследование продемонстрировало: сам факт проведения СТЛТ способствовал минимизации последствий ОИМ на систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), уменьшал выраженность регионарного дискинеза. Больные после проведенного тромболизиса в сравнении с лицами без СТЛТ характеризовались недостоверно меньшей дилатацией левого и правого предсердий, диастолическим размером левого и правого желудочков (на 11 и 15%, на 7 и 10%, на 8 и 11%, на 6 и 9% соответственно). При успешной реперфузии отмечалась большая фракция выброса ЛЖ (на 20%, $p < 0,05$). Максимальные различия отмечались в показателях локальной сократимости миокарда. Так, у больных контрольной группы регистрировался гораздо более выраженный, чем при СТЛТ, дискинез миокарда ЛЖ (индекс нарушения региональной сократимости больше на 11%, $p < 0,05$) и еще более значимыми были эти различия при СТЛТ альтеплазе (меньше на 18%, $p < 0,05$).

К окончанию срока госпитализации больным всех обследуемых групп проводилась перфузионная сцинтиграфия миокарда с технетрилом для оценки объема инфарцированного миокарда. Оценивались дефекты перфузии миокарда (рис. 1).

Как видно из представленных данных, у больных после тромболизиса при сравнении с пациентами без СТЛТ объем спасенного миокарда был больше на 20%

Alteplaze_D.qxd 07.12.2010 15:26 Page 55

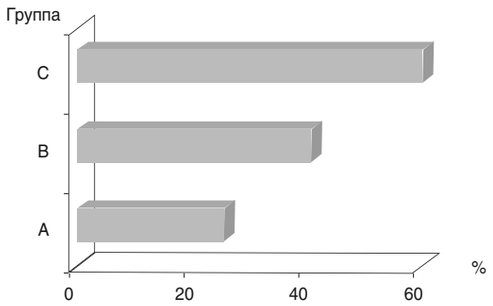


Рис. 1. Объем поражения миокарда у пациентов с крупноочаговым ОИМ в зависимости от вида терапии по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда

($p < 0,05$) у пациентов, получивших тромболизис стрептокиназой, и на 35% ($p < 0,01$) тромболизированных альтеплазе. Различия этих параметров у обследуемых с СТЛТ альтеплазе по сравнению с обследуемыми с применением СК составляли 25% ($p < 0,01$). Следовательно, проведение СТЛТ способствовало сохранению большего объема жизнеспособного миокарда, причем применяемая в качестве тромболитического агента альтеплазе имеет явные преимущества перед СК.

В качестве примера ниже приведены результаты радиоизотопного исследования у пациентов исследуемых групп с крупноочаговым инфарктом миокарда переднеперегородочной локализации. Показана разница в дефектах перфузии участков инфарцированного миокарда (рис. 2).

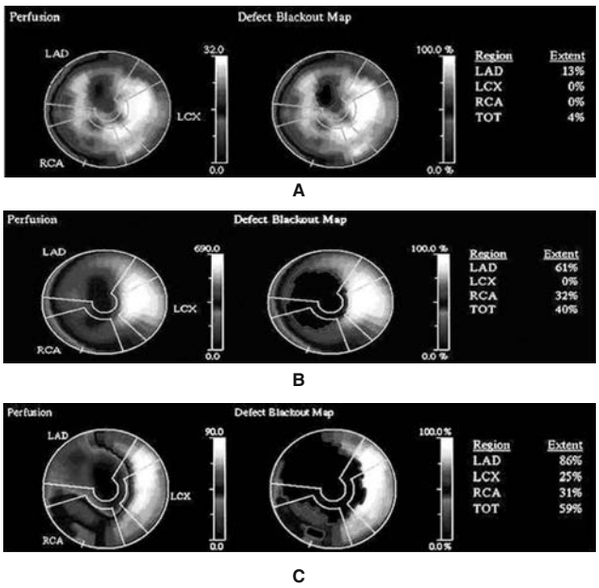


Рис. 2. Перфузионная сцинтиграфия миокарда

Примечания: **А** – пациент Е. (группа А). **В** – пациент У. (группа В). **С** – пациент Я. (контрольная группа).

Безусловно, исследование не дало окончательные ответы о сложном и многоуровневом воздействии СТЛТ с использованием альтеплазе или стрептокиназы при ОИМ. В то же время, хочется надеяться, нам удалось осветить многие важные клинические аспекты СТЛТ.

Выводы

1. Использование альтеплазе при системной тромболитической терапии по сравнению со стрептокиназой приводит к снижению частоты рецидивов инфарцирования миокарда (на 5%, $p < 0,05$), ранней постинфарктной стенокардии (на 10%, $p < 0,05$).

2. Системная тромболитическая терапия как альтеплазе, так и СК способствует значительному уменьшению электрической нестабильности миокарда желудочков: уменьшает число паттернов экстрасистол высоких градаций (на 30%, $p < 0,01$), эпизодов устойчивой (на 40%, $p < 0,01$) и неустойчивой (на 50%, $p < 0,01$) желудочковой тахикардии больных ОИМ.

3. Проведение тромболизиса способствует минимизации постинфарктного ремоделирования ЛЖ, уменьшает регионарный дискинез миокарда на 11% ($p < 0,05$) и улучшает глобальную сократимость миокарда ЛЖ на 20% ($p < 0,05$).

4. Исследование перфузии миокарда больных ОИМ с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии показало, что СТЛТ как СК, так и ТАП способствует сохранению большего объема спасенного миокарда.

Литература

1. Беленков Ю.Н. Неинвазивные методы диагностики ишемической болезни сердца / Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 1996. – № 1. – С. 4-12.

2. РЛС: Энциклопедия лекарств. – 2003. – 384 с.

3. Сыркин А.Л. Типы клинического течения острого периода инфаркта миокарда и их прогностическое значение / А.Л. Сыркин, И.М. Гельфанд, Б.И. Розенфельд с соавт. // Кардиология. – 1986. – № 9. – С. 9-12.

4. Braunwald E. Myocardial reperfusion limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction and improved survival. Should the paradigm be expanded / E. Braunwald // Circulation. – 1989. – Vol. 79. – P. 441-444.

5. Tiefenbrunn A. Coronary thrombolysis – it's worth the risk / A. Tiefen-brunn, P. Ludbrook // JAMA 1989. – Vol. 261. – P. 2107-2108.

6. Van de Werf F. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology / F. Van de Werf [et al.] // Eur Heart J. – 2003. – Vol. 24 (1). – P. 28-66.

***

Dialipon_Gray1.qxd 07.12.2010 17:17 Page 56

Н.В. Свиридов, С.В. Болгарская,
Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького,
Донецкий городской «Центр диабетической стопы»,
ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Комплексное хирургическое лечение и послеоперационная реабилитация больных сахарным диабетом с деструктивными процессами на стопе

Актуальность проблемы

Каждые 30 секунд в мире одному больному сахарным диабетом (СД) проводят ампутацию нижней конечности [1]. Известно, что частота атравматических ампутаций нижних конечностей среди больных СД в 15-46 раз больше, чем данный показатель в популяции [3]. В развитых странах мира с середины прошлого столетия начала развиваться так называемая «подиатрия» (от латинского pes – стопа) – раздел медицины, изучающий заболевания стоп. Так, опыт Великобритании по оказании специализированной медицинской помощи пациентам с синдромом диабетической стопы (СДС) можно рассматривать как позитивный, поскольку распространенность ампутаций нижних конечностей среди больных СД в этой стране одна из наименьших в мире (7 на 100 тыс. населения), а затраты служб соцобеспечения на одного больного СД у них составляют 3610 евро в год. Согласно статистике, в 2009 г. в России частота высоких ампутаций снизилась на 62% (7,4 до 2,8 на 100 тыс. населения).

Во многих развитых странах в клиниках или региональных госпиталях с больными СД работает мультидисциплинарная команда врачей, в состав которой входят: диабетолог, подиатрист, хирург ортопед-травматолог, сосудистый хирург.

Позитивный опыт передовых стран и соседнего государства можно связать не только с активным развитием сети кабинетов диабетической стопы, но и взаимодействием эндокринологической и хирургической служб, а также с растущим из года в год государственным финансированием.

В настоящей статье представлен опыт взаимодействия специалистов хирургов и эндокринологов по пути оптимизации лечения язвенно-некротических дефектов стоп, осложненных флегмонами и остеомиелитами.

Для успешного заживления диабетических язв нижних конечностей необходимы следующие условия: метаболическая компенсация, контроль раневого и воспалительного процесса (адекватная антибактериальная терапия), разгрузка пораженной конечности, а также относительно сохраненный кровоток в области нижних конечностей. Однако зачастую язвенные дефекты вследствие несоблюдения первых трех условий, даже при сохраненном кровотоке, осложняются гнойно-некротическими поражениями стоп. Следовательно, дальнейшее консервативное лечение пациента невозможно и возникает необходимость проведения оперативного вмешательства.

Выбор способа хирургического лечения для сохранения нижней конечности у больных с гнойно-деструктивными формами диабетической стопы является предметом обсуждения. После операций на стопе местное лечение обширных ран открытым способом с использованием раневых покрытий часто приводит к «хронизации» процесса заживления, развитию «синдрома застывшей раны», требующего повторных операций вплоть до высокой ампутации. Становится очевидным, что на фоне СД в условиях недостатка мезенхимальной ткани и медленной эпителизации проблема стимуляции заживления и раннего закрытия обширных раневых дефектов стоп при данной патологии остается актуальной. Использование нейротропных препаратов (α-липоевой кислоты) на фоне неосложненных нейропатических проявлений у пациентов с СД достаточно хорошо описано в научной литературе. Вместе с тем, обоснована неэффективность применения этой группы препаратов с точки зрения нейропротективного эффекта у больных СДС с выраженным гнойно-деструктивным процессом на стопе (Бреговский В.Б., 2008).

Однако наблюдений в обоснованности и оценке применения α-липоевой кислоты (с точки зрения гепатопротективного эффекта) в послеоперационном периоде у больных СДС на фоне выраженного эндотоксикоза не нашли.

Целью настоящего исследования была оптимизация способов заживления обширных раневых дефектов стоп после хирургических вмешательств у больных СД с использованием хирургических способов стимуляции заживления ран и инновационных клеточно-тканевых

Dialipon_CMYK.qxd 07.12.2010 15:26 Page 57

Діаліпон®

меглюмінова сіль α-ліпоєвої кислоти

Відчуй життя кожною клітиною

- відновлення функції нервової тканини
- зняття болю, печіння, заніміння при полінейропатії різного генезу
- безпека застосування

РП № UA/0794/01/01 та UA/0794/02/01 видані Державним фармцентром МОЗУ у м.Києві 7.04.2004 та 1.10.2004

Фармак®
Україна, 04080,
м. Київ, вул. Фрунзе, 63.
Тел.: (044) 531 9676, 239 1944
www.farmak.ua

Dialipon_CMYK.qxd 07.12.2010 15:26 Page 58

технологий, а также комплексная послеоперационная реабилитация данной категории больных, включающая использование высоких доз α-липоевой кислоты.

Материалы и методы

Сформировано 2 клинические группы больных СД 2-го типа с гнойно-некротическими поражениями стоп. Клиническая характеристика и результаты биохимического обследования больных обеих групп представлена в таблице 1.

Всего в обеих группах было прооперировано 122 пациента с нейропатической и нейро-ишемической формой СДС (III и IV стадии процесса по Wagner), у которых после расширенных некрэктомий или дистальных ампутаций стопы для укрытия обширного раневого дефекта мягких тканей или костных обпилов культи использовали в качестве «биологического тампона» аутотрансплантат в виде кожно-жирового лоскута, предварительно взятого из передней брюшной стенки с параллельной катетеризацией a.epigastrica inferior для пролонгированной внутриартериальной лекарственной терапии. В течение 2-3 недель мумифицированный кожно-жировой аутолоскут поэтапно иссекался и в последующем выполнялась аутодермопластика в сочетании с клеточно-тканевой стимуляцией заживления ран.

В контрольной группе (63 пациента) послеоперационная дезинтоксикационная терапия проходила традиционным способом (коррекция гликемии, антибактериальная и дезагрегантная и иммунотерапия). У 59 больных основной группы в схему послеоперационного лечения включали внутривенное капельное введение α-липоевой кислоты в виде препарата Диалипон® производства национальной компании «Фармак» в дозе 1200 мг на протяжении 20 дней. В последующем на основании клинических, морфологических и гистохимических показателей решалась задача местного стимулирования репаративных процессов незрелой грануляционной ткани для эффективной ранней аутодермопластики. С этой целью применена инновационная клеточно-тканевая терапия дермальным эквивалентом (ДЭ) в виде аппликации на рану коллагенового геля с культивированными аутофибробластами и биологически активными факторами роста. Через 3-4 суток после аппликации ДЭ выполнялась аутодермопластика по Тиршу. Оценивали сроки заживления ран в обеих группах, эффективность аутодермопластики, частоту повторных оперативных вмешательств, количество «малых» операций и высоких ампутаций нижней конечности.

Таблица 1. Клиническая и биохимическая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Основная группа (n = 59)	Контрольная группа (n = 63)
Возраст, годы	58,85 ± 1,55	60,20 ± 1,33
Длительность СД, годы	10,81 ± 0,71	11,01 ± 0,91
$TcPO_2$, мм рт. ст.	33,10 ± 1,30	28,90 ± 1,90
ОХС, ммоль/л	8,05 ± 1,15	9,01 ± 1,22
ТГ, ммоль/л	2,82 ± 0,18	2,67 ± 0,54
ЛПНП, ммоль/л	5,99 ± 1,14	4,97 ± 1,23
ЛПОНП, ммоль/л	0,91 ± 0,07	0,89 ± 0,09
ЛПВП, ммоль/л	1,21 ± 0,06	1,34 ± 0,09
Глюкоза, ммоль/л	12,30 ± 1,60	13,10 ± 1,40
АЛТ, ммоль/л	75,20 ± 3,17	74,11 ± 4,78
АСТ, ммоль/л	35,45 ± 2,12	33,98 ± 3,11
Щелочная фосфатаза, ед/л	98,54 ± 5,16	89,16 ± 5,45

Примечания: ОХС – общий холестерин сыворотки, ТГ – триглицериды, $TcPO_2$ – транскутанное исследование напряжения кислорода в тканях стопы и голени, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Результаты и обсуждение

У пациентов основной группы после операций на стопе образовавшийся обширный раневой дефект тампонировался заготовленным кожно-жировым аутолоскутом, тем самым создавался местный бактериозащитный и иммуномодулирующий эффект в ране под защитой внутривенной антибактериальной терапии и препарата Диалипон® национальной компании «Фармак», что способствовало ликвидации распространения гнойно-некротического процесса в проксимальном направлении, а также уменьшению проявлений интоксикации. В этих условиях жировая ткань выполняет барьерную функцию и становится источником образования грануляций. После удаления кожно-жирового лоскута под ним образуется грануляционная ткань и определяется тракция краев раны. Применяемые этапные аутодермопластики на неподготовленную незрелую рану становятся зачастую малоэффективными. Это подтверждается супрессией клеточного звена иммунитета в раневых биоптатах и отпечатках. Стимуляция репаративных процессов с помощью ДЭ позволила существенно повысить процент приживляемости аутолоскутов и ускорила заживление ран.

Отмечено, что в комбинации с оптимизированным хирургическим лечением использование клеточных технологий в сочетании с внутривенным введением препарата Диалипон® национальной компании «Фармак» в дозе 1200 мг у больных основной группы быстро переводит I фазу течения раневого процесса во II, которая существенно сокращалась и трансформировалась в фазу эпителизации. В литературе существует целый ряд указаний о том, что α-липоевая кислота является высокоэффективным средством патогенетического лечения диабетической полинейропатии [1-5, 28]. На ранних этапах развития болезни или при неосложненном течении СД препараты α-липоевой кислоты проявляют антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства, способствует восстановлению нарушенного эндоневрального кровотока [1-5, 28]. Результаты исследований также доказывают, что α-липоевая кислота может быть отнесена к препаратам с иммунотропной активностью. Поскольку имеются данные о том, что последние существенно уменьшают в крови концентрацию противовоспалительных цитокинов, что свидетельствует и об опосредованном противовоспалительном эффекте α-липоевой кислоты [5]. Применение клеточных технологий в сочетании с внутривенным введением препарата Диалипон® национальной компании «Фармак» в основной группе позволило в 92% случаев добиться приживляемости кожных лоскутов, в отличие

Dialipon_Gray2.qxd 07.12.2010 15:26 Page 59

Таблица 2. Динамика показателей печеночных проб у обследованных пациентов в постоперационном периоде

Показатели	Основная группа (n = 59)		Группа контроля (n = 63)	
	до операции	после операции	до операции	после операции
АЛТ, ммоль/л	75,2 ± 3,17	38,84 ± 3,11*	74,11 ± 4,78	69,16 ± 4,82
АСТ, ммоль/л	35,45 ± 2,12	29,78 ± 2,15*	33,98 ± 3,11	32,84 ± 3,11
Щелочная фосфатаза, ед/л	98,54 ± 5,16	81,12 ± 5,64*	89,16 ± 5,45	87,16 ± 4,45

Примечание: * – различия показателей достоверны (p < 0,05).

от пациентов контрольной группы, у которых эффективность аутодермопластики была около 60%. Субъективных расстройств в виде диспепсии, тошноты, рвоты и других осложнений при использовании высоких доз препарата Диалипон® национальной компании «Фармак» не наблюдали.

Следует отметить, что в группе больных, получавших в реабилитационный период препарат Диалипон® национальной компании «Фармак» по сравнению с контрольной группой пациентов достоверно улучшались и показатели печеночных проб (табл. 2), что может быть связано с доказанным ранее гепатопротекторным и дезинтоксикационным эффектами α-липоевой кислоты [8]. Отмеченные гепатопротективные свойства препарата Диалипон® национальной компании «Фармак» были основополагающими для его назначения в послеоперационном периоде в составе комплексной терапии гнойно-некротических осложнений больных СДС.

Таким образом, оптимизированные хирургические способы лечения и расширение показаний для использования препарата Диалипон® национальной компании «Фармак» в послеоперационном периоде у больных с гнойно-некротическими проявлениями СДС способствовали сокращению сроков заживления послеоперационных ран в основной группе наблюдаемых больных до 28-30 суток, тогда как в контрольной группе сроки заживления составили 56-60 суток. Разработанные алгоритм и схема комплексного хирургического лечения данной категории больных позволили свести к минимуму количество высоких ампутаций стопы и увеличить на 40% число дистальных, тем самым в 92% случаев сохранить опорную функцию ноги.

Выводы

1. Усовершенствованные способы хирургического лечения в сочетании с инновационными клеточно-тканевыми технологиями способствуют повышению качества комплексного хирургического лечения осложненных форм СДС в виде сокращения количества выполненных высоких ампутаций нижних конечностей.

2. Гепатопротективные свойства и эффективность применения препарата Диалипон® национальной компании «Фармак» позволяют рекомендовать его к использованию при нейропатических проявлениях заболевания в раннем послеоперационном периоде у больных с гнойно-некротическими формами СДС.

Литература

1. Балаболкин М.И., Чернышева Т.Е., Трусов В.В., Гурьева И.В. Диабетическая нейропатия. Учебно-методическое пособие. – М., 2003.
2. Гурьева И.В. Профилактика, лечение, медико-социальная реабилитация и организация междисциплинарной помощи больным с синдромом диабетической стопы: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001.
3. Гурьева И.В., Кузина И.В., Воронин А.В., Комелягина Е.Ю., Мамонтова Е.Ю. Синдром диабетической стопы. Методические рекомендации. – М., 2000. – 40 с.
4. Болгарська С.В. Диференційно-діагностичні особливості та підхід до лікування трофічних виразок нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.14. / Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України. – К., 2004. – 17 с.
5. Скибун В.Н. Патогенетические аспекты терапии нейропатической формы синдрома диабетической стопы: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.14. / Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України. – К., 2003. – 17 с.
6. Международное соглашение по диабетической стопе. – 2000.
7. Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes UK.
8. Jesudason E.P., Masilamoni J.G., Jebaraj C.E. et al. Efficacy of DL-alpha lipoic acid against systemic inflammation-induced mice: antioxidant defense system. Mol Cell Biochem. – 2008. – Vol. 313, № 1-2. – P. 113-23.
9. Boulton A.J.M. International collaboration on the diabetic foot: a 15-year progress report // Diabet Metab Res Rey. – 2004. – Vol. 20, Suppl. 1. – P. 2-3.
10. International Consensus for Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers. – Diabetes Metab Res Rev. – 2007. – Vol. 20, Suppl. 1. – P. 78-89.

***

Entsefalopatia_D.qxd 07.12.2010 15:27 Page 60

М.Р. Чуйко[2], М.К. Бодыхов[1], В.И. Скворцова[1, 2]

Характеристика и особенности течения энцефалопатии при инсулинзависимом сахарном диабете

Сахарный диабет (СД) среди причин смертности населения занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. По данным мировой статистики, в настоящее время СД страдает от 1,5 до 6% населения, а число лиц, предрасположенных к диабету, в несколько раз больше. При СД неизбежно развивается диабетическая ангиопатия – генерализованное поражение кровеносных сосудов, распространяющееся как на мелкие (микроангиопатия), так и на сосуды среднего и крупного калибров (макроангиопатия) [2]. Изменения в мелких сосудах (артериолах, венулах, капиллярах) носят специфический для диабета характер, а поражение крупных сосудов расценивается как раннее и распространенное [1, 3].

Цель исследования – неврологическое и нейропсихологическое изучение клинических проявлений энцефалопатии у больных, страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) в зависимости от тяжести, длительности, уровня компенсации и особенностей течения заболевания.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 112 пациентов (52 мужчины и 60 женщин, средний возраст – 38,7 года), страдающих ИЗСД разной степени тяжести и компенсации.

Среди них у 59 человек ИЗСД сопровождался энцефалопатией, а у 53 – она отсутствовала. Длительность заболевания составила от 1 года до 22 лет. В качестве группы сравнения обследовали 40 пациентов (23 мужчины и 17 женщин, средний возраст 54,7 ± 12 лет) с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) без эндокринных нарушений. По возрасту и полу статистически значимых различий исследуемых групп не было.

Критерии исключения: острые нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговые травмы, а также энцефалопатии другого генеза.

Всем больным проводили комплексное обследование, включавшее оценку соматического, неврологического и нейропсихологического статуса; эндокринологическое клинико-лабораторное обследование с анализом анамнестических данных и пробами на компенсацию СД; ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) сосудов головы и шеи, транскраниальную доплерографию (ТКД) с функциональными пробами и пробами на сосудистую реактивность (нитроглицериновая); оценку состояния микроциркуляции по данным прямой офтальмоскопии и исследования клеточного звена гемостаза.

Результаты исследования

Анализ особенностей течения СД у обследованных больных свидетельствует, что клинические проявления энцефалопатии достоверно чаще наблюдаются у пациентов с частыми гипогликемическими состояниями (чаще, чем 1 раз в неделю в течение последнего года; $p < 0,01$), а также при повышении уровня гликированного гемоглобина выше 6,9% ($p < 0,01$). Большинство пациентов с энцефалопатией на фоне течения ИЗСД имели длительность заболевания СД более 5 лет (45,8 по сравнению с 32,3% у пациентов с ИЗСД без энцефалопатии). У больных ИЗСД энцефалопатия дебютировала в возрасте 26-35 лет достоверно чаще ($p < 0,01$), а в возрасте 36-45 лет – достоверно реже ($p < 0,01$), чем у пациентов без ИЗСД. В среднем, пациенты в момент клинического дебюта энцефалопатии при ИЗСД были на 7,7 года моложе (31,3 ± 0,87 года), чем в группе ДЭ (39,0 ± 0,98 года) ($p < 0,01$). Средний возраст в группе больных с энцефалопатией при ИЗСД был ниже, чем в группе больных с ДЭ (48,6 ± 1,35 и 54,7 ± 1,37 года соответственно) (табл. 1).

Анализ анамнеза обследованных пациентов выявил неспецифический паттерн жалоб, свидетельствующий о начинающемся астеническом синдроме и изменении когнитивных функций. Большая распространенность астеноневротических проявлений и ухудшения памяти отмечалась в группе больных с энцефалопатией при СД (табл. 2).

Исследование неврологического статуса пациентов с энцефалопатией при ИЗСД выявило рассеянную

[1]Российский государственный медицинский университет, г. Москва.
[2]Городская клиническая больница № 31, г. Москва.

Entsefalopatia_D.qxd 07.12.2010 15:27 Page 61

Таблица 1. Особенности течения заболевания у больных СД

Клинические особенности	Число пациентов с ИЗСД			
	без энцефалопатии (n = 53)		с энцефалопатией (n = 59)	
	абс.	%	абс.	%
Количество гипогликемий (в течение последнего года):				
реже, чем 1 раз в неделю	48	90,6[1, 2]	25	42,4[1]
1 раз в неделю и чаще	5	9,4[1,2]	34	57,6[1]
Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}):				
< 6,9%	42	79,2[1, 2]	32	54,2[1]
> 6,9%	11	20,8[1, 2]	27	45,8[1]
Длительность заболевания:				
< 5 лет	38	77,7[1, 2]	32	54,2[1]
> 5 лет	15	32,3[2]	27	45,8

Примечания: [1] – достоверность различий показателей между группами пациентов с энцефалопатией и без (p < 0,001); [2] – достоверность различий показателей между компенсированной и декомпенсированной стадией (p < 0,001).

Таблица 2. Анализ жалоб обследуемых пациентов

Симптомы	Число пациентов					
	ИЗСД без энцефалопатии (n = 53)		ИЗСД с энцефалопатией (n = 59)		ДЭ (n = 40)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Головные боли	9	17,0[1]	47	79,7[1]	35	87,5
Головокружение	0	0[1]	44	74,6[1]	34	85,0
Шум в ушах	0	0[1]	22	37,3[1]	18	45,0
Астеноневротические проявления	7	13,2[1]	54	91,5[1]	28	70,0
Ухудшение памяти	5	9,4[1]	45	76,3[1]	25	62,5
Нарушения сна	14	26,4[1]	46	78,0[1]	31	77,5
Снижение работоспособности	7	13,2[1]	38	64,4[1]	24	60,0

Примечания: [1] – достоверность различий показателей между группами пациентов с ИЗСД с энцефалопатией и без (p < 0,01).

микроочаговую симптоматику, по локализации в большей степени соответствующую дисфункции зон смежного кровообращения (теменно-височная и лобная области), что может служить косвенным признаком вовлечения в патологический процесс наряду с сосудами головного мозга крупного калибра и микроциркуляторного русла. У больных ИЗСД исследование неврологического статуса обнаружило также признаки полинейропатии верхних и нижних конечностей. Амиотрофический синдром в обследованных группах выявлен не был.

В группе пациентов с ДЭ определялась рассеянная микроочаговая симптоматика, отражающая преимущественную заинтересованность зон кровообращения вертебробазилярной системы: установочный нистагм (57,5%), динамическая атаксия (52,5%), статическая атаксия (42,5%) (табл. 3).

При проведении нейропсихологического исследования наиболее грубые нарушения были выявлены

Таблица 3. Результаты исследования неврологического статуса обследуемых пациентов

Симптомы	Число пациентов					
	ИЗСД без энцефалопатии (n = 53)		ИЗСД с энцефалопатией (n = 59)		ДЭ (n = 40)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Поперхивание при глотании	0	0[1]	29	49,1[1]	12	30,0
Симптомы орального автоматизма	0	0[1]	49	83,0[1, 2]	24	60,0[2]
Изменение мышечного тонуса по пластическому типу	0	0[1]	31	52,5[1]	25	62,5
Асимметрия сухожильных рефлексов	2	3,8[1]	37	62,7[1]	24	60,0
Диффузная гипотония	3	5,7[1]	14	23,7[1]	8	20,0
Гиперрефлексия	1	1,9[1]	31	52,5[1]	25	62,5
Снижение коленных рефлексов	2	3,8[1]	40	67,8[1, 2]	22	55,0[2]
Корешковые (сегментарные) нарушения	1	1,9[1]	26	44,1[1]	10	25
Парез конвергенции	0	0[1]	34	57,6[1]	25	62,5
Установочный нистагм	0	0[1]	29	49,2[1]	23	57,5
Динамическая атаксия	0	0[1]	24	40,7[1]	21	52,5
Статическая атаксия	0	0[1]	14	23,7[1]	17	42,5

Примечания: [1] – достоверность различий показателей между группами пациентов с ИЗСД с энцефалопатией и без (p < 0,01);
[2] – достоверность различий показателей между группами пациентов с ИЗСД с энцефалопатией и пациентов с ДЭ (p < 0,05).

у пациентов с энцефалопатией на фоне ИЗСД. Нарушение динамического праксиса, выявленное при проведении пробы «кулак-ребро-ладонь» отмечено у 76% больных данной группы. Наибольшее количество пациентов (47%) делало ошибки, коррекция которых была возможна только с помощью обследующего. Выполнить двухэтапную программу в одной плоскости смогли только 25% больных. При исследовании пространственного праксиса затруднения наблюдались у 66%. Грубых нарушений соматосенсорного и зрительного гнозиса не наблюдалось, однако замедление выполнения проб на исследование соматосенсорного зрительного гнозиса было выявлено у 37 и 20% пациентов данной группы соответственно. У 1/3 больных с энцефалопатией на фоне ИЗСД отмечалось нарушение оптико-пространственного гнозиса. При исследовании серийного счета в большинстве случаев затруднений не наблюдалось. В структуре дефекта у 25% больных с энцефалопатией на фоне ИЗСД преобладали импульсивные ошибки счета как в пределах десятка, так и при переходе через него. Нарушения при решении арифметической задачи наблюдались у 22% пациентов. Исследование слуховой и зрительной памяти не выявило существенных различий с пациентами ДЭ без эндокринных нарушений.

Entsefalopatia_D.qxd 07.12.2010 15:27 Page 62

При исследовании слухоречевой памяти наблюдались выраженные нарушения почти у всех (89%) пациентов данной группы. Нарушение отсроченного воспроизведения отмечалось у 95% больных с ИЗСД с энцефалопатией. Исследование интеллектуальной сферы не выявило серьезных нарушений. В нескольких случаях отмечались затруднения при составлении плана решения задач, а также буквальное толкование пословиц и поговорок.

У пациентов с ДЭ без эндокринных нарушений при нейропсихологическом исследовании также были выявлены изменения, однако они носили не столь грубый характер и были обнаружены в меньшем количестве случаев. В данной группе наиболее выраженные нарушения отмечались при исследовании динамического (70% пациентов) и пространственного (60%) праксиса. Отмечено замедление выполнения проб на исследование соматосенсорного (35% пациентов) и зрительного (28%) гнозиса.

Нарушение проб на отсроченное воспроизведение было отмечено у 88% больных ДЭ без эндокринных нарушений. У 53% пациентов отмечено уменьшение объема воспроизведения до 5 слов, корректируемое самостоятельно после однократного повторения задания. В пробах на воспроизведение двух серий слов нарушения наблюдались в 90%. Исследование интеллектуальной сферы не выявило серьезных нарушений (рисунок).

Сравнительная оценка линейной скорости кровотока в магистральных экстра- и интракраниальных артериях выявила тенденцию к снижению скорости кровотока во всех группах исследуемых сосудов у пациентов с ДЭ и энцефалопатией на фоне ИЗСД. Показатели линейной скорости кровотока во всех исследуемых сосудах у пациентов с ИЗСД с энцефалопатией не отличалась от показателей по аналогичным сосудам у больных с ДЭ без ИЗСД, что может свидетельствовать о том, что при диабетической энцефалопатии так же как при энцефалопатии без эндокринных нарушений имеет место массивное поражение магистральных артерий головы. Значимого снижения линейной скорости кровотока в магистральных экстра- и интракраниальных артериях у пациентов с ИЗСД без энцефалопатии отмечено не было. Анализ данных УЗДГ и ТКД, проведенных по стадиям энцефалопатии, выявил тенденцию к прогрессивному уменьшению линейной скорости кровотока в магистральных артериях головы соответственно нарастанию степени энцефалопатии (табл. 4).

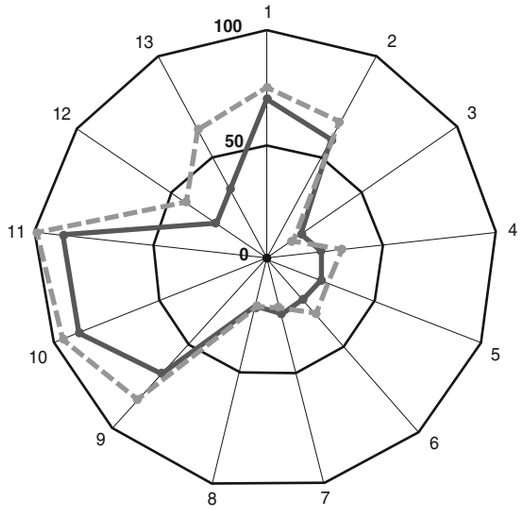


Рисунок. Нейропсихологический статус больных с энцефалопатией на фоне ИЗСД и с ДЭ без эндокринных нарушений

Примечания: 1 – динамический праксис; 2 – пространственный праксис; 3 – слуховой гнозис; 4 – оптико-пространственный гнозис; 5 – зрительно-конструктивная деятельность; 6 – серийный счет; 7 – решение арифметических задач; 8 – слуховая память; 9 – непосредственное воспроизведение 6 слов; 10 – отсроченное воспроизведение 6 слов; 11 – воспроизведение двух групп слов; 12 – воспроизведение предложения; 13 – воспроизведение рассказа. Сплошная линия – больные с ДЭ без эндокринных нарушений, пунктирная линия – больные с энцефалопатией на фоне ИЗСД.

Анализ результатов, полученных при проведении проб на сосудистую реактивность, выявил тенденцию к увеличению процента пациентов с патологическими сосудистыми реакциями (и соответственно уменьшению процента пациентов с адекватной реактивностью) с нарастанием уровня энцефалопатии. Так, у большинства (83,0%) больных с ИЗСД без энцефалопатии имелась адекватная реакция на нитроглицерин. Парадоксальная реакция в этой группе больных не встречалась. Что касается пациентов с энцефалопатией, то патологическая реактивность мозговых сосудов встречалась в достаточно большом проценте случаев: отсутствие реакции у 39,0% пациентов с энцефалопатией на фоне ИЗСД и 32,5% пациентов без ИЗСД; парадоксальная реакция – в 25,5 и 7,5% случаев соответственно. При этом адекватная реакция встречалась у пациентов с ИЗСД с энцефалопатией достоверно реже ($p < 0,01$), а парадоксальная – достоверно чаще ($p < 0,01$) по сравнению с больными ДЭ без эндокринологических проявлений.

Таблица 4. Показатели средней линейной скорости кровотока (в м/с) по данным УЗДГ и ТКД

Группы	Артерии													
	надблочная		общая сонная		внутренняя сонная		позвоночная		средняя мозговая		задняя мозговая		передняя мозговая	
	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D
ИЗСД без энцефалопатии (n = 53)	4,37 ± 0,14	4,30 ± 0,14	3,57 ± 0,11	3,44 ± 0,11	2,40 ± 0,08	2,38 ± 0,08	1,17 ± 0,04[1]	0,99 ± 0,03	2,37 ± 0,08[1]	2,40 ± 0,08[1]	1,86 ± 0,06	1,76 ± 0,06	2,05 ± 0,06	1,90 ± 0,06
ИЗСД с энцефалопатией (n = 59)	3,62 ± 0,10	3,81 ± 0,11	2,73 ± 0,07	2,42 ± 0,08	2,11 ± 0,06	1,94 ± 0,05	0,91 ± 0,03	0,81 ± 0,02	1,77 ± 0,05[1]	1,75 ± 0,05[1]	1,09 ± 0,03	0,91 ± 0,03	1,47 ± 0,04	1,35 ± 0,04
ДЭ (n = 40)	3,61 ± 0,13	3,87 ± 0,14	2,49 ± 0,09	2,52 ± 0,09	2,06 ± 0,08	1,97 ± 0,07	0,88 ± 0,03[1]	0,82 ± 0,03	1,78 ± 0,07[1]	1,87 ± 0,07[1]	1,11 ± 0,04	0,90 ± 0,03	1,51 ± 0,06	1,42 ± 0,05
Норма	4,45 ± 0,24		3,40 ± 0,16		2,46 ± 0,12		1,24 ± 0,03		2,46 ± 0,10		1,88 ± 0,05		2,11 ± 0,08	

Примечание: [1] – достоверность различий показателей между группами ($p < 0,05$).

Entsefalopatia_D.qxd 07.12.2010 15:27 Page 63

Таблица 5. Наличие явлений микроангиопатии сетчатки по данным офтальмоскопии

Группы	Стадии ретинопатии							
	отсутствие ретинопатии		непролиферативная ретинопатия		препролиферативная ретинопатия		пролиферативная ретинопатия	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ИЗСД без энцефалопатии (n = 53)	13	40,0[1]	32	60,4	8	15,1	0	0
ИЗСД с энцефалопатией (n = 59)	0	0[2]	28	47,5[2]	11	18,6	20	33,9[2]
ДЭ (n = 40)	16	24,5	16	40,0	8	20,0	0	0

Примечание: [1] – достоверность различий между группой пациентов без энцефалопатии и группами больных с энцефалопатией ($p < 0,05$);
[2] – достоверность различий между группами пациентов с энцефалопатией на фоне ИЗСД и ДЭ без эндокринных нарушений ($p < 0,01$).

Сравнительный анализ нарушений микроциркуляции на основании данных офтальмоскопии выявил значимые различия полученных данных во всех трех группах пациентов. Так, в группе с ИЗСД без энцефалопатии у 40% больных не было найдено ретинопатии, а в 60% случаев отмечалась непролиферативная ретинопатия с минимальными изменениями на глазном дне. В этой группе не было отмечено случаев пролиферативной ретинопатии. В группе пациентов, страдающих энцефалопатией на фоне ИЗСД, напротив, все пациенты имели ретинопатию той или иной степени выраженности. У 33,9% больных зафиксирована пролиферативная ретинопатия, у 18,6% – препролиферативная ретинопатия и у 47,5% – непролиферативная ретинопатия. В группе пациентов с ДЭ без эндокринных нарушений микроциркуляторные изменения на глазном дне отмечены в 60% случаев, но никто не имел пролиферативной ретинопатии, для которой характерны наиболее выраженные явления микроангиопатии (табл. 5).

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что клинические проявления энцефалопатии достоверно чаще наблюдались у пациентов с ИЗСД при наличии частых гипогликемий и высокого уровня HbA_{1c} (более чем 6,9%), а также при большей длительности СД (более 5 лет). В среднем, пациенты в момент клинического дебюта энцефалопатии при ИЗСД на 7,7 года моложе, чем при дебюте ДЭ у больных без эндокринных нарушений. Развитие как энцефалопатии у больных с ИЗСД, так и ДЭ сопровождается появлением неспецифического паттерна жалоб в виде астеноневротических проявлений, изменений когнитивных функций, выраженность и частота этих жалоб незначительно преобладают в группе больных с энцефалопатией при ИЗСД.

Изменение нейропсихологического статуса у больных с энцефалопатией на фоне ИЗСД характеризуется нейродинамическими нарушениями со стороны зон смежного кровообращения (теменно-височная и лобная области), что может служить признаком вовлечения в патологический процесс как крупных сосудов головного мозга, так и микроциркуляторного русла. У пациентов с ДЭ преобладают признаки нейродинамических нарушений и очаговые симптомы, отражающие дисфункцию затылочно-височных областей полушарий большого мозга и стволово-мозжечковых структур, кровоснабжающихся из вертебрально-базилярной системы. Сравнительная оценка линейной скорости кровотока в магистральных экстра- и интракраниальных артериях свидетельствует о тенденции к снижению скорости кровотока во всех исследуемых сосудах, особенно выраженного в интракраниальных сосудах у пациентов как с энцефалопатией на фоне течения ИЗСД, так и с ДЭ без ИЗСД, усиливающейся с нарастанием уровня энцефалопатии. В группе с энцефалопатией на фоне ИЗСД большинство пациентов имеют патологическую реактивность сосудов (при проведении нитроглицериновой пробы). У 100% пациентов с энцефалопатией на фоне ИЗСД по данным офтальмоскопии выявляется наибольшая степень и распространенность микроциркуляторных расстройств, в 33,9% случаев развивается пролиферативная ретинопатия при отсутствии подобных грубых изменений микроциркуляции в группах больных с ИЗСД без энцефалопатии и пациентов с ДЭ без эндокринных нарушений.

Таким образом, подтверждено участие комплекса сосудистых факторов в развитии энцефалопатии при ИЗСД.

Особого внимания заслуживает вклад изменений микроциркуляторного русла в формирование энцефалопатии при ИЗСД, которые определяют особенности ее клинических проявлений и течения по сравнению с ДЭ.

Литература

1. Скворцова В.И. Клинический и нейрофизиологический мониторинг, метаболическая терапия в остром периоде ишемического инсульта: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1993.

2. Abi-Chahin T.C., Hausen Mde A., Mansano-Marques C.M., Halfoun V.L. Microvascular reactivity in type 1 diabetics // Arq Bras Endocrinol Metabol. – 2009. – Vol. 53, № 6. – P. 741-746.

3. Gartner V., Eigentler T.K. Pathogenesis of diabetic micro- and macroangiopathy // Clin Nephrol. – 2008. – Vol. 70, № 1. – P. 1-9.

Статья печатается в сокращении.
Впервые опубликована в «Журнале неврологии и психиатрии», 2010, № 5, с. 4-8.

CD_angiopatii_D.qxd 07.12.2010 15:27 Page 64

Г.Г. Петрик, С.А. Павлищук,
Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

Показатели метаболизма и гемостаза у больных сахарным диабетом 2-го типа с различной выраженностью ангиопатий

Социальная значимость сахарного диабета 2-го типа (СД) определяется широкой распространенностью, высокой инвалидизацией и смертностью от сердечно-сосудистых осложнений. Эпидемиологические исследования представили неопровержимые доказательства тесной связи СД 2-го типа и сердечно-сосудистой патологии. Высокий риск сосудистых поражений при СД 2-го типа дает основание рассматривать его в качестве предиктора ишемической болезни сердца [1].

Особый вклад в патогенез осложнений СД вносят специфические микрососудистые поражения, приводящие к нарушению зрения, функции почек и нервной системы. Ангиопатии нередко диагностируются на поздних стадиях СД 2-го типа, поскольку традиционно рассматриваются как следствие длительной декомпенсации углеводного обмена. Между тем клинический опыт и данные литературы свидетельствуют о наличии специфических изменений в почках и сетчатке глаза соответственно у 10 и 20% больных СД 2-го типа на момент постановки диагноза [2, 3]. Поэтому целью настоящего исследовании является определение факторов риска развития сосудистых поражений на разных стадиях СД 2-го типа посредством комплексного анализа параметров метаболизма, гемограммы, тромбоцитарного и плазменного гемостаза у пациентов с различной выраженностью ангиопатий.

Материал и методы исследования

Обследование проводилось у 75 больных СД 2-го типа с давностью заболевания от 1 месяца до 36 лет, не получающих противолипидемическую, антиагрегантную и/или антикоагулянтную терапию. В зависимости от наличия микро- и макрососудистых поражений были сформированы 3 группы: 1-я – пациенты с впервые выявленным СД 2-го типа без микро- и макрососудистых поражений с нормальными показателями систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, не получающие антигипертензивную терапию (3 мужчины и 8 женщин, средний возраст 51,1 ± 8,9 года, длительность болезни не более 6 мес, САД 123,2 ± 6,4 мм рт. ст., ДАД 79,2 ± 3,0 мм рт. ст.); 2-я группа – пациенты с нефропатией на стадии микроальбуминурии с непролиферативной ангиопатией сетчатки без макрососудистых поражений (15 мужчин, 27 женщин, средний возраст 55,7 ± 9,5 года, длительность болезни 8,04 ± 6,5 года, САД 134,6 ± 17,2 мм рт. ст. ДАД 82,9 ± 9,0 мм рт. ст., альбуминурия 80 ± 9 мг/л); 3-я группа – пациенты с манифестными формами микро- и макроангиопатий (4 мужчины, 18 женщин, средний возраст 63,7 ± 6,7 года, длительность болезни 17,9 ± 8,4 года, САД 145,7 ± 17,9 мм рт. ст., ДАД 86,6 ± 7,8 мм рт. ст., суточная протеинурия 1,45 ± 0,16 г/сут). У всех пациентов 3-й группы диагностирована стабильная стенокардия напряжения. Инфаркт миокарда в анамнезе отмечали у 5 пациентов, ангиопатии нижних конечностей – у 15 пациентов. Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев, средний возраст которых составлял 51,1 ± 5 года, с САД 118,0 ± 7,92 мм рт. ст., ДАД 77,3 ± 4,9 мм рт. ст. Свидетельством физического благополучия у них явилось отсутствие жалоб, обращений по поводу хронических заболеваний, наличие полной трудоспособности (не состоят на диспансерном учете).

Гемограмму и биохимические показатели исследовали на анализаторах ADVIA 1200 и ADVIA 1650 (Bayer); скорость клубочковой фильтрации – в пробе Реберга – Тареева, по клиренсу эндогенного креатинина за сутки. Показатели биохимической коагулограммы определяли с помощью анализатора гемокоагуляции ACL-7000 (Instrumentation Laboratory Company, США) с использованием стандартных наборов: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – APTT-SP(liquid), протромбиновое время (ПТВ) – Recombiplastin 2G, тромбиновое время (ТВ) – Thrombin time, фибриноген (ФБ) – Fib C (Instrumentation Laboratory Company, США). Агрегационную активность тромбоцитов (ААТ) исследовали турбидиметрическим методом на агрегометре АР 2110 (Беларусь). В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат (Технология-стандарт, Россия), в конечной концентрации 1,25 мкг/мл (АДФ1,25).

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ Statistica (Stat soft, версия 6.0, США) – ANOVA, проводили корреляционный анализ. Результаты по группам представлены в виде средней (M) ± стандартное отклонение (SD). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

CD_angiopatii_D.qxd 07.12.2010 15:27 Page 65

Результаты исследования и их обсуждение

В биохимических показателях выявлено наличие у пациентов 1-й группы наряду с гипергликемией и дислипидемией увеличение концентрации β-глобулинов (таблица). ААТ в 1,8 раза превышала данные контрольной группы (рисунок). В показателях гемокоагуляции отмечено укорочение АЧТВ (28,9 ± 3,6 с против 33,9 ± 4,3 с в контроле; p = 0,008). При проведении корреляционного анализа обнаружены прямые связи умеренной силы между концентрациями глюкозы и параметрами липидного метаболизма. Так, коэффициент корреляции глюкоза – липопротеины низкой плотности (ЛПНП) равен 0,72 (p = 0,01), глюкоза – общий холестерин (ОХС) – 0,71 (p = 0,02), глюкоза – триглицериды (ТГ) – 0,77 (p = 0,02). Прямая корреляция отмечена и в паре глюкоза – ФБ – r = 0,66 (p = 0,03). Кроме пар глюкоза – биохимический показатель в каждой из сформированных групп производили расчет корреляций между параметрами агрегации и показателями белкового, липидного состава, гемостаза. В группе пациентов без ангиопатий обнаружена обратная связь средней силы в паре скорость ААТ – АЧТВ, где коэффициент ранговой корреляции составил –0,59 (p = 0,05).

Биохимические показатели и ААТ у пациентов 2-й существенно не отличались от 1-й группы. Во 2-й группе пациентов отличительной чертой явилась лишь более высокая концентрация α_2-глобулинов и ФБ. При проведении корреляционного анализа обнаружены связи обратной направленности между основными параметрами агрегации (площадью под агрегационной кривой, степенью, скоростью агрегации) и АЧТВ (r = -0,37, p = 0,017; r = -0,41, p = 0,008; r = -0,51, p = 0,001 соответственно).

Анализ биохимических показателей 3-й группы позволил выявить максимальные для обследуемого контингента уровни ОХС, ТГ, а также белков α_2-глобулиновой фракции и ФБ на фоне снижения концентрации общего белка, альбуминов и α_1-глобулинов. Такая диспротеинемия на фоне повышения концентрации креатинина, снижения скорости клубочковой фильтрации и протеинурии может быть связана с изменениями почечных функций.

Средний объем тромбоцитов в этой группе был значимо увеличен (10,3 ± 1,4 мкм^3 против 9,2 ± 1,4 мкм^3 в контроле; p = 0,002). Функциональная активность тромбоцитов в 2,2 раза превышала контрольные показатели и сопровождалась нарушением дезагрегации (28,4 ± 18,5% против 49,7 ± 19,9% в контроле; p = 0,02). В показателях биохимической коагулограммы аналогично другим группам имелось укорочение АЧТВ (29,5 ± 4,9 с против 33,9 ± 4,3 с в контроле; p = 0,005). Выявлены прямые связи умеренной силы в паре концентрация глюкозы – ЛПНП (r = 0,51; p = 0,02), параметры агрегации (площадь под агрегационной кривой, степень, скорость агрегации) – АЧТВ (r = -0,56, p = 0,009; r = -0,47, p = 0,04; r = -0,47, p = 0,035 соответственно). Кроме того, в этой группе отмечено расширение связи показателей ААТ с белковыми фракциями крови. Здесь обнаружена обратная связь основных параметров агрегации (площадь под агрегационной кривой, степень, скорость агрегации) с концентрацией ФБ (r = -0,63, p = 0,003; r = -0,61, p = 0,005; r = -0,49, p = 0,02 соответственно) и скорости агрегации тромбоцитов с α_1-глобулинами (r = -0,74; p = 0,02).

Таким образом, у всех пациентов с СД 2-го типа, независимо от наличия и выраженности ангиопатий, повышена ААТ и укорочено АЧТВ. Скорость агрегации в группе пациентов без сосудистых поражений находится в обратной связи с АЧТВ и не коррелирует с исследуемыми показателями белкового и липидного метаболизма. Наличие микро- и макрососудистых осложнений сопровождается появлением обратной связи между концентрацией ФБ и основными параметрами ААТ, а также между концентрацией α_1-глобулинов и скоростью ААТ.

Согласно полученным данным, у больных СД 2-го типа без сосудистых поражений выявлено повышение концентрации ТГ, ОХС и β-глобулинов. Сопряженные изменения показателей углеводного и липидного обменов свидетельствуют о наличии одного из ведущих факторов риска развития атеросклероза уже в дебюте СД 2-го типа, что соответствует представлениям о возникновении его на фоне метаболического синдрома [1]. Обнаруженное нами повышение концентрации β-глобулинов связано с изменениями липидного состава крови [4].

Помимо дислипидемии, к возможным факторам риска сосудистых поражений в группе больных без ангиопатий следует отнести и усиление функциональной активности тромбоцитов, что соответствует данным литературы. Показано, что при СД 2-го типа происходят многообразные структурно-функциональные изменения тромбоцитов вследствие нарушения физико-химических свойств мембраны, обусловленной изменением метаболизма арахидоновой кислоты, дисбалансом электролитов, снижением образования оксида азота [5, 6]. Указанные процессы индуцируют усиление экспрессии и активацию молекул адгезии, при помощи которых тромбоциты осуществляют контакт с лейкоцитами, участвуя в воспалительных реакциях, взаимодействуют с гликозированными липопротеидами, иммунными комплексами или фактором Виллебрандта, что также увеличивает их функциональную активность. Вероятно, активность тромбоцитов изменяется еще на стадии тромбоцитопоэза. В работах [7, 8] показана возможность влияния инсулина на клеточный цикл мегакариоцитов. Цитируемые экспериментальные сведения позволяют допустить возможность модулирующего влияния гиперинсулинемии на процессы дифференцировки клеток мегакариоцитарного ряда и объясняют появление в кровотоке молодых, высокоактивных тромбоцитов на ранних стадиях СД 2-го типа. С этих позиций объяснимо отсутствие корреляций между ААТ и показателями метаболизма у пациентов без ангиопатий в нашем исследовании.

Анализ параметров биохимической коагулограммы позволил выявить признаки повышения активности внутреннего пути свертывания крови. АЧТВ у пациентов 1-й группы значимо ниже, чем в контроле. Обнаруженная нами обратная математическая, но прямая функциональная связь умеренной силы между скоростью агрегации и величиной АЧТВ подтверждает версию о триггерной роли тромбоцитов в процессе дискоагуляции при СД 2-го типа.

CD_angiopatii_D.qxd 07.12.2010 15:27 Page 66

Таблица. Биохимические характеристики пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от выраженности ангиопатий (M ± SD)

Показатель	Пациенты с СД 2-го типа		Практически здоровые пациенты	
	1-я группа (n = 11)	2-я группа (n = 42)	3-я группа (n = 22)	4-я группа (n = 20)
Глюкоза, ммоль/л	8,1 ± 2,3[4*]	8,7 ± 2,4[4*]	9,1 ± 3,9[4*]	4,7 ± 0,7[1, 2*, 3*]
ОХС, ммоль/л	6,2 ± 1,4[4]	5,7 ± 1,4	6,4 ± 1,8[4]	5,1 ± 0,9[1, 3]
ЛПНП, ммоль/л	5,4 ± 2,6	4,8 ± 1,9	4,9 ± 1,6	4,4 ± 1,2
ЛПВП, ммоль/л	1,39 ± 0,4	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,4	1,38 ± 0,2
ТГ, ммоль/л	2,3 ± 1,0[4]	2,2 ± 1,3[4]	2,4 ± 1,3[4]	1,3 ± 0,4[1, 2, 3]
Общий белок, г/л	72,9 ± 7,9	74,4 ± 6,4[3]	69,9 ± 8,6[2, 4]	76,3 ± 7,4[3]
Альбумины, г/л	42,6 ± 1,4[3*]	40,6 ± 2,8[3*, 4]	35,6 ± 3,4[1*, 2*, 4*]	42,5 ± 4,3[2, 3*]
α_1-глобулины, г/л	4,1 ± 0,4	4,2 ± 0,8	4,1 ± 0,7[4]	4,6 ± 0,9[3]
α_2-глобулины, г/л	6,4 ± 0,6[3*]	6,6 ± 1,0[3*, 4*]	8,1 ± 1,3[1*, 2*, 4*]	5,7 ± 0,9[2, 3*]
β-глобулины, г/л	9,4 ± 0,8[4]	9,2 ± 1,1[3, 4]	8,5 ± 1,3[2]	8,2 ± 1,6[1, 2]
Фибриноген, г/л	4,2 ± 0,95	4,5 ± 1,3[4]	4,8 ± 0,9[4*]	3,7 ± 0,5[2, 3*]
Креатинин, мкмоль/л	80,6 ± 15,1[3*]	74,1 ± 17,6[3*]	132,3 ± 77,5[1*, 2*, 4*]	70,4 ± 7,8[3*]
Клубочковая фильтрация, мл/мин	93,8 ± 33,5[3*]	96,6 ± 37,9[3*]	51,8 ± 25,9[1*, 2*, 4*]	108,4 ± 22,8[3*]

Примечание: ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности. Верхний индекс – достоверность различий между группами ($p < 0,05$), индекс со звездочкой – достоверность различий при $p < 0,001$.

Таким образом, уже на ранних стадиях СД 2-го типа выявляются метаболические и гемостатические изменения, являющиеся факторами риска развития сосудистых поражений. На стадии микрососудистых поражений имеется достоверное повышение концентрации α_2-глобулинов и ФБ. У пациентов с микро- и макроангиопатиями к описанным выше изменениям присоединяется снижение уровня α_1-глобулиновой фракции. В литературе есть сведения о диспротеинемии в области глобулиновых фракций, возникновение которой связывают с появлением атипических белков вследствие гликозилирования белковых соединений либо с присутствием β-липопротеина, обладающего аномальной подвижностью в области α_2-глобулинового спектра [4]. Снижение концентрации α_1-глобулинов – следствие количественного уменьшения одного из доминантных фрагментов этой фракции – α-липопротеина, концентрация которого при СД 2-го типа снижена. Обнаруженные в нашем исследовании обратные связи между α_1-глобулинами и скоростью агрегации соответствуют данным литературы об угнетающем действии ЛПВП на ААТ [9].

Повышение концентрации ФБ отмечается в большинстве исследований, посвященных изучению состояния гемостаза у пациентов с СД 2-го типа, и рассматривается как независимый прогностический фактор поражения сосудов [10, 11]. При СД гликозилирование ФБ приводит к формированию сгустков, устойчивых к действию плазмина [12]. Поэтому отмечаемое многими авторами угнетение фибринолиза при СД 2-го типа может быть связано не только со снижением фибринолитического потенциала [13], но и с изменением свойств ФБ. Кроме того, повышенная концентрация ФБ не только препятствует его связи с тромбоцитарной мембраной, но и приводит к стабилизационным реакциям с развитием рефрактерности к собственному дезагрегационному действию [14]. Указанные сведения позволяют объяснить обнаруженное нами значительное угнетение процесса дезагрегации и появление обратной связи между параметрами агрегации тромбоцитов и концентрацией ФБ. Выявленное у пациентов 3-й группы не только повышение ААТ, но и нарушение дезагрегации, свидетельствуют о возрастании тромбогенного потенциала. В условиях неполноценного фибринолиза длительный контакт сосудистой стенки с микротромбами и митогенами способствует развитию и прогрессированию макрососудистых поражений.

Таким образом, результаты исследования отражают наличие факторов риска сосудистых поражений на разных стадиях СД 2-го типа. Гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, усиление ААТ и укорочение АЧТВ имелись у всех пациентов, в том числе в дебюте заболевания, в отсутствие ангиопатий. Наличие диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии и непролиферативной ретинопатии характеризуется достоверным повышением концентрации α_2-глобулинов и ФБ. Стадия болезни с микро- и макрососудистыми проявлениями наряду с изменениями, описанными выше, сопровождается диспротеинемией большей выраженности и нарушением дезагрегации тромбоцитов.

Выводы

1. СД 2-го типа, независимо от наличия и выраженности ангиопатий, характеризуется гипертриглицеридемией, гиперхолестеринемией, увеличением агрегационной активности тромбоцитов и укорочением активированного частичного тромбопластинового времени.

2. Параметры агрегации (скорость, степень и площадь под агрегационной кривой) у пациентов без ангиопатий не имеют достоверной связи с концентрацией глюкозы, общего белка и его фракций, ФБ, липидами крови.

3. Наличие микро- и макрососудистых поражений при СД 2-го типа сопровождается дополнительным увеличением концентрации ФБ, α_2-глобулинов и снижением уровня α_1-глобулинов. На этой стадии болезни выявляется отрицательная связь между параметрами агрегации тромбоцитов и ФБ, скоростью агрегации и концентрацией α_1-глобулинов.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.
Впервые опубликована в журнале «Проблемы эндокринологии», 2010, № 2, с. 15-19.