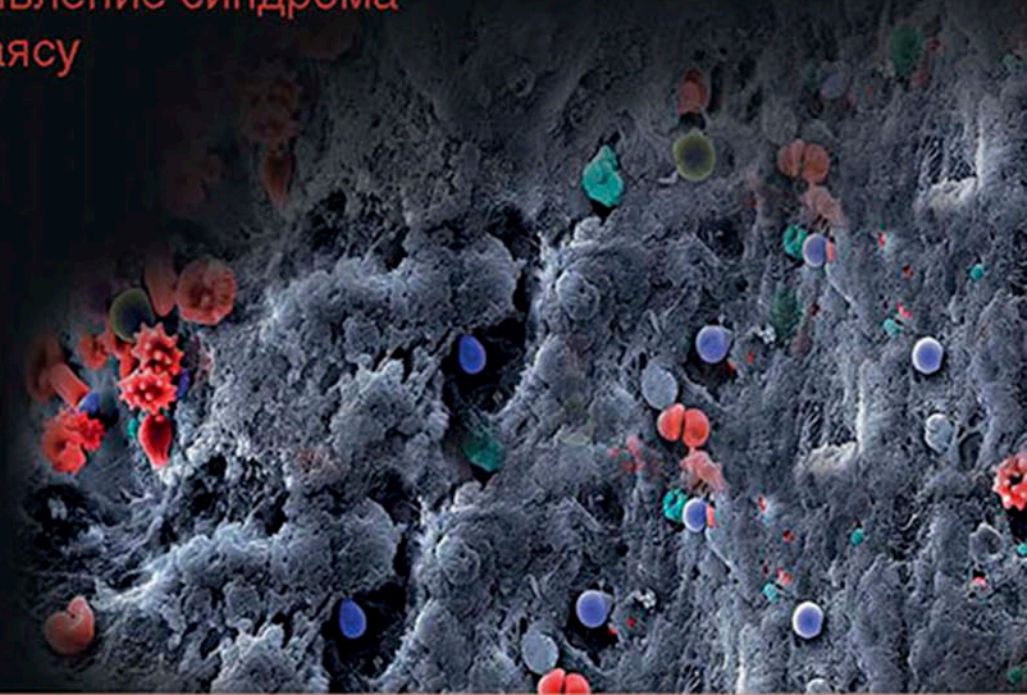


№ 2 (69)
2015

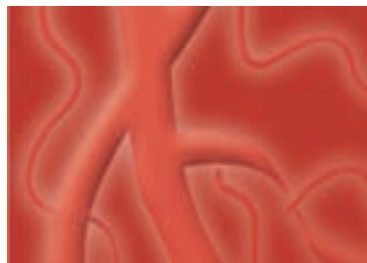
Практична ангіологія[®]

- ➔ Обзор рекомендаций АНА/АСС по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (2014)
- ➔ Сравнение эффективности и безопасности комбинаций лозартан/гидрохлоротиазид и валсартан/гидрохлоротиазид у пациентов с артериальной гипертензией: исследование SALT-VAT
- ➔ Инсульт как первое клиническое проявление синдрома Такаясу



У НОМЕРІ:

- ➔ Тромбоемболия легочной артерии
Обзор рекомендаций Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению (2014)



ЗМІСТ

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Тромбоэмболия легочной артерии
Обзор рекомендаций Европейского общества
кардиологов по диагностике и лечению (2014) 5
Н.Т. Ватутин, Е.В. Склянная, Е.В. Ещенко, А.Э. Дегтярева,
А.В. Кравченко, Е.В. Картамышева, В.А. Карапыш, И.А. Перуева

Обзор рекомендаций АНА/АСС по ведению пациентов
с острым коронарным синдромом
без подъема сегмента ST (2014) 21
Н.Т. Ватутин, А.С. Смирнова, Ю.П. Гриценко, А.Э. Дегтярева,
В.С. Колесников, О.И. Лагуненкова, Е.В. Дзюба, Е.В. Ещенко

ЛЕКЦІЯ

Гендерные особенности диагностики,
течения и лечения ишемической болезни сердца 55
В.В. Бугаенко, И.П. Голикова, М.Ю. Шеремет

ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

Сравнение эффективности и безопасности
комбинаций лозартан/гидрохлоротиазид
и валсартан/гидрохлоротиазид у пациентов
с артериальной гипертензией: исследование SALT-VAT 48
Yuhei Shiga, Shin-ichiro Miura, Joji Morii, Takashi Kuwano,
Ryoko Mitsutake, Yoshinari Uehara, Asao Inoue, Keiji Saku

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Инсульт как первое клиническое
проявление синдрома Такаюсу 31
Vanessa Caldeira Pereira, Carlos Clayton Macedo de Freitas,
Gustavo José Luvizutto, Marcone Lima Sobreira,
Daniel Escobar Bueno Peixoto, Inaldo do Nascimento Magalhães,
Rodrigo Bazan, Gabriel Pereira Braga

ПРАКТИКУМ

Особенности консервативной терапии
трофических язв смешанной этиологии 33

Зберігати та покращувати життя людей –
головне призначення корпорації «Юрія-Фарм» 40

Современные подходы к антикоагулянтной терапии
во время катетерного лечения неклапанной
фибрилляции предсердий 43
Е.А. Беликов, К.В. Давтян, О.Н. Ткачева

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

Анонс 20, 38
Дайджест 30, 47

Медицинські журнали для лікаря-практика

Рациональная
фармакотерапия
96488
<http://rphl.com.ua>



Нейро News:
психоневрология
и нейропсихиатрия
96489
<http://neuro.health-ua.com>



Практична
ангіологія
94976
<http://engio.health-ua.com>



Клінічна
імунологія.
Алергологія.
Інфектологія
94977
<http://kiai.com.ua>

Острые
и неотложные
состояния
в практике врача
95403
<http://emergency.health-ua.com>



Дитячий лікар
37812
<http://d-l.com.ua>

Медицинские
аспекты
здоровья женщины
95404
<http://mzg.com.ua>



Медицинские
аспекты
здоровья мужчины
89519
www.mazm.com.ua

Адреса:
03035, м. Київ,
вул. Механізаторів 2
тел.: (044) 364-40-22

Засновник

Ігор Іванченко

Керівник проекту

Тетяна Артюніна

Видавець

**ТОВ «Медичні аспекти
здоров'я людини»**

Генеральний директор

Анастасія Чаплиженко

Шеф-редактор

Марія Ареф'єва

Відповідальний секретар

Алла Яворська

Медичні редактори

Марина Малей

Вікторія Лисиця

Літературні редактори

Алла Яворська

Ірина Волощук

Дизайн/верстка

Олег Чернявський

Директор з маркетингу і реклами

Владислав Калиниченко

Kalinichenko@id-zu.com

Відділ передплати та розповсюдження

(044) 364-40-29

Алла Калугіна

parubec@id-zu.com

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 15892-4364 ПР

від 16.10.2009 р.

Підписано до друку 24.06.2015 р.

Друкарня — ТОВ «Видавничий дім

«Аванпост-Прим».

03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3

Передплатний індекс — 94976

Наклад 10 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали,
не поділяючи точки зору авторів.

За достовірність фактів, цитат, імен,
географічних назв та інших відомостей несуть
відповідальність автори.

Матеріали з позначкою «Р» друкуються
на правах реклами. Позначка «Р»
використовується для публікацій рекламного
характеру, що містять інформацію про медичні
лабораторії, послуги медичних клінік, медичну
апаратуру, та інші, в т.ч. лікарські, засоби, які
внесені в перелік заборонених до рекламування.
Матеріали з позначкою «І» містять інформацію
про лікарські засоби та призначені для
медичних і фармацевтичних працівників.
Правовий режим інформації, що подана
у даному виданні або надана для поширення
на спеціалізованих заходах з медичної
тематики, в першу чергу визначається Законом
України від 04.04.1996 р. № 123/96ВР
«Про лікарські засоби». Відповідальність
за зміст рекламних та інформаційних матеріалів
несуть особи, які подали вказані матеріали
для розміщення у журналі.

Передрук матеріалів допускається лише
з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Адреса редакції:

03035, м. Київ,

вул. Механізаторів, 2

тел.: (044) 364-40-22

www.angio.health-ua.com

Редакційна колегія

Біловол Олександр Миколайович

Член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1
і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету

Денисюк Віталій Іванович

Д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3

Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Дзяк Георгій Вікторович

Академік НАМН України, д.мед.н., професор, ректор

Дніпропетровської національної медичної академії

Долженко Марина Миколаївна

Д.мед.н., професор кафедри кардіології та функціональної діагностики

Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Зербіно Дмитро Діонісійович

Д.мед.н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України,

заслужений діяч науки України, лауреат Державної премії України

Князькова Ірина Іванівна

д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини №1 та клінічної фармакології

Харківського національного медичного університету

Кобалава Жанна Давидівна

Д.мед.н., професор кафедри внутрішніх хвороб і клінічної фармакології

Російського університету дружби народів

Кулик Любомир Володимирович

К.мед.н., керівник Львівського центру серцевої хірургії

Маньковський Борис Микитович

Член-кореспондент НАН і НАМН України, д.мед.н., професор, завідувач кафедри діабетології

Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Мироненко Тетяна Василівна

Д.мед.н., професор, завідувач кафедри нервових хвороб з нейрохірургією

Луганського державного медичного університету

Мітченко Олена Іванівна

Д.мед.н., професор, керівник відділу дисліпідемій

Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»

Міщенко Тамара Сергіївна

Д.мед.н., професор, керівник відділу судинної патології головного мозку

Інституту неврології, психіатрії і наркології НАМН України, головний невролог МОЗ України

Московко Сергій Петрович

Д.мед.н., завідувач кафедри нервових хвороб

Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Нікульников Павло Іванович

Д.мед.н., завідувач відділу хірургії судин Інституту хірургії та трансплантології НАМН України

Паньків Володимир Іванович

Д.мед.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань

Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації

ендокринних органів і тканин МОЗ України

Пархоменко Олександр Миколайович

Д.мед.н., професор, завідувач відділу реанімації та інтенсивної терапії

Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»

Сіренко Юрій Миколайович

Д.мед.н., професор, керівник відділу артеріальної гіпертензії

Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»

Тронько Микола Дмитрович

Член-кореспондент НАН і НАМН України, д.мед.н., професор, директор

Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка

Фонякін Андрій Вікторович

Д.мед.н., керівник лабораторії кардіоневрології Науково-дослідного інституту неврології РАМН

Яворська Валентина Олексіївна

Д.мед.н., професор кафедри невропатології та нейрохірургії

Харківської медичної академії післядипломної освіти

Н.Т. Ватутин^{1,2}, Е.В. Склянная¹, Е.В. Ещенко¹, А.Э. Дегтярева¹,
А.В. Кравченко¹, Е.В. Картамышева¹, В.А. Карапыш¹, И.А. Перуева¹

¹Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького, г. Донецк;

²ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака, г. Донецк

Тромбоэмболия легочной артерии

Обзор рекомендаций Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению (2014)

Окончание. Начало в № 1 (68) 2015 г.

Лечение острой фазы ТЭЛА

Стабилизация гемодинамики и дыхания

Острая недостаточность ПЖ, приводящая к снижению системного кровотока, является лидирующей причиной смерти пациентов с высоким риском ТЭЛА. Поэтому таким пациентам поддерживающая терапия жизненно необходима. Экспериментальные исследования указывают, что агрессивное увеличение объема циркулирующей крови не имеет никаких преимуществ и даже может ухудшать функцию ПЖ, вызывая чрезмерное механическое растяжение миокарда. С другой стороны, умеренный (500 мл) объем инфузионной терапии может повысить сердечный индекс у больных ТЭЛА с низким сердечным индексом и нормальным АД.

Параллельно с подготовкой или проведением фармакологической, хирургической или интервенционной реперфузионной терапии полезно применение вазопрессоров. Так, норадреналин улучшает функцию ПЖ (путем прямого положительного инотропного воздействия) и его коронарную перфузию (посредством стимуляции α -рецепторов периферических сосудов и повышения системного АД). Его применение, по всей видимости, должно быть ограничено у пациентов с гипотензией.

Основанное на результатах, полученных у небольших групп больных, использование добутамина и/или допамина можно рассматривать у пациентов с ТЭЛА, низким сердечным индексом и нормальным АД. Однако повышение сердечного индекса до уровня выше физиологических норм может усугублять вентиляционно-перфузионное несоответствие вследствие дальнейшего

перераспределения кровотока из обтурированных (частично) в неокклюзированные сосуды. Адреналин комбинирует в себе полезные свойства норадреналина и добутамина, без системных вазодилатирующих эффектов последнего. Следовательно, он может проявить благоприятное действие у пациентов с ТЭЛА и шоком.

Вазодилататоры снижают легочное АД и ЛСС, но главной проблемой является отсутствие специфичности действия этих препаратов в отношении легочного сосудистого русла при системном (внутривенном) назначении. Согласно данным из небольших клинических исследований, ингаляции оксида азота могут улучшить гемодинамический статус и газообмен у больных ТЭЛА. По предварительным данным левосимендан способствует восстановлению гемодинамического взаимодействия ПЖ и легких при острой ТЭЛА вследствие сочетания вазодилатации в легких и повышения сократимости ПЖ.

У пациентов, страдающих ТЭЛА, часто встречается гипоксемия и гипокания, но в большинстве случаев их выраженность — средней тяжести. Открытое овальное окно может усугублять гипоксемию благодаря сбросу крови, когда давление в правом предсердии превышает таковое в левом предсердии. Гипоксемия может быть обратима при назначении кислорода. При необходимости механической вентиляции требуется соблюдение осторожности с целью ограничения ее неблагоприятных гемодинамических эффектов. Положительное внутригрудное давление, вызванное механической вентиляцией легких, может снизить венозный отток и усугубить недостаточность ПЖ у пациентов с массивной ТЭЛА. Поэтому положительное давление в конце выдоха

должно применяться с осторожностью. Для сохранения конечного давления плато вдоха на уровне < 30 см H_2O следует использовать малый дыхательный объем (приблизительно 6 мл/кг тощакковой массы тела).

Экспериментальные данные свидетельствуют, что экстракорпоральная стабилизация гемодинамики и дыхания является эффективным методом при массивной ТЭЛА.

Антикоагулянтная терапия

У больных с острой ТЭЛА антикоагулянтная терапия рекомендуется с целью предотвращения как ранней смерти, так и рецидива симптомной или фатальной ВТЭ. Эта терапия должна продолжаться, по меньшей мере, 3 мес. В течение этого периода лечение острой фазы состоит из назначения парентеральных антикоагулянтов (нефракционированный гепарин [НФГ], низкомолекулярный гепарин [НМГ] или фондапаринукс) первые 5–10 дней. Лечение парентеральным гепарином должно сочетаться с началом применения антагонистов витамина К или назначением одного из современных пероральных антикоагулянтов: дабигатрана или эдоксабана. Если вместо этих препаратов используется ривароксабан или апиксабан, пероральный прием одного из них необходимо начать непосредственно или спустя 1–2 дня после назначения НФГ, НМГ или фондапаринукса. В последнем случае лечение острой фазы состоит из повышения дозы перорального антикоагулянта за первые 3 нед (для ривароксабана) и за первые 7 дней (для апиксабана).

В некоторых случаях продление антикоагулянтной терапии после первых 3 мес или даже неопределенно долго может быть необходимым для вторичной профилактики.

Парентеральная антикоагулянтная терапия

У больных с высокой или средней клинической вероятностью ТЭЛА парентеральная антикоагуляция должна быть начата во время ожидания результатов диагностических тестов. Быстрой антикоагуляции можно достичь при помощи парентеральных антикоагулянтов, таких как внутривенный НФГ, подкожный НМГ или подкожный фондапаринукс. НМГ и фондапаринукс более предпочтительны, чем НФГ, для первоначальной антикоагулянтной терапии при ТЭЛА, так как обладают меньшим риском стимулирования кровотечений и гепарин-индуцированной тромбоцитопении. С другой стороны, НФГ рекомендуется тем пациентам, у которых начата первичная реперфузия, а также для тех, у кого имеется тяжелое повреждение почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) или тяжелое ожирение. Эти рекомендации основываются на коротком периоде полужизни НФГ, непринужденном контроле его антикоагулянтных свойств и быстром обезвреживании протамином. Доза НФГ корректируется в зависимости от активированного частичного тромбопластинового времени.

НМГ, одобренные для лечения острой ТЭЛА, перечислены в таблице 8. Назначение НМГ не нуждается в рутинном мониторинге, но периодическое измерение уровня активности антифактора Ха (anti-Ха) необходи-

мо проводить во время беременности. Пиковое значение активности антифактора Ха должно быть измерено через 4 ч после последней инъекции и перед следующей дозой НМГ; целевой диапазон должен быть в пределах 0,6–1,0 МЕ/мл при введении препарата 2 раза в сутки или 1,0–2,0 МЕ/мл при введении 1 раз в сутки.

Фондапаринукс как селективный ингибитор фактора Ха назначается 1 раз в сутки в виде подкожной инъекции в скорректированной по массе дозе и не требует мониторинга (табл. 8). У больных с острой ТЭЛА и отсутствием показаний для тромболитической терапии применение фондапаринукса ассоциировалось с повторной ВТЭ и тяжелыми кровотечениями, подобными тем, которые возникли в результате лечения внутривенным НФГ. Ни о каких случаях гепарин-индуцированной тромбоцитопении, вызванной фондапаринуксом, сообщений не было.

Фондапаринукс противопоказан в случае тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин), при которой препарат может накапливаться и повышать риск геморрагий. Накопление препарата также может происходить и у больных с умеренной почечной недостаточностью (клиренс 30–50 мл/мин), поэтому его доза у таких пациентов должна быть снижена на 50%.

Антагонисты витамина К

Прием пероральных антикоагулянтов должен быть начат как можно скорее, предпочтительнее в один день с приемом парентерального антикоагулянта. Антагонисты витамина К остаются золотым стандартом лечения среди пероральных антикоагулянтов на протяжении более 50 лет. Варфарин, аценокумарол, фенпрокумон, фениндион, флуиндион являются основными антикоагулянтами, рекомендованными для лечения ТЭЛА. Комбинированная антикоагуляция с применением антагониста витамина К, НФГ, НМГ или фондапаринукса должна проводиться не менее 5 дней до получения «целевого» значения международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0 в течение 2 дней подряд.

Применение варфарина можно начать с дозы 10 мг у более молодых (в возрасте до 60 лет) относительно здоровых амбулаторных пациентов и с дозы 5 мг — у пациентов старшего возраста и у госпитализированных лиц. Суточная доза может корректироваться в зависимости от значений МНО в последующие 5–7 дней, стремясь к уровню МНО 2,0–3,0. Быстрое проведение фармакогенетического тестирования может облегчить точность подбора дозы варфарина. В частности, изменения в двух генах могут определять более одной трети различных дозировок варфарина. Один ген определяет активность цитохрома CYP2C9, печеночного изофермента, который метаболизирует S-энантиомер варфарина в его неактивную форму, в то время как другой — определяет активность витамин-К-эпоксид-редуктазы, фермента, переводящего витамин К в активную форму. Фармакогенетические алгоритмы включают в себя генотип и клиническую информацию и рекомендуют дозу варфарина согласно комбинированным данным.

Таблица 8. Низкомолекулярные гепарины и фондапаринукс, рекомендованные для лечения ТЭЛА

	Доза	Интервал
Эноксапарин	1,0 мг/кг или 1,5 мг/кг ¹	Каждые 12 ч Только 1 раз в сутки
Тинзапарин	175 МЕ/кг	Только 1 раз в сутки
Дальтепарин	100 МЕ/кг ² или 200 МЕ/кг ²	Каждые 12 ч Только 1 раз в сутки
Надропарин ³	86 МЕ/кг или 171 МЕ/кг	Каждые 12 ч Только 1 раз в сутки
Фондапаринукс	5 мг (масса тела < 50 кг) 7,5 мг (масса тела 50-100 кг) 10 мг (масса тела > 100 кг)	Только 1 раз в сутки

Примечания: во всех случаях назначаются подкожно; МЕ – международные единицы;

¹ – инъекция эноксапарина один раз в сутки в дозе 1,5 мг/кг рекомендована для стационарного лечения ТЭЛА в США и в некоторых (но не во всех) европейских странах;

² – дальтепарин рекомендован у больных раком в первоначальной дозе 200 ЕД/кг (максимум 18 000 МЕ/кг) подкожно 1 раз в сутки в течение 1 мес, в последующем – 150 МЕ/кг 1 раз в сутки в течение 5 мес. После этого времени антикоагуляция антагонистами витамина К или НМГ должна быть продолжена неопределенно долго или до тех пор, пока рак не будет излечен;

³ – надропарин рекомендован для лечения ТЭЛА в некоторых, но не во всех, европейских странах.

Вместе с тем по результатам недавних исследований фармакогенетическое тестирование, использующее преимущественно клинические параметры, не улучшает качество антикоагуляции. Предполагается также, что доза, подобранная согласно клиническим данным пациента, возможно, превосходит фиксированные схемы дозировок. Все это указывает на необходимость улучшения организации контроля антикоагуляции путем оптимизации процедур измерения МНО и предоставления соответствующих рекомендаций пациенту.

Новые пероральные антикоагулянты

Результаты исследований новых (витамин-К-независимых) пероральных антикоагулянтов в лечении ВТЭ указывают на то, что эти препараты являются не менее эффективными и, возможно, более безопасными (особенно в отношении тяжелого кровотечения), чем стандартная схема гепарин/антагонисты витамина К.

В настоящее время новые витамин-К-независимые пероральные антикоагулянты рассматриваются как альтернатива стандартному лечению. Во время публикации данных рекомендаций ривароксабан, дабигатран и апиксабан были одобрены для лечения ВТЭ в Европейском Союзе, а еще один – эдоксабан – сейчас находится на этапе регуляторного рассмотрения. Хотя опыт использования витамин-К-независимых пероральных антикоагулянтов все еще ограничен, он продолжает активно накапливаться, а практические рекомендации по назначению данной группы препаратов в разных клинических ситуациях, а также лечения их геморрагических осложнений недавно были опубликованы Европейской ассоциацией ритма сердца.

Тромболитическая терапия

Тромболизис при острой ТЭЛА восстанавливает легочную перфузию быстрее, чем антикоагуляция одним НФГ. Раннее устранение обструкции легочных сосудов приводит к быстрому снижению легочного АД и сопротивлению с сопутствующим улучшением функции ПЖ. Тем не менее гемодинамические преимущества тромболизиса

ограничиваются первыми несколькими днями – у выживших пациентов различия уже не очевидны через одну неделю после лечения.

Ретеплаза и десмотеплаза были испытаны в сравнении с рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (тРА) при острой ТЭЛА со сходными результатами в отношении гемодинамических показателей; тенектеплаза была исследована в сравнении с плацебо у пациентов со средним риском ТЭЛА. В настоящее время ни один из этих препаратов еще не одобрен для лечения ТЭЛА.

Инфузия НФГ должна быть остановлена во время назначения стрептокиназы или урокиназы, но она может быть продолжена во время инфузии тРА. У больных, получающих НМГ или фондапаринукс, в то время, когда начат тромболизис, инфузия НФГ должна быть задержана до тех пор, пока не истечет 12 ч после последней инъекции НМГ (назначаемогося 2 раза в сутки) или до истечения 24 ч после последней инъекции НМГ или фондапаринукса (принимаемогося 1 раз в сутки). Учитывая риски кровотечений, связанных с тромболизисом, и возможную необходимость немедленного прекращения или изменения антикоагулянтного эффекта гепарина, считается обоснованным продолжать антикоагуляцию НФГ спустя несколько часов после окончания тромболизиса перед назначением НМГ или фондапаринукса.

В целом, 90% пациентов имеют благоприятный ответ на тромболитическую терапию по данным клинической и эхокардиографической динамики на протяжении первых 36 ч. Самая большая польза наблюдается тогда, когда лечение начинается в течение 48 ч после появления первых симптомов ТЭЛА, но тромболизис может помочь и пациентам, у которых симптомы сохраняются в течение 6-14 дней.

Обзор рандомизированных исследований, проведенных до 2004 г., показал, что тромболизис может быть связан со снижением смертности или рецидивов ТЭЛА у пациентов с высоким риском, которые имели гемодинамическую нестабильность. В недавнем эпидемиологическом

докладе отмечено, что внутрибольничная смертность вследствие ТЭЛА была ниже у нестабильных пациентов, получавших тромболитическую терапию, по сравнению с теми, кто ее не получал. Большинство противопоказаний к тромболитису должны считаться относительными у больных с ТЭЛА высокого риска, представляющей угрозу для жизни. Тем не менее клиническое преимущество тромболитиса остается спорным в течение многих лет.

Тромболитическая терапия сопряжена с риском кровотечений, в том числе и наиболее опасных — внутричерепных. По данным исследований с использованием различных тромболитических препаратов и схем частота внутричерепных кровоизлияний составляет от 1,9 до 2,2%. Пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний были напрямую связаны с более высоким риском кровотечений. Исследование PEITHO показало, что геморрагический инсульт после тромболитической терапии теноктеплазой у пациентов со средним риском острой ТЭЛА развивался в 2% случаев (по сравнению с 0,2% в группе плацебо). Риск развития больших внечерепных кровотечений также повышается в группе теноктеплазы в сравнении с группой плацебо (6,3 и 1,5% соответственно; $p < 0,001$).

Данные результаты подчеркивают необходимость увеличения безопасности тромболитической терапии у пациентов с повышенным риском внутричерепных и других жизнеугрожающих кровотечений. Методика использования сниженных доз rtPA оказалась безопасной среди пациентов с «умеренной» ТЭЛА по данным исследования, включившего 121 больного. При этом другое исследование со 118 участниками с «массивной легочной обструкцией» показало схожие результаты. Альтернативный подход может включать локальные, катетерные или УЗИ-опосредованные методики тромболитиса с использованием небольших доз тромболитического препарата.

У пациентов с подвижным тромбом в правых отделах сердца терапевтические преимущества тромболитиса остаются пока спорными. Хорошие результаты были получены в ряде работ, однако в других исследованиях было показано, что краткосрочная смертность оставалась высокой (20% и более), несмотря на тромболитис.

Хирургическая эмболектomia

Первая успешная хирургическая легочная эмболектomia была выполнена еще в 1924 г. — несколькими десятилетиями ранее введения медикаментозного лечения ТЭЛА. Мультидисциплинарные команды, использующие раннее и активное вовлечение кардиохирургов, недавно вновь сообщили о концепции хирургической эмболектomии для пациентов с высоким риском ТЭЛА, а также для отдельных пациентов со средним высоким риском, в частности если проведение тромболитиса противопоказано или не дало результатов. Хирургическая эмболектomia через незаращенное овальное окно также была успешна у пациентов с наличием тромбов в правых отделах сердца, прикрепленных к межпредсердной перегородке.

Легочная эмболектomia технически относительно проста. Не было установлено зависимости между клиникой, в которой проводилась операция, и ее исходом.

Все же такие пациенты должны быть доставлены в специализированные кардиоторакальные центры, если в них возможно проведение экстракорпорального кровообращения.

Переносные системы экстракорпоральной поддержки с чрескожным бедренным введением канюли (зонда) могут быть полезны в критической ситуации, обеспечивая циркуляцию и оксигенацию до постановки окончательного диагноза. После быстрой доставки в операционную, вводного наркоза и срединной стернотомии такой пациент должен быть переведен на нормотермическое экстракорпоральное кровообращение. Следует избегать передавливания аорты и кардиоплегической остановки сердца. После билатерального разреза обеих легочных артерий тромбы могут быть извлечены из них вплоть до сегментарного уровня под контролем зрения. Для восстановления функции ПЖ может потребоваться длительный период чередования искусственного кровообращения и его отключения.

При использовании быстрого мультидисциплинарного и индивидуализированного подхода к тромбоэктомии до наступления гемодинамического коллапса интраоперационная смертность не превышает 6%. Хотя проведение тромболитиса до операции и повышает риск кровотечений, оно не является абсолютным противопоказанием для хирургической эмболектomии.

Ряд работ показал, что в долгосрочной перспективе послеоперационная выживаемость, функциональный класс по критериям ВОЗ и качество жизни таких больных были весьма благоприятны.

Пациенты с эпизодом острой ТЭЛА, наложившейся на анамнез длительной одышки и легочной гипертензии, вероятно, страдают от ХТЛГ. Эти пациенты должны быть переведены в специализированный центр для проведения легочной эндартерэктомии.

Чрескожный катетерный тромболитис

Целью этого интервенционного лечения является удаление окклюзирующих тромбов из основных легочных артерий для разгрузки ПЖ, уменьшения выраженности симптомов и улучшения выживаемости больных. Для пациентов с абсолютными противопоказаниями к тромболитису интервенционная терапия включает:

- фрагментацию тромба при помощи гибкого или баллонного катетера;
- реолитическую (rheolytic) тромбэктомию с использованием гидродинамического катетера;
- аспирационную тромбэктомию;
- ротационную тромбэктомию.

С другой стороны, у пациентов без абсолютных противопоказаний к тромболитической терапии катетерный или фармакомеханический тромболитис также предпочтителен.

Венозные фильтры

Венозные фильтры, как правило, устанавливаются в инфраренальной части нижней полой вены (НПВ). Если тромб определяется в почечных венах либо венах надпочечников, локализация фильтра может меняться. Постановка венозного фильтра показана больным с острой ТЭЛА, которые имеют абсолютные

противопоказания к антикоагулянтной терапии, а также больным с объективно подтвержденной рецидивирующей ТЭЛА на фоне адекватной терапии антикоагулянтами. Обсервационные исследования свидетельствуют, что введение венозного фильтра может уменьшить ТЭЛА-ассоциированную смертность в острой фазе, но, вероятно, повышает риск рецидивов ВТЭ у таких пациентов.

Осложнения, связанные с перманентными фильтрами в НПВ, являются частыми, однако редко оказываются фатальными. В целом, ранние осложнения, включающие тромбоз в месте постановки, наблюдаются приблизительно у 10% пациентов. Установка фильтра в верхней полый вене сопряжена с риском развития тампонады сердца. Поздние осложнения более часты и включают рецидивирующий ТГВ примерно у 20% пациентов и развитие посттромботического синдрома до 40%. Оклюзия НПВ наблюдается приблизительно у 22% пациентов в течение 5 лет и у 33% — в течение 9 лет, независимо от использования и продолжительности антикоагулянтной терапии.

Непостоянные кава-фильтры делятся на временные и извлекаемые. Временные фильтры должны быть удалены в течение нескольких дней, в то время как извлекаемые устанавливаются на более длительный период. Удаление непостоянных фильтров обычно проводят после того, когда становится возможным безопасное использование антикоагулянтов. Несмотря на это, зачастую их оставляют в течение более длительного времени, при этом различные поздние осложнения развиваются примерно у 10% больных. Эти осложнения включают миграцию, отклонение или деформацию фильтра, пенетрацию стенки полый вены его частями, разрушение фильтра, эмболизацию его фрагментами и тромбоз устройства.

Пока нет обоснованных данных в пользу рутинного применения венозных фильтров у пациентов с флотирующими тромбами в проксимальных венах. Также нет доказательств в пользу использования кава-фильтров у пациентов, ожидающих системный тромболизис, хирургическую эмболэктомию или легочную тромбэн-дартерэктомию.

Ранняя выписка и лечение на дому

При обсуждении ранней выписки и амбулаторного лечения больных с острой ТЭЛА важным вопросом является выбор тех пациентов, которые имеют низкий риск ранних неблагоприятных исходов. В целом, доля обследованных пациентов, которым можно рекомендовать лечение на дому, варьирует в пределах 13-51%.

Терапевтические стратегии

Алгоритм рекомендуемых терапевтических подходов при острой ТЭЛА показан на рисунке 5.

Легочная эмболия, сопровождающаяся шоком или гипотензией (ТЭЛА с высоким риском)

Пациенты с ТЭЛА, сопровождающейся шоком или гипотензией, имеют высокий риск смерти в стационаре, особенно в течение первых нескольких часов после госпитализации. Кроме гемодинамической и респираторной поддержки, данной категории пациентов следует

назначить внутривенное введение НФГ в качестве предпочтительного способа начальной антикоагулянтной терапии, так как НМГ или фондапаринукс не были испытаны в условиях гипотензии и шока.

Первичная реперфузия, особенно системный тромболизис, является методом выбора при лечении больных с ТЭЛА высокого риска. При наличии противопоказаний к тромболизису, а также тем пациентам, у кого тромболизис не привел к улучшению гемодинамического статуса, рекомендована хирургическая эмболэктомию в случае, если в клинике имеются хирургический опыт и ресурсы. В качестве альтернативы хирургическому методу должна быть рассмотрена чрескожная катетеризация, если клиника имеет опыт применения этого метода и соответствующие ресурсы. В этих случаях решение о выборе метода лечения должно приниматься междисциплинарным коллективом с участием торакального хирурга или интервенционного кардиолога при необходимости.

Легочная эмболия без шока или гипотензии (ТЭЛА среднего или низкого риска)

В большинстве случаев острой ТЭЛА без гемодинамических нарушений введение НМГ или фондапаринукса подкожно в пересчете на массу тела, не требующее контроля, является методом выбора, если нет тяжелой патологии почек.

Пациенты, не имеющие шока или гипотензии, требуют дальнейшей стратификации риска после того, как диагноз ТЭЛА был подтвержден. Оценка риска у этих больных должна начинаться с утвержденных клинических шкал, предпочтительно PESI или sPESI.

У пациентов с низким риском, I или II класса по PESI, имеющих 0 по sPESI, может быть рассмотрена возможность ранней выписки и амбулаторного лечения, в зависимости от комплаенса пациента, социального фона. Всем остальным больным должна проводиться оценка функции ПЖ при помощи ЭхоКГ (или КТ-ангиографии) и уровня тропонина.

Полнодозовый системный тромболизис в качестве первичной реперфузионной терапии может предотвратить потенциальные жизнеугрожающие нарушения гемодинамики или коллапс у больных, но данные преимущества соотносятся с высоким риском геморрагического инсульта или серьезных внечерепных кровотечений. Таким образом, рутинное использование системного тромболизиса не рекомендовано в качестве первичной терапии пациентов со средним и высоким риском острой ТЭЛА, но его следует рассматривать, если появляются клинические признаки нарушения гемодинамики. Хирургическая эмболэктомию или чрескожная катетеризация могут также рассматриваться в качестве альтернативных, «спасательных» процедур для пациентов с ТЭЛА среднего и высокого риска при развитии нарушений гемодинамики и высоким ожидаемым риске кровотечений при системном тромболизисе.

Нормотензивных пациентов класса III по PESI или выше, или sPESI, по меньшей мере, 1, у которых параметры ЭхоКГ (или КТ-ангиографии) и/или уровень тропонина в пределах нормы, относят к группе среднего

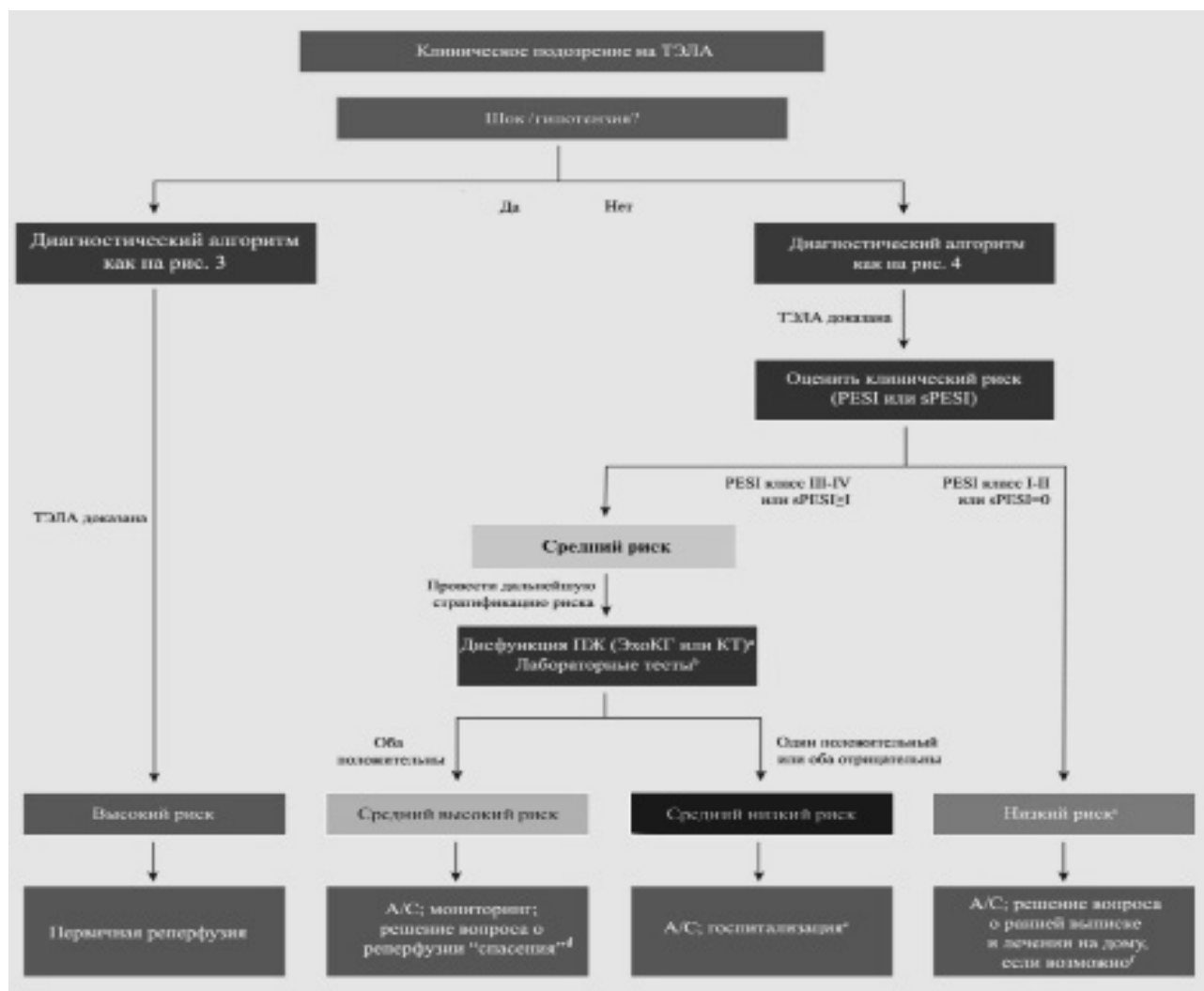


Рис. 5. Алгоритм действий при острой ТЭЛА с учетом категорий риска (см. табл. 6 для определения категории риска)

Примечания: А/С – антикоагулянтная терапия, КТ – компьютерная томография – ангиография легких, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, PESI – шкала оценки тяжести ТЭЛА, ПЖ – правый желудочек;

^a – если во время диагностического обследования уже обнаружена дисфункция ПЖ по данным ЭхоКГ или увеличение ПЖ (индекс ПЖ/ЛЖ $\geq 0,9$) по данным КТ, необходимо определить уровень сердечных тропонинов, за исключением случаев, когда первичная реперфузия не является методом терапевтического выбора (например, из-за тяжелой сопутствующей патологии или ограниченной предполагаемой продолжительности жизни больного);

^b – маркеры повреждения миокарда (например, повышение уровня тропонина I или T в плазме крови) или правожелудочковая сердечная недостаточность (повышение уровня NT-proBNP в плазме крови). Если лабораторные анализы биомаркеров сердца уже были выполнены во время начального диагностического обследования и были положительными, следует провести ЭхоКГ для оценки функции ПЖ или КТ для определения его размеров;

^c – пациенты с классом I или II по PESI или с 0 по sPESI и признаками дисфункции ПЖ также классифицируются как имеющие средний низкий риск. Это может относиться к ситуациям, в которых результаты визуализации или биомаркеров известны до того, как определено количество баллов по данным шкалам. Эти пациенты обычно не являются кандидатами для лечения на дому;

^d – тромболизис, если (и как только) появляются клинические признаки нарушения гемодинамики; хирургическая легочная эмболектomia или чрескожное катетерное вмешательство могут рассматриваться как альтернативные варианты, особенно при высоком риске кровотечений;

^e – мониторинг должен проводиться, если диагноз ТЭЛА подтвержден и уровень тропонина повышен, даже если нет признаков дисфункции ПЖ на ЭхоКГ или КТ;

^f – достоверность упрощенной версии PESI не была подтверждена в клинических испытаниях при лечении на дому; критерии включения, отличные от PESI, использовались в двух нераандомизированных исследованиях.

и низкого риска. Антикоагулянтная терапия им рекомендована. На данный момент не получено данных и в пользу первичной реперфузионной терапии. Также нет каких-либо доказательств положительного влияния постельного режима на клинические исходы у пациентов данной группы.

Спорные вопросы

Тактика клинического прогнозирования и выбора терапевтической стратегии в отношении пациентов со средним риском требует дальнейшего изучения. Необходимо определить, (I) является ли системный тромболизис с использованием низких доз действительно безопасными и эффективным и (II) разовьется ли метод катетерного тромболизиса настолько, чтобы

быть распространенным и доступным в качестве альтернативного варианта лечения. Результаты завершившегося большого этапа испытаний новых пероральных антикоагулянтов убедительно доказывают, что последние достижения позволяют расширить область применения антикоагулянтной терапии также для лечения ВТЭ. Тем не менее накопление клинического опыта применения данных препаратов в реальной жизни должно проводиться с разумной осторожностью. Наконец, в ходе дальнейших исследований необходимо будет сформировать критерии, которые могли бы способствовать ранней выписке и лечению на дому пациентов с низким риском острой ТЭЛА.

Рекомендации по лечению острой фазы ТЭЛА суммированы в таблицах 9–11.

Таблица 9. Рекомендации по лечению острой фазы ТЭЛА высокого риска

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
ТЭЛА с шоком и гипотензией (высокий риск)		
Введение НФГ должно быть начато без промедлений у пациентов с высоким риском ТЭЛА	I	C
Рекомендован тромболизис	I	B
Хирургическая легочная эмболектomia рекомендована пациентам, имеющим противопоказания к тромболизису либо в случае, если тромболизис не был успешным	I	C
Чрескожное катетерное вмешательство может быть рассмотрено как альтернатива хирургической легочной эмболектмии у пациентов с противопоказаниями к полноразмерному системному тромболизису либо в случае, если тромболизис не был успешным	IIa	C

Примечания: НФГ – нефракционированный гепарин, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Длительность антикоагулянтной терапии

Целью антикоагулянтной терапии у пациентов с ТЭЛА является предотвращение рецидивов ВТЭ. В большинстве случаев используются антагонисты витамина К, в то время как применение НМГ предпочтительнее у пациентов с ВТЭ и раком. На сегодняшний день уже изучена эффективность трех новых пероральных антикоагулянтов для длительной терапии при ВТЭ.

В клинических испытаниях изучали различную длительность антикоагулянтной терапии при ВТЭ. Основные результаты этих исследований сводятся к следующему:

- пациенты с ТЭЛА должны получать антикоагулянтную терапию как минимум 3 мес;
- ожидаемый риск рецидива одинаков как после 3-месячной, так и после 6- или 12-месячной терапии антикоагулянтами;
- терапия неопределенной длительности снижает риск рецидива ВТЭ примерно на 90%, но это преимущество частично нивелируется повышением годового риска массивного кровотечения на 1% или более.

В целом, антагонисты витамина К обладают высокой эффективностью в предотвращении рецидивов ВТЭ во время лечения, но они не устраняют риск рецидивов после прекращения терапии. Таким образом, антикоагулянты следует отменять тогда, когда предполагаемый риск ятрогенного кровотечения перевешивает риск рецидива ВТЭ.

Активная раковая опухоль является основным фактором риска рецидива ВТЭ, причем частота рецидивов

составляет примерно 20% после первого случая. Из этого следует, что пациенты с раком являются кандидатами на длительную терапию после первого эпизода ТЭЛА. Пациентам с ВТЭ и раком рекомендуется терапия НМГ продолжительностью как минимум 3-6 мес. Вопрос насчет оптимальной терапии после первых 6 мес остается открытым, однако следует рекомендовать непрерывный прием НМГ или антагонисты витамина К до тех пор, пока заболевание остается в активной фазе.

Для пациентов со спровоцированной ТЭЛА наиболее предпочтительной является терапия антагонистами витамина К в течение 3 мес. Более продолжительная терапия в целом не рекомендуется, при условии, что преходящий фактор риска более не существует.

Оценка риска рецидива у пациентов с неспровоцированной ТЭЛА является более сложной. Нижеперечисленные факторы риска могут помочь выявить пациентов с высоким долгосрочным относительным риском рецидива (1,5-2,0):

- один или более предшествовавших эпизодов ВТЭ;
- антифосфолипидный синдром;
- наследственная тромбофилия;
- резидуальный тромбоз проксимальных вен.

Дополнительным фактором риска рецидива ТЭЛА, как сообщается, является сохранение дисфункции ПЖ на момент выписки из стационара по данным ЭхоКГ. С другой стороны, предполагают, что отрицательный результат теста на D-димер спустя 1 мес после отмены антагонистов витамина К является протективным фактором в оценке возможного рецидива ВТЭ.

Среди носителей молекулярной тромбофилии у больных с волчаночным антикоагулянтом и подтвержденным дефицитом протеина С или протеина S, гомозиготы по фактору V Leiden или гомозиготы по протромбину G20210A (PTG20210A) также могут быть кандидатами для назначения антикоагулянтной терапии неопределенной длительности после первой неспровоцированной ВТЭ; хотя никаких доказательств клинической эффективности применения длительной антикоагулянтной терапии, к примеру, у носителей гетерозиготного фактора V Leiden или PTG20210A на данный момент нет.

Шкалы для оценки риска кровотечений у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию по поводу ВТЭ, должным образом пока не изучены. Анализ существующих на сегодняшний день доказательств показывает, что эти факторы риска включают:

- старческий возраст (в частности старше 75 лет);
- предшествующее желудочно-кишечное кровотечение (особенно если причина необратима либо не устранена);
- инсульт в анамнезе — гемморрагический либо ишемический;
- хронические заболевания почек или печени;
- сопутствующая антитромбоцитарная терапия (по возможности ее следует отменить);
- другие серьезные острые или хронические заболевания;
- недостаточный контроль антикоагулянтной терапии;

Таблица 10. Рекомендации по лечению острой фазы ТЭЛА среднего и низкого риска

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
ТЭЛА без шока и гипотензии (средний или низкий риск)		
Антикоагулянты: сочетание парентеральной терапии и АВК		
Начинать парентеральное введение антикоагулянтов необходимо без промедлений у пациентов с высокой или средней клинической вероятностью ТЭЛА, пока выполняются диагностические тесты	I	C
НМГ или фондапаринукс являются рекомендованной формой парентеральных антикоагулянтов в острой фазе для большинства больных	I	A
Параллельно с парентеральной антикоагулянтной терапией рекомендовано назначение АВК и достижение целевого уровня МНО 2,5 (2,0-3,0)	I	B
Антикоагулянты: новые пероральные антикоагулянты		
Как альтернатива комбинации парентеральных антикоагулянтов с АВК может применяться ривароксабан (15 мг 2 раза в сутки в течение 3 нед, далее – 20 мг 1 раз в сутки)	I	B
Как альтернатива комбинации парентеральных антикоагулянтов с АВК может применяться апиксабан (10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, далее – 5 мг 2 раза в сутки)	I	B
Как альтернатива приема АВК рекомендуется назначение дабигатрана (150 мг 2 раза в сутки или 110 мг 2 раза в сутки у пациентов старше 80 лет либо получающих верапамил) после лечения острой фазы парентеральными антикоагулянтами	I	B
Как альтернатива приема АВК рекомендуется назначение эдоксабана* после лечения острой фазы парентеральными антикоагулянтами	I	B
Новые пероральные антикоагулянты (ривароксабан, апиксабан, дабигатран, эдоксабан) не рекомендованы больным с тяжелой патологией почек ^a	III	A
Реперфузионная терапия		
Рутинное использование первичного системного тромболитика не рекомендовано у пациентов без шока или гипотензии	III	B
Тщательный мониторинг рекомендуется у пациентов со средним высоким риском ТЭЛА, чтобы обеспечить раннее выявление нарушений гемодинамики и своевременное начало реперфузионной терапии «спасения»	I	B
Тромболитическая терапия должна рассматриваться у пациентов со средним высоким риском ТЭЛА и клиническими признаками нарушения гемодинамики	IIa	B
Хирургическая легочная эмболектomia может рассматриваться у пациентов со средним высоким риском ТЭЛА, если ожидаемый риск кровотечений при тромболитической терапии высок	IIb	C
Чрескожное катетерное вмешательство может рассматриваться у пациентов среднего высокого риска, если ожидаемый риск кровотечений при тромболитической терапии высок	IIb	B
Ранняя выписка и амбулаторное лечение		
Ранняя выписка и продолжение лечения на дому может быть рассмотрено для пациентов с острой ТЭЛА низкого риска, если могут быть обеспечены надлежащие условия и антикоагулянтная терапия	IIa	B

Примечания: МНО – международное нормализованное отношение, НМГ – низкомолекулярный гепарин, АВК – антагонисты витамина К; * – ВНИМАНИЕ: эдоксабан в настоящее время обсуждается для лечения венозной тромбозомболии в Европейском Союзе; ^a – клиренс креатинина менее 30 мл/мин для ривароксабана, дабигатрана и эдоксабана и менее 25 мл/мин – для апиксабана.

Таблица 11. Рекомендации по использованию венозных фильтров

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Использование НПВ фильтров следует рассмотреть у пациентов с острой ТЭЛА и абсолютными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии	IIa	C
Применение НПВ фильтров следует рассмотреть в случае рецидивов ТЭЛА, несмотря на терапевтические уровни антикоагуляции	IIa	C
Рутинное использование венозных фильтров у пациентов с ТЭЛА не рекомендуется	III	A

Примечания: НПВ – нижняя полая вена, ТЭЛА – тромбозомболия легочной артерии.

(VIII) субоптимальный мониторинг антикоагулянтной терапии.

Основываясь на балансе между риском рецидива ВТЭ и риском кровотечений, пациенты с неспровоцированной ТЭЛА должны получать антагонисты витамина К как минимум 3 мес. По истечении этого срока

необходимо рассматривать антикоагулянтную терапию неопределенной длительности у пациентов с первым неспровоцированным проксимальным ТГВ или ТЭЛА с низким риском кровотечений при условии, что это согласуется с предпочтениями пациента. Важно отметить, что термин «антикоагулянтная

терапия неопределенной длительности» не является синонимом «пожизненного лечения»; это означает, что продолжительность такой терапии не может быть определена за 3 мес наблюдения после острого события. У этих больных возможность прекращения лечения антикоагулянтами должна регулярно оцениваться на основании динамического баланса между рисками рецидива и кровотечения. Пожизненное лечение рекомендуется для большинства пациентов со вторым неспровоцированным ТГВ или ТЭЛА.

В двух недавних исследованиях, включивших в общей сложности 1224 пациента, длительное лечение аспирином (после окончания стандартного курса пероральных антикоагулянтов по поводу неспровоцированного ТГВ и/или ТЭЛА) было ассоциировано с 30–35% снижением риска их рецидива (что составляет менее половины от снижения риска при приеме пероральных антикоагулянтов). С другой стороны, частота кровотечений, связанных с аспирином, была значительно ниже.

Новые пероральные антикоагулянты для длительного лечения

На данный момент для длительного лечения больных с ВТЭ рассматривают три препарата — дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Во всех проведенных исследованиях пациенты с ТЭЛА составили примерно 1/3 всех участников, в то время как остальные 2/3 составляли больные с ТГВ без клинических проявлений ТЭЛА. Для включения в длительное исследование пациенты должны были завершить начальную и долгосрочную фазу антикоагулянтной терапии.

В целом, результаты испытаний с использованием новых пероральных антикоагулянтов при длительном лечении ВТЭ соответствуют данным, полученным при их применении в острой фазе и при стандартной продолжительности антикоагулянтной терапии после ТЭЛА или ВТЭ. Они показывают, что новые пероральные антикоагулянты являются эффективными (с точки зрения профилактики симптоматических или фатальных рецидивов ВТЭ) и безопасными (в частности по частоте развития крупных кровотечений) — вероятно, более безопасными, чем применение антагонистов витамина К по стандартным схемам.

Основные рекомендации, касающиеся продолжительности антикоагулянтной терапии после перенесенной ТЭЛА, представлены в таблице 12.

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

Эпидемиология

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЛГ) — изнурительное заболевание, причиной которого является хроническая обструкция крупных легочных артерий. Хотя точная распространенность и ежегодная заболеваемость ХТЛГ неизвестны, по данным Великобритании ее частота может составлять около 5 пациентов на 1 млн человек в год. Согласно Европейским рекомендациям по легочной гипертензии 2009 г., а также недавно обновленной клинической классификации, ХТЛГ указана в качестве отдельной подгруппы легочной гипертензии (группа 4).

Таблица 12. Рекомендации по продолжительности антикоагулянтной терапии после перенесенной ТЭЛА

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Для пациентов с ТЭЛА, вызванной временными (обратимыми) факторами риска, прием пероральных антикоагулянтов рекомендуется в течение 3 мес	I	B
Для пациентов с неспровоцированной ТЭЛА прием пероральных антикоагулянтов рекомендуется, по крайней мере, 3 мес	I	A
Длительное лечение пероральными антикоагулянтами должно быть рассмотрено у пациентов с первым эпизодом неспровоцированной ТЭЛА и низким риском кровотечения	IIa	B
Антикоагулянтная терапия неопределенной длительности рекомендуется пациентам, перенесшим второй эпизод неспровоцированной ТЭЛА	I	B
Ривароксабан (20 мг 1 раз в сутки), дабигатран (150 мг 2 раза в сутки или 110 мг 2 раза в сутки у пациентов старше 80 лет или принимающих верапамил) или апиксабан (2,5 мг 2 раза в сутки) следует рассматривать в качестве альтернативы АВК (за исключением пациентов с тяжелой почечной недостаточностью), если длительное лечение антикоагулянтами необходимо	IIa	B
У пациентов, которые получают длительную антикоагулянтную терапию, соотношение рисков и пользы продолжения такого лечения должно регулярно пересматриваться	I	C
У пациентов, которые отказываются принимать или не переносят пероральные антикоагулянты, для длительной вторичной профилактики ВТЭ может рассматриваться применение аспирина	IIb	B
У пациентов с ТЭЛА и раком следует рассмотреть необходимость в первые 3–6 мес подкожного введения НМГ в пересчете на массу тела	IIa	B
У пациентов с ТЭЛА и раком следует рассмотреть вопрос о продлении антикоагулянтной терапии (после первых 3–6 мес) на неопределенный срок или до излечения рака	IIa	C

Примечания: АВК — антагонисты витамина К, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

ХТЛГ, как сообщается, является долгосрочным осложнением ТЭЛА, с общей частотой встречаемости 0,1-9,1% в течение первых двух лет после симптоматической ТЭЛА. Большая погрешность, вероятно, обусловлена *referral bias* (смещением вследствие фильтрации пациентов между высокоспециализированными центрами и другими лечебно-профилактическими учреждениями), отсутствием ранних симптомов и трудностью дифференциации между «истинной» острой ТЭЛА и острым эпизодом, наложившимся на ранее существовавшую ХТЛГ. На данный момент нет данных в пользу необходимости регулярного обследования пациентов, перенесших ТЭЛА, на наличие ХТЛГ. Кроме того, значительное количество случаев ХТЛГ развивается на фоне отсутствия явных предшествующих эпизодов ТЭЛА.

Патофизиология

Имеющиеся данные свидетельствуют, что ХТЛГ в первую очередь вызывается ТЭЛА. Так, в недавнем международном реестре 80% пациентов с ХТЛГ имели ТЭЛА в анамнезе. Неадекватная антикоагулянтная терапия, большие размеры тромба, резидуальные тромбы и рецидивы ВТЭ могут способствовать развитию ХТЛГ. С другой стороны, факторы риска ХТЛГ не полностью идентичны факторам риска ВТЭ и ассоциированы только с несколькими определенными тромбофилическими факторами, включающими наличие волчаночного антикоагулянта или антифосфолипидных антител и повышенный уровень VIII фактора свертывания крови. Имеются предположения, что у некоторых пациентов ТЭЛА может сопровождаться ремоделированием сосудов легких, которое изменяется под влиянием инфекций, воспаления, циркулирующих либо расположенных в сосудах клеток-предшественников, заместительной гормональной терапии при патологии щитовидной железы или злокачественных новообразований. Гиперкоагуляция, «липкие» эритроциты, тромбоцитоз и «нерасщепленный» (uncleavable) фибриноген могут способствовать дальнейшей облитерации легочных артерий при ХТЛГ. Кроме того, неплазменные факторы риска, такие как спленэктомия, вентрикулоатриальное шунтирование при лечении гидроцефалии, воспалительные заболевания кишечника, а также хронический остеомиелит, связаны с более высокой частотой развития и худшим прогнозом ХТЛГ.

Помимо обструкции крупных легочных сосудов, патофизиология ХТЛГ включает также нарушение микроциркуляции, что может быть причиной неблагоприятных исходов в ряде случаев легочной эндартерэктомии. Это может быть также связано с перегрузкой объемом или давлением ранее не поврежденных сосудов либо же являться следствием гипоксии, инфекций или воспаления. Следует также сказать, что пока отсутствует подходящий термин для определения состояния хронической тромбоэмболической легочной сосудистой болезни.

Клиническая картина и диагностика

Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза ХТЛГ составляет 63 года. При этом зависимости частоты встречаемости данной патологии от пола не отмечено. У детей случаи ХТЛГ редки. На ранней стадии

ХТЛГ клинические проявления неспецифичны или отсутствуют. Признаки правожелудочковой недостаточности появляются только по мере прогрессирования заболевания. Таким образом, ранняя диагностика ХТЛГ остается довольно сложной проблемой, а время постановки диагноза в экспертных центрах составляет 14 мес с момента появления первых ее симптомов.

Клинические симптомы ХТЛГ могут напоминать картину острой ТЭЛА либо идиопатической легочной артериальной гипертензии; на поздних стадиях отеки и кровохарканье более характерны для ХТЛГ, в то время как синкопальные состояния чаще встречаются при идиопатической легочной артериальной гипертензии.

С целью дифференцирования ХТЛГ от подострой ТЭЛА диагноз ХТЛГ устанавливается при наличии после 3 мес эффективной антикоагулянтной терапии следующих симптомов:

- среднее давление в легочной артерии 25 мм рт. ст. при давлении заклинивания 15 мм рт. ст.;
- наличие минимум одного (сегментарного) дефекта перфузии при проведении перфузионного сканирования легких или обструкция легочной артерии, обнаруженная при МДКТ-ангиографии или традиционной легочной ангиографии.

У некоторых пациентов, особенно тех, у кого произошла полная односторонняя обструкция, при наличии выраженных клинических проявлений могут наблюдаться нормальные показатели легочной гемодинамики в покое. Такие пациенты также рассматриваются как те, у кого есть ХТЛГ.

В то время, как МДКТ-ангиография является основной методикой при диагностике острой ТЭЛА, вентилиционно-перфузионное сканирование легких остается методом выбора при ХТЛГ. Метод обладает 96-97% чувствительностью и 90-95% специфичностью при данном состоянии. При идиопатической легочной артериальной гипертензии или легочном вено-окклюзионном заболевании перфузионное сканирование остается нормальным либо же демонстрирует незначительные субсегментарные дефекты.

Катетеризация правых отделов сердца является важным методом диагностики. Среднее давление в легочной артерии, ЛСС и давление заклинивания легочной артерии являются ключевыми гемодинамическими параметрами. Помимо этого, ЛСС является важным прогностическим фактором у пациентов, готовящихся к операции. ЛСС определяется как среднее легочное АД минус давление заклинивания, разделенное на сердечный выброс.

МДКТ-ангиография является общепризнанным методом для диагностики ХТЛГ, однако КТ также может выявить заболевание. КТ-ангиография позволяет обнаружить осложнения заболевания, такие как расширение легочной артерии, приводящее к компрессии ствола левой коронарной артерии.

КТ-сканирование грудной клетки с высоким разрешением предоставляет возможность визуализации легочной паренхимы, позволяет идентифицировать эмфизему, поражение бронхов или заболевания интерстиция наряду с инфарктами, сосудистыми и перикардальными мальформациями и деформациями грудной стенки.

Нарушения перфузии имеют вид мозаичного узора паренхимы с темными участками в соответствии с зонами относительного ухудшения перфузии. Несмотря на то что мозаичный узор встречается часто при ХТЛГ, он может также наблюдаться у 12% пациентов с легочной артериальной гипертензией. МРТ легочных сосудов по-прежнему считается менее показательным исследованием, чем КТ, однако этот метод наряду с ангиоскопией, внутрисосудистым ультразвуковым исследованием или оптической когерентной томографией, может быть использован при наличии соответствующего опыта и практики.

Последним диагностическим шагом является селективная легочная ангиография, показывающая в переднезадней или боковых проекциях ход сосудистого легочного русла, изменения сосудистой стенки, стенозы, аневризмы и полные сосудистые обструкции, наряду с бронхиальными коллатеральными.

Лечение и прогноз

Легочная эндартериоэктомия является методом выбора при данном заболевании. В Европе внутрибольничная смертность в экспертных центрах составляет около 4,7%. После проведения процедуры у большинства пациентов наступает значительное улучшение и нормализация гемодинамики. В отличие от хирургической эмболектомии при острой ТЭЛА, при лечении ХТЛГ необходимо проведение полноценной эндартериоэктомии через медиальный слой легочной артерии, которая выполняется в условиях глубокой гипотермии и остановки кровообращения.

Операбельность пациентов с ХТЛГ определяется многочисленными факторами, которые сложно стандартизировать; они могут относиться к пациенту, опыту хирургической команды, доступным ресурсам. Общие критерии включают предоперационное определение функционального класса хронической сердечной недостаточности по NYHA и хирургическую оценку доступности тромба в главной, долевого и сегментарной зонах легочной артерии. Пожилой возраст сам по себе не является противопоказанием к проведению операции. Также нет определенных значений ЛСС и показателей дисфункции ПЖ, которые могли бы препятствовать проведению операции. Пациенты, у которых не проводится хирургическое лечение или те, которые страдают от постоянной или резидуальной легочной гипертензии после легочной эндартериоэктомии, имеют плохой прогноз. Продолжается совершенствование техники проведения баллонной ангиопластики с целью сделать данную процедуру альтернативой для определенных пациентов с неоперабельной ХТЛГ.

Оптимальным медикаментозным лечением для пациентов с ХТЛГ являются антикоагулянты, диуретики и кислород. Рекомендована длительная антикоагулянтная терапия в течение всей жизни, даже после проведения легочной эндартериоэктомии, однако пока нет данных относительно эффективности и безопасности новых прямых антикоагулянтов. Несмотря на отсутствие консенсуса, рутинная постановка кава-фильтра также не считается оправданной на основании имеющихся доказательств. Наличие поражения легочного

микрососудистого русла при ХТЛГ является основанием для назначения лекарственных средств, одобренных для лечения легочной артериальной гипертензии. Данные препараты могут быть также оправданы у неоперабельных пациентов, у пациентов с персистирующей или резидуальной легочной гипертензией после легочной эндартериоэктомии или при наличии неперемлемого соотношения риск/польза оперативного вмешательства.

Двойной антагонист рецепторов эндотелина бозентан был оценен в течение срока более 16 нед у 157 пациентов с неоперабельной ХТЛГ или персистирующей/резидуальной легочной гипертензией после легочной эндартериоэктомии; первичная комбинированная конечная точка в виде уменьшения ЛСС и увеличения пройденной дистанции при тесте с 6-минутной ходьбой достигнута не была.

В одном из исследований риоцигуат — растворимый пероральный стимулятор гуанилат циклазы — был назначен 261 из 446 скринированных пациентов с неоперабельной ХТЛГ или персистирующей/постоянной легочной гипертензией после легочной эндартериоэктомии в течение 16 нед, что привело в среднем к увеличению дистанции при тесте с 6-минутной ходьбой на 39 м ($p < 0,001$, первичная конечная точка) и наименьшей среднеквадратичной разницей в $246 \text{ dyn.cm.s}^{-5}$ в ЛСС (вторичная конечная точка), при этом время до клинического ухудшения осталось без изменений. Риоцигуат получил одобрение для использования в лечении взрослых с персистирующей или постоянной ХТЛГ после хирургического лечения или с неоперабельной ХТЛГ с целью повышения толерантности к физической нагрузке и улучшения функционального класса по ВОЗ. Применение препаратов, используемых при легочной артериальной гипертензии, или назначение риоцигуата в качестве терапевтического мостика к легочной эндартериоэктомии у пациентов высокого риска вследствие плохой гемодинамики на данный момент не оправданно.

Специфические ситуации Беременность

В развитых странах ТЭЛА является лидирующей причиной материнской смертности, ассоциированной с беременностью. Риск ТЭЛА выше в послеродовой период, особенно после операции кесарева сечения. Положения относительно ведения пациенток с ВТЭ при беременности включены в рекомендации ЕОК 2011 г. по ведению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Информация, изложенная в данном разделе, не противоречит разделам указанных рекомендаций.

Беременность не влияет на клинические проявления ТЭЛА, однако поскольку беременные женщины чаще жалуются на одышку — данный симптом следует интерпретировать с осторожностью. В третьем триместре артериальную кровь на анализ нужно брать в положении стоя, так как в положении лежа на спине уровень PaO_2 может быть ниже. Пока отсутствуют сведения относительно обоснованности применения клинических прогностических признаков ТЭЛА при беременности. Недавняя серия

ретроспективных наблюдений 125 женщин, которые были направлены на КТ-ангиографию, продемонстрировала, что ни у одной из пациенток со значением шкалы Wells < 6 баллов не было ТЭЛА. Данная информация требует подтверждения в крупных проспективных исследованиях.

Диагноз ТЭЛА. В ходе обследования беременной при подозрении на ТЭЛА плод вынужденно подвергается ионизирующему излучению. Однако этот негативный момент значительно уступает риску не поставить потенциально летальный диагноз. Это особенно верно в отношении беременных с подозрением на ТЭЛА высокого риска. Кроме того, диагноз ТЭЛА, ошибочно поставленный беременной, также чреват многими осложнениями, так как это связано с ненужным подверганием матери и плода рискам, ассоциированным с антикоагулянтной терапией, и будет иметь негативное влияние на последующее родоразрешение, будущую контрацепцию и тромбопрофилактику в течение последующих беременностей. Таким образом, ведущей целью обследований должна быть достоверность диагноза.

Диагностическая ценность применения D-димера при беременности спорна. Нормальные значения D-димера у беременных имеют такую же диагностическую точность для исключения диагноза ТЭЛА, что и у других пациентов, однако нормальные значения D-димера реже встречаются при беременности вследствие физиологического повышения данного показателя. Исследование ряда беременных пациенток с подозрением на ТГВ показало, что исследование агглютинации способно исключить заболевание в 55% случаев с негативной прогностической ценностью 100%. В этом же исследовании были предприняты попытки установить пограничные уровни при беременности нескольких наиболее часто используемых тестов D-димера. Эти пороговые значения ожидают подтверждения в проспективных исследованиях, в то время как в данный момент для исключения ТЭЛА у беременных должны быть использованы обычные пороговые значения D-димера.

При наличии изменений уровней D-димера следующим диагностическим шагом может быть компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей. При ТГВ проксимальных отделов необходимо назначение антикоагулянтной терапии, а проведение визуализации грудной клетки не нужно. При негативных результатах ультрасонографии следует продолжить диагностический поиск.

Считается, что верхний предел дозы радиации при проведении различных диагностических процедур с учетом риска поражения плода составляет 50 mSv (50.000 µGy), и все радиологические тесты не превышают это предельное значение. Тем не менее проведение сцинтиграфии является более предпочтительным, чем КТ, так как позволяет женщине избежать высокой дозы радиации в области груди, что наблюдается при КТ-ангиографии, что в результате может привести к небольшому, однако значимому повышению риска развития рака груди. Как правило, при нормальных результатах рентген-исследования легких нет необходи-

мости в проведении вентиляционного сканирования, что позволяет избежать дальнейшего облучения.

Диагностическая мощность (доля пациентов, которым удастся правильно установить диагноз) для сцинтиграфии составляет около 80%, при этом в 70% случаев наблюдаются нормальные показатели сцинтиграфии, а у 5-10% пациентов результаты позволяют предположить высокую вероятность наличия заболевания. КТ-исследование не обладает более высокой диагностической точностью вследствие высокого процента неточных результатов в период беременности. Согласно результатам ретроспективных исследований, нормальные показатели перфузионного сканирования и негативные результаты КТ имеют одинаковую точность для исключения диагноза ТЭЛА при беременности.

Традиционная легочная ангиография несет значительно более высокую лучевую нагрузку для плода, поэтому следует избегать ее проведения во время беременности.

Лечение. Основой лечения ТЭЛА при беременности является гепарин, так как он не проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко в значительных количествах. Опыт подтверждает безопасность применения НМГ при беременности, и их использование одобрено в нескольких публикациях. Лечение должно включать НМГ в дозе, рассчитанной на массу тела. Мониторирование анти-Ха может быть рассмотрено у пациенток со значительными отклонениями массы тела или заболеваниями почек, однако рутинное использование метода не оправдано.

НФГ не противопоказан при беременности, однако требует измерения частичного тромбопластинового времени и с более высокой вероятностью может быть причиной развития остеопороза при длительном применении. Не следует использовать фондапаринукс ввиду отсутствия достаточного количества данных относительно его применения при беременности. Антагонисты витамина К способны проникать через гемато-плацентарный барьер, и их применение ассоциировано с развитием эмбриопатий во время первого триместра беременности.

Применение антагонистов витамина К в третьем триместре может приводить к развитию геморрагических осложнений у плода и в неонатальный период, а также к разрыву плаценты. Варфарин может быть ассоциирован с аномалиями развития центральной нервной системы во время беременности, а новые пероральные антикоагулянты в этот период противопоказаны.

Особого внимания требует ведение родов. Эпидуральная анестезия не может быть использована, если НМГ не были отменены в течение минимум 12 ч до родов. Лечение может быть возобновлено через 12-24 ч после извлечения эпидурального катетера. Рекомендовано тесное сотрудничество между акушером, анестезиологом и лечащим врачом.

После родов гепаринотерапия может быть заменена на антагонист витамина К. Антикоагулянтная терапия должна быть назначена как минимум на 6 нед после родов с общей длительностью лечения не менее 3 мес. Антагонисты витамина К могут также применяться у женщин, кормящих грудью.

Опубликованные данные о лечении 28 женщин с помощью тромболитических препаратов — в большинстве случаев rтРА в дозе 100 мг в течение 2 ч — предполагают, что риск развития осложнений у матери сопоставим с таковым у небеременных женщин. Тромболитическая терапия не должна быть использована в послеродовой период, кроме критических ситуаций.

ТЭЛА и рак

Установлено, что общий риск ВТЭ у онкологических пациентов в 4 раза выше по сравнению с общей популяцией. Несмотря на то что абсолютное большинство случаев ВТЭ происходит у пациентов с раком легких, толстого кишечника и простаты, относительный риск ВТЭ выше всего при множественной миеломе, раке мозга и поджелудочной железы (повышение в 46; 20 и 16 раз (!) по сравнению со здоровой популяцией соответственно). В стадии метастатического поражения рак желудка, мочевого пузыря, матки, почек и легких также ассоциирован с высокой частотой ВТЭ.

Пациенты, получающие химиотерапию, имеют 6-кратное повышение отношения рисков ВТЭ по сравнению со здоровой популяцией. Тем не менее профилактическая антикоагулянтная терапия не рекомендована для рутинного применения во время амбулаторного назначения химиотерапии. Исключение составляют лишь режимы химиотерапии при множественной миеломе на основе талидомида или леналидомида. Следует помнить, что НМГ или антагонисты витамина К не эффективны для профилактики тромбозов, ассоциированных с применением центральных венозных катетеров, у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Риск ВТЭ повышается более чем в 90 раз в первые 6 нед после оперативного вмешательства по поводу онкологического заболевания и уступает первенство лишь риску при операции по замене коленного или бедренного сустава. Примечательно, что риск ВТЭ после оперативного вмешательства по поводу рака остается повышенным (до 30 раз) в течение 4-12 мес после операции. Таким образом, необходимо тщательное дальнейшее наблюдение, так как согласно современным рекомендациям антикоагулянтная терапия назначается лишь на первые 30 дней после операции.

Диагностика. Характер злокачественного заболевания учитывается при оценке клинической вероятности ТЭЛА. Отрицательный тест на D-димер у таких больных имеет то же диагностическое значение, что и у пациентов без онкологических заболеваний. С другой стороны, у многих пациентов со злокачественным новообразованием может наблюдаться неспецифическое повышение уровней D-димера. В одном из исследований использование D-димера на уровне 700 мг/л или использование верхней границы нормы в зависимости от возраста помогло увеличить число пациентов, у которых был исключен диагноз ТЭЛА с 8,4 до 13 и 12% соответственно, причем соответствующие ложно-негативные результаты были сопоставимы. Естественно, данные результаты требуют дальнейшего подтверждения.

Широкое использование КТ привело к увеличению числа случайно диагностированных асимптомных слу-

чаев ТЭЛА у пациентов с опухолевыми заболеваниями. Клиническая значимость подобных находок, как правило, ограничивающихся сегментарной или субсегментарной артерией, остается неясной. Однако, учитывая высокий риск негативных исходов согласно результатам неконтролируемых исследований, терапевтические тактики, рекомендованные при симптоматической ТЭЛА, должны быть рассмотрены также для случайно обнаруженной ТЭЛА у онкологических пациентов.

Прогноз. Рак является фактором риска отрицательного исхода при ТЭЛА согласно мультивариабельному анализу 570 пациентов с ТЭЛА; наличие онкологического заболевания утраивает 30-дневный риск смерти, шока или рецидива ТЭЛА. Согласно регистру RIETE у пациентов с опухолью и без нее смертность от всех причин в течение 3 мес составила 26,4 и 4,1% соответственно. Среди более 35 тыс. пациентов с ВТЭ рак был самым значимым независимым фактором риска для общей смертности и смертности вследствие ТЭЛА. Наихудшие исходы наблюдались вследствие повышенного риска кровотечения из-за антикоагулянтной терапии и высокой частоты рецидива ТЭЛА.

Предложенная шкала для оценки риска повторного развития ТЭЛА включает рак груди (минус 1 балл), метастазы опухоли в лимфоузлы стадия I или II (минус 1 балл), женский пол, рак легких, предшествующий ВТЭ (плюс 1 балл каждый). Пациенты со значением ≤ 0 имели низкий риск ($\leq 4,5\%$), а > 1 балла — высокий риск ($\geq 19\%$) рецидива ВТЭ. Данная шкала может помочь в определении индивидуальных сроков длительности антикоагулянтной терапии.

Ведение пациентов со злокачественными заболеваниями и ТЭЛА. При выборе антикоагулянтной терапии у пациентов с острой ТЭЛА и злокачественным новообразованием назначение НМГ в острую фазу (исключение составляют пациенты высокого риска) и в течение 3-6 мес следует рассматривать как терапию первой линии. Однако данный подход базируется в основном на результатах одного исследования, показавшего 50% снижение частоты рецидива при отсутствии повышения риска кровотечения, по сравнению с ранним переходом с гепарина на антагонисты витамина К. Пока недостаточно данных, подтверждающих эффективность фондапаринукса и новых пероральных антикоагулянтов при лечении ТЭЛА, ассоциированной со злокачественными новообразованиями.

Хроническая антикоагулянтная терапия может заключаться в продолжении применения НМГ, переходе на антагонисты витамина К или прекращении антикоагулянтной терапии. Решение должно приниматься в зависимости от конкретного клинического случая с учетом успешности химиотерапии, оценки риска рецидива ВТЭ, риска кровотечения и предпочтений пациента. Периодическая переоценка соотношения риск — польза антикоагулянтной терапии считается достаточно обоснованным подходом.

У пациентов с онкологическим заболеванием, применяющих антагонисты витамина К или НМГ, риск рецидива ТЭЛА может быть снижен при использовании наиболее высокой разрешенной дозы НМГ или с помощью установки кава-фильтра. Венозные фильтры следует

рассматривать в первую очередь при невозможности антикоагулянтной терапии вследствие кровотечения, хотя риск тромбоза фильтра у пациентов с опухолями может быть высоким. К тому же в недавнем проспективном рандомизированном исследовании среди пациентов со злокачественными образованиями и ТГВ или ТЭЛА не было продемонстрировано клиническое преимущество установки кава-фильтра в дополнение к антикоагулянтной терапии фондапаринуксом.

Неспровоцированная ТЭЛА как проявление скрытого онкологического заболевания. У пациентов при неспровоцированной ТЭЛА примерно в 10% случаев в течение 5-10 лет развивается рак. При этом большинство случаев имеет место в течение 1-2 лет после постановки диагноза ТЭЛА. Недавно Sorensen et al. показали, что рак будет развиваться с одинаковой частотой как после неспровоцированной ТЭЛА, так и после ТЭЛА, связанной с оперативным вмешательством, однако с большей частотой, чем после посттравматической ВТЭ. Отсутствуют четкие доказательства относительно обоснованности скрининга на рак после развития неспровоцированной ВТЭ. Вместе с тем, согласно рекомендациям Nilson et al., наименее опасной и наиболее эффективной тактикой для таких пациентов будет выполнение КТ-исследования таза и брюшного отдела в сочетании с маммографией и цитологическим исследованием мокроты. Тем не менее при сравнении данной интенсивной стратегии с базисной клинической оценкой не было обнаружено преимуществ в отношении сроков 5-летней выживаемости. Таким образом, поиск скрытого онкологического заболевания после эпизода ВТЭ может ограничиваться тщательным сбором анамнеза, физикальным исследованием, базовыми лабораторными тестами и рентгенографией грудной клетки.

Нетромботическая легочная эмболия

Клетки различных типов, включая адипоциты, амниотические клетки, клетки трофобласта и опухоли, могут вызвать нетромботическую эмболию. В дополнение, бактерии, грибы, паразиты, инородные тела и газы также могут привести к легочной эмболии (ЛЭ). Симптомы таких эмболий весьма напоминают острую ВТЭ и включают одышку, тахикардию, боль в груди, кашель, иногда кровохарканье, цианоз, синкопальные состояния.

Диагноз нетромботической ЛЭ может представлять большие сложности. В случае эмболии мелкими частицами микроэмболы могут не обнаруживаться на КТ. Недавно был представлен обзор типичных изменений КТ при нетромботической ЛЭ. Учитывая редкость данного заболевания, имеется лишь ограниченное количество оригинальных публикаций, основанных на небольшом числе клинических наблюдений.

Септическая эмболия

Септическая эмболия легочного сосудистого русла является достаточно редким клиническим событием и чаще всего бывает связана с эндокардитом правых отделов сердца. Факторы риска включают внутривенное употребление наркотиков и инфицирование

постоянного катетера или проводов водителя ритма. Другими причинами может быть септический тромбоз артерий тонзиллярных, яремных, дентальных и тазовой областей. Диагноз базируется на обнаружении источника септических эмболов, позитивного посева крови и рентгенологическом или КТ-исследовании после учета всех клинических проявлений.

Несмотря на то что *St. aureus* является самым частым бактериальным патогеном, увеличивающееся число иммунокомпрометированных пациентов, а также лиц с постоянно установленными катетерами и искусственными клапанами сердца приводит к увеличению числа анаэробных грампозитивных и грамотрицательных бактерий, бактероидов и грибов. В этих ситуациях для спасения больных необходимо интенсивное специфическое лечение инфекционного процесса, вызвавшего эмболию.

Эмболия инородным телом

Увеличение числа интервенционных методов в современной медицине значительно повысило число эмболий инородным телом. Эмболия может произойти вследствие наличия таких инородных материалов, как силикон, поврежденные катетеры, кава-фильтры и части эндоваскулярных стентов. По возможности подобные внутрисосудистые инородные тела должны быть максимально быстро удалены, так как нахождение таких объектов в системе легочной артерии может вызвать дальнейший тромбоз и сепсис.

Жировая эмболия

Жировая эмболизация развивается практически у всех пациентов с переломами таза или трубчатых костей, а также у пациентов с интрамедуллярным остеосинтезом или при замене коленного и бедренного суставов, а также во время инфузий липидов и пропופола, внутрикостных инфузий, при заборе костного мозга, серповидноклеточной анемии, жировой болезни печени, панкреатите и липосакции. Вовлечение легких в патологический процесс происходит не только вследствие обструкции сосудистого русла, но также в результате выброса субстанций, запускающих воспалительный каскад, что объясняет развитие у некоторых пациентов с жировой эмболией респираторного дистресс-синдрома.

Классическая триада жировой эмболии характеризуется изменением ментального статуса, респираторным дистрессом и петехиальной сыпью, которая появляется обычно через 12-36 ч после инициирующего события. При этом жировые частички могут быть обнаружены в крови, моче, бронхоальвеолярном лаваже, спинномозговой жидкости.

К счастью, в большинстве случаев состояние является саморазрешающимся. Лечение пострадавших должно быть поддерживающим. Несмотря на описание успешного применения высоких доз метилпреднизолона у людей с подобным состоянием и положительного влияния форболмиристрата ацетата у животных, пока отсутствуют убедительные доказательства, что применение данных веществ способно изменить течение заболевания.

Воздушная эмболия

Несмотря на то что воздушная эмболия может произойти и в венозной, и в артериальной системе, венозная эмболия встречается чаще. Именно венозная воздушная эмболия является частым ятрогенным осложнением манипуляций при катетеризации центральных вен и подготовке венозного доступа для гемодиализа. Объем воздуха, который может привести к летальному исходу при введении в венозную систему человека, составляет 100-500 мл. Основным эффектом венозной воздушной эмболии является обструкция выносящего тракта ПЖ или легочных артерий смесью газовых пузырьков и фибрина.

Хотя диагноз может быть поставлен на основании результатов рентген-исследования или ЭхоКГ, КТ является диагностическим методом, обладающим наибольшей чувствительностью, демонстрирующим уникальную картину округлых или зеркаловидных уплотнений, расположенных вентрально при вертикальном положении пациента.

Лечение включает в себя поддержку циркуляции, профилактику дальнейшего поступления газа и уменьшение объема уже попавшего газа. Пациент должен находиться в лево-латеральной декубитальной позиции с целью предотвращения обструкции выносящего тракта ПЖ воздушным блоком. В случае попадания большого объема воздуха в центральную венозную систему может быть выполнена аспирация с помощью центрального венозного катетера. Кроме того, назначение 100% кислорода может уменьшить размер пузырьков благодаря возникновению градиента диффузии, который способствует выведению газа.

Эмболия амниотической жидкостью

Эмболия амниотической жидкостью является редким, однако очень серьезным осложнением беременности. Частота ее возникновения, оцененная с помощью выборки подтвержденных случаев, колеблется от 1,9 до 2,5 на 100 тыс. родов.

Наиболее вероятный механизм ее развития заключается в том, что амниотическая жидкость проникает в венозные сосуды матки во время нормальных родов или во время повреждения плаценты при операции или травме. В результате легочные сосуды закупориваются группами клеток и меконием, что приводит к развитию воспалительной реакции вследствие высвобождения активных метаболитов.

У большинства таких пациенток развиваются судороги. У некоторых впоследствии наблюдается отек легких и острый респираторный дистресс-синдром. Смертность при данном состоянии является высокой и превышает 20% (согласно результатам недавних когортных исследований). Лечение должно быть поддерживающим и симптоматическим.

Опухолевая эмболия

Легочные внутрисосудистые опухолевые эмболы выявляются в 26% аутопсий пациентов с солидными опухолями, однако диагноз редко выставляется при жизни. Карцинома предстательной железы, пищеварительной системы, печени и груди наиболее часто являются причиной этой катастрофы. Радиологически опухолевая микроэмболия может имитировать многие легочные заболевания, включая пневмонию, туберкулез и интерстициальные заболевания легких, в то время как легочная макроэмболия является сложно отличимой от ВТЭ. Лечение в данной ситуации симптоматическое и также должно быть направлено на основное опухолевое заболевание.

Заключение

В настоящее время мы уже хорошо знаем этиологию, патофизиологию, клинические проявления, принципы диагностики и лечения ТЭЛА и других, более редких эмболий легочной артерии. Об этом красноречиво свидетельствуют и последние рекомендации ЕОК. Задача практических медиков сейчас достаточно проста — необходимо знать эти рекомендации и использовать их в повседневной жизни, что позволит спасти не одну жизнь наших пациентов от коварного и опасного недуга, каким является ТЭЛА.

Список использованной литературы

1. Ватутин Н.Т. Неотложная кардиология. — Донецк, 2011. — 236 с.
2. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Перуева И.А. Тромбоэмболия легочной артерии // Практик. ангиология. — 2011. — № 2. — С. 32-40.
3. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Ещенко Е.В. и др. Тромбоэмболия легочной артерии (основные сведения и собственное наблюдение) // Серце і судини. — 2013. — № 1. — С. 120-123.
4. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS) // Eur. Heart J. — 2014. — Vol. 35. — P. 3033-3080.

**Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія
медичних наук України
Асоціація кардіологів України
ДУ «Національний науковий центр
„Інститут кардіології
імені М.Д. Стражеска”
НАМН України»
XVI НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС
КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ
23-25 вересня 2015 р., м. Київ**

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у XVI Національному конгресі кардіологів України, який відбудеться 23-25 вересня 2015 р.

Цьогорічною темою конгресу буде проблема стресу та серцево-судинних захворювань. У межах конгресу проходять пленарні засідання, на яких буде представлено доповіді та лекції відомих вітчизняних та зарубіжних вчених, проведено секційні засідання, майстер-класи, симпозиуми, семінари, під час яких буде висвітлено основні питання сучасної кардіології. Вже стало доброю традицією проведення спільного засідання Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України, а також VIII Українсько-Французького форуму за участю провідних кардіологів України та Франції.

Традиційно буде проведено конкурс стендових доповідей та конкурс молодих вчених, організовано виставку сучасних лікарських засобів, виробів медичного призначення і спеціалізованих видань.

Запрошуємо вас до активної співпраці в організації XVI Національного конгресу кардіологів України. Чекаємо від вас пропозицій щодо формування програми та тез доповідей на адресу оргкомітету.

Дякуємо за підтримку!

З повагою,
президент Асоціації кардіологів України,
директор ДУ «ННЦ „Інститут кардіології
імені М.Д. Стражеска” НАМН України»,
академік НАМН України, професор В.М. Коваленко

Конгрес проходитиме в НСК «Олімпійський» (вул. Велика Васильківська, 55, метро «Олімпійська», «Палац спорту»).

Конгрес проводиться згідно з реєстраційним посвідченням УкрІНТІ від 01.07.2014 р. № 394 щодо заходів, затверджених на 2015 р. МОЗ та НАМН України.

Основні науково-практичні напрями конгресу

- Стрес та серцево-судинні захворювання
- Гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації
- Атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- Артеріальна гіпертензія
- Інтервенційна кардіологія
- Легенева гіпертензія
- Кардіохірургія
- Захворювання міокарда, ендокарда та перикарда
- Аритмологія та електрофізіологія
- Функціональна діагностика та ехокардіографія

- Гостра та хронічна серцева недостатність
- Метаболічний синдром
- Дитяча кардіологія
- Профілактична кардіологія
- Експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження
- Медико-соціальні аспекти кардіології

Форма участі

Усна доповідь, доповідь на конкурсі молодих вчених, стендова доповідь, тези.

Правила оформлення тез

1. Тези оформляються на 1 с. (A4), шрифт Times New Roman, 12 пт, через 1 інтервал. Мова: українська, російська, англійська.

2. Структура тез: назва публікації (заголовними літерами, жирним шрифтом); прізвища та ініціали авторів; заклад, в якому проводилося наукове дослідження, місто.

3. Текст тез повинен включати: мету дослідження; методи дослідження; отримані висновки, результати (усі аббревіатури повинні мати розшифровку).

4. Тези приймаються в електронному вигляді у форматі Word на електронну адресу: org-vavilova@yandex.ru. В одному файлі повинні міститися одні тези. Назва файлу, під яким буде збережена робота, оформляється так: прізвище, ініціали першого автора, назва населеного пункту, порядковий номер роботи.

Увага! Разом з тезами обов'язково прислати в тому самому файлі інформацію про авторів (назва тез, автори, заклад, місто, країна, поштова адреса, мобільний телефон). Необхідно вказати автора, уповноваженого контактувати з організаційним комітетом. Обов'язково вказати, чи бажаєте ви зробити стендову доповідь.

Тези приймаються до 29 травня 2015 р. за електронною адресою: org-vavilova@yandex.ru (з приміткою: на XVI Національний конгрес кардіологів України – тези доповідей або стендова доповідь).

До уваги авторів: усі медичні препарати, вказані в тексті, повинні мати не комерційну, а фармакопейну назву.

Тези, які не відповідають вищевказаним умовам, будуть відхилені організаційним комітетом без узгодження з авторами.

Конкурс молодих вчених (усні доповіді).

Тези усних доповідей для розгляду оргкомітетом подаються до 31.05.2015 р. з поміткою «На конкурс молодих вчених» XVI Національний конгрес кардіологів України. Тези приймаються в електронному вигляді у форматі Word на електронну адресу: org-vavilova@yandex.ru.

Адреса оргкомітету:

03680, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5
ДУ «ННЦ „Інститут кардіології
імені М.Д. Стражеска” НАМН України»
Оргкомітет XVI Національного
конгресу кардіологів України
тел. для довідок: 249-70-03
факс: 249-70-03, 275-42-09
e-mail: stragh@bigmir.net
сайт: www.strazhesko.org.ua.

Н.Т. Ватулин^{1,2}, А.С. Смирнова¹, Ю.П. Гриценко¹, А.Э. Дегтярева¹,
В.С. Колесников², О.И. Лагуненкова¹, Е.В. Дзюба¹, Е.В. Ещенко¹

¹Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького, Донецк

²Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака, Донецк

Обзор рекомендаций АНА/АСС по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (2014)

В декабре 2014 г. в журнале *Circulation* были опубликованы новые рекомендации Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов (АНА/АСС) по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST), которые представляют собой полный пересмотр рекомендаций АНА/АСС 2007 г. по ведению пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST.

Целью комитета по написанию рекомендаций, состоящего из кардиологов, интернистов, хирургов, специалистов по неотложной медицине, семейных врачей и гериатров, являлось обеспечение клиницистов кратким, четко изложенным современным руководством, которое может быть успешно применено в практике.

Как обычно, при создании подобных рекомендаций авторы руководствовались доказательной методологией с использованием классов рекомендаций и уровней доказательности.

1. Острый коронарный синдром – определение

Острый коронарный синдром (ОКС) – это предварительный диагноз, который отражает острую ишемию миокарда – стенокардию и/или инфаркт, развивающиеся, как правило, вследствие резкого снижения коронарного кровотока.

2. Первичная оценка состояния и тактика ведения пациентов

2.1. Клиническая оценка

1. Пациенты с подозрением на ОКС должны пройти процедуру ранней стратификации для подтверждения

диагноза и оценки степени риска заболевания с целью принять решение о необходимости госпитализации и определения тактики лечения.

2.2. Отделение неотложной помощи

1. Пациенты с подозрением на ОКС и признаками высокого риска (длительная загрудинная боль, выраженная одышка, синкопе/предобморочные состояния или учащенное сердцебиение) должны быть немедленно госпитализированы в отделение интенсивной терапии.

2. При наличии менее опасных симптомов пациент может быть направлен в отделение неотложной помощи или другое (специализированное для этой клинической ситуации) отделение.

2.3. Прогноз – ранняя стратификации риска

1. Пациентам с дискомфортом в грудной клетке или другими симптомами, характерными для ОКС, должна быть записана электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях в течение 10 мин после поступления в отделение неотложной помощи.

2. При сохранении симптомов ишемии и низкой информативности первичной ЭКГ необходимо произвести запись последовательных ЭКГ в динамике (через каждые 15-30 мин в течение первого часа).

3. Всем пациентам с клиническими проявлениями ОКС необходимо определить уровень кардиоспецифических маркеров (тропонина I или T) в момент госпитализации, а также через 3 и 6 ч после манифестации симптомов.

4. У пациентов среднего или высокого риска, имеющих нормальный уровень кардиоспецифических маркеров в пределах 6 ч после появления симптомов,

характерных для ОКС, следует повторно измерить уровень тропонинов.

5. Для оценки прогноза заболевания должна быть использована шкала риска (табл. 1).

6. В случае низкой информативности ЭКГ, записанной в стандартных отведениях у пациентов с клиническими проявлениями ОКС, целесообразна регистрация дополнительных отведений ЭКГ с V7 по V8.

7. У пациентов с высоким риском ОКС и недостаточной информативной первичной ЭКГ альтернативным методом исследования может служить непрерывный мониторинг 12-канальной ЭКГ.

8. У больных с подозрением на ОКС для оценки глобального риска может использоваться измерение В-типа натрийуретического пептида или его N-концевого пропептида.

2.4. Сердечные биомаркеры в диагностике и прогнозе инфаркта миокарда

2.4.1. Биомаркеры: диагностика

1. Всем пациентам с клиническими проявлениями ОКС рекомендуется определять уровень сердечного тропонина I или T через 3 и 6 ч от начала появления симптомов для сравнения их значений в динамике.

2. У пациентов среднего или высокого риска, имеющих нормальный уровень кардиоспецифических маркеров в пределах 6 ч после появления симптомов, характерных для ОКС, следует повторно измерить уровень тропонинов.

3. В случае невозможности определения времени манифестации симптомов, возникновением ОКС следует считать первый контакт пациента с медицинским персоналом (госпитализацию).

4. Из-за низкой информативности определение изофермента MB креатинкиназы и миоглобина в современной диагностике ОКС не осуществляется.

2.4.2. Биомаркеры: прогноз

1. Для оценки прогноза используется величина прироста тропонина.

Таблица 1. Шкала риска TIMI*

Баллы риска по TIMI	Смертность от всех причин, новый или повторный инфаркт миокарда либо тяжелая возвратная ишемия, требующая проведения ургентной реваскуляризации в течение 14 дней после рандомизации, %
0-1	4,7
2	8,3
3	13,2
4	19,9
5	25,2
6-7	40,9

Примечание: * – балл риска TIMI определяется суммой наличия 7 переменных на момент поступления больного; 1 балл начисляется за каждую из следующих переменных: возраст ≥ 65 лет; ≥ 3 факторов риска ИБС; предшествующий коронарный стеноз $\geq 50\%$; отклонение сегмента ST на ЭКГ; ≥ 2 приступов стенокардии в предшествующие 24 ч; прием аспирина в предшествующие 7 сут; повышение кардиоспецифических биомаркеров.

2. У пациентов с ИМ с целью оценки размера некротической зоны необходимо повторное определение уровня тропонина на 3-й или 4-й день.

3. Для получения дополнительной прогностической информации целесообразно использовать современные биомаркеры, такие как натрийуретический пептид (В-тип).

2.5. Выписка из отделения интенсивной терапии (диагностического отделения)

1. Пациентов с симптомами ОКС без объективных признаков ишемии миокарда (неишемическая первичная ЭКГ и нормальные значения сердечных тропонинов) необходимо наблюдать в диагностическом отделении, где следует записать в динамике серию ЭКГ и определить уровень тропонина.

2. Пациентам с подозрением на ОКС, которые имеют неизменную ЭКГ и нормальный уровень сердечных тропонинов, перед выпиской (или в течение 72 ч после) целесообразно выполнить ЭКГ с нагрузочной пробой (третмил), стресс-эхокардиографию или стресс-исследование перфузии миокарда.

3. Таким же пациентам при отсутствии в анамнезе ишемической болезни сердца целесообразно выполнить коронарную компьютерную томографию-ангиографию для оценки анатомии коронарных артерий (или провести сцинтиграфию миокарда с технецием-99м) для исключения ишемии миокарда.

4. Пациентам с низким уровнем риска, которые выписываются на амбулаторное лечение, необходимо рекомендовать ежедневный прием аспирина, нитроглицерина короткого действия (при болевых приступах), при необходимости – других медикаментов, инструктировать по уровню физической активности и клинического наблюдения.

3. Ранняя госпитальная помощь

3.1. Стандартное медикаментозное лечение

3.1.1. Кислород

Оксигенотерапия показана пациентам при сатурации кислорода в артериальной крови $< 90\%$, наличии респираторного дистресс-синдрома или других факторов высокого риска гипоксемии.

3.1.2. Нитраты

1. Пациенты с ОКСбпST и продолжающейся ишемической болью должны сублингвально получать нитроглицерин (0,3-0,4 мг) каждые 5 мин до достижения максимума в 3 дозы, после чего следует оценить необходимость внутривенного введения препарата при отсутствии противопоказаний.

2. Внутривенное введение нитроглицерина показано пациентам с ОКСбпST при наличии персистирующей ишемии, сердечной недостаточности (СН) или артериальной гипертензии.

3. Нитраты не следует назначать пациентам с ОКСбпST, которые недавно принимали ингибиторы фосфодиэстеразы (в течение последних 24 ч для силденафила или варденафила, 48 ч – для тадалафила).

3.1.3. Обезболивающие

1. У пациентов с ОКСбпСТ при длительном приступе загрудинной боли, несмотря на прием антиишемических лекарственных средств в максимально переносимых дозах, целесообразно внутривенное введение сульфата морфина при отсутствии противопоказаний.

2. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (за исключением аспирина) не должны назначаться (их следует также отменить на время госпитализации по поводу ОКСбпСТ из-за повышения риска неблагоприятных кардиальных событий, связанных с ними).

3.1.4. Блокаторы β -адренорецепторов

1. Пероральная терапия блокаторами β -адренорецепторов (β -адреноблокаторами) должна быть назначена в течение первых суток пациентам с ОКСбпСТ, у которых нет симптомов декомпенсированной СН, низкой фракции выброса, повышенного риска развития кардиогенного шока или других противопоказаний к их приему.

2. При стабилизированной СН со сниженной систолической функцией рекомендуется продолжить прием одного из трех β -адреноблокаторов, снижающих смертность от СН (метопролола сукцинат, карведилол и бисопролол).

3. В первые сутки от начала развития ОКСбпСТ всем пациентам с задокументированными противопоказаниями к приему β -адреноблокаторов необходимо определить их правомерность на момент госпитализации.

4. У пациентов с нормальной функцией левого желудочка целесообразно продолжить лечение β -адреноблокаторами.

5. Внутривенное введение β -адреноблокаторов является потенциально опасным у пациентов с ОКСбпСТ, имеющих факторы риска развития шока.

3.1.5. Блокаторы кальциевых каналов

1. У пациентов с ОКСбпСТ и сохраняющейся или часто возобновляющейся ишемией, а также имеющих противопоказания к приему β -адреноблокаторов, в качестве первичной терапии должен использоваться недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов (БКК) (например верапамил или дилтиазем) при отсутствии противопоказаний к его приему.

2. Пероральный прием недигидропиридиновых БКК может быть рекомендован пациентам с ОКСбпСТ и продолжающейся ишемией после использования β -адреноблокаторов и нитратов.

3. Прием БКК рекомендован при продолжающихся ишемических симптомах, в случае низкой эффективности, развития побочных эффектов или противопоказания к применению β -адреноблокаторов.

4. Назначение БКК длительного действия и нитратов рекомендовано также больным со спазмом коронарных артерий.

5. Нифедипин не следует назначать пациентам с ОКСбпСТ без терапии β -адреноблокаторами.

3.1.6. Статины

1. У всех пациентов с ОКСбпСТ необходимо проводить терапию статинами.

2. Всем пациентам с ОКСбпСТ целесообразно выполнить исследование липидного профиля натошак в течение суток от начала события.

3.2. Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

1. Всем пациентам с фракцией выброса (ФВ) < 40%, имеющим артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД) или хроническую болезнь почек (ХБП) в анамнезе, необходимо начать или продолжить прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).

2. При непереносимости иАПФ их заменяют блокаторами ангиотензиновых рецепторов.

3. Помимо терапевтических доз иАПФ и β -адреноблокаторов, пациенты с ФВ ЛЖ < 40%, СД или СН должны получать антагонисты альдостерона — если у них нет нарушения функции почек (креатинин > 2,5 мг/дл для мужчин и > 2,0 мг/дл для женщин) или гиперкалиемии (K^+ > 5,0 мэкв/л).

3.3. Первичная антитромбоцитарная/антикоагулянтная терапия

3.3.1. Первичная пероральная и внутривенная антитромбоцитарная терапия при инвазивном лечении

1. Терапию аспирином (в нагрузочной дозе 162–325 мг и поддерживающей — 81–325 мг в сутки) у пациентов с ОКСбпСТ следует начать как можно скорее и продолжать неопределенно долго.

2. Пациентам, которые не могут принимать аспирин ввиду наличия к нему гиперчувствительности или выраженной желудочно-кишечной непереносимости, рекомендуется назначать клопидогрель (нагрузочную дозу с последующим переходом на поддерживающую).

3. Всем пациентам, перенесшим ОКСбпСТ, в добавление к аспирину необходимо назначать ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрель или тикагрелор), по меньшей мере — на протяжении 12 мес при отсутствии противопоказаний. Схемы приема:

- клопидогрель 300 или 600 мг нагрузочной дозы, затем 75 мг в сутки — поддерживающей;
- или тикагрелор 180 мг нагрузочной дозы, затем 90 мг 2 раза в сутки — поддерживающей.

4. При назначении антагониста P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов пациентам с ОКСбпСТ, у которых применяется ранняя инвазивная или антиишемическая стратегия, целесообразно отдавать предпочтение тикагрелору.

5. Пациентам с высоким риском (повышенный уровень тропонинов), у которых применяется ранняя инвазивная стратегия и двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ), в качестве одного из препаратов выбора может использоваться ингибитор гликопротеиновых рецепторов (ИГР) P_{1b}/P_{1a} тромбоцитов. При этом предпочтение следует отдать эптифибатида или тирофибану.

3.3.2. Начальная парентеральная антикоагулянтная терапия

1. Всем пациентам с ОКСбпСТ в дополнение к антитромбоцитарной рекомендуется антикоагулянтная

Таблиця 2. Факторы, ассоциированные с выбором инвазивной или ишемически-направленной стратегии для пациентов с ОКСбпST

Немедленное инвазивное вмешательство (в пределах 2 ч)	Рефрактерная стенокардия Признаки/симптомы сердечной недостаточности, возникновение или усугубление митральной регургитации Гемодинамическая нестабильность Возвратная стенокардия или стенокардия покоя Устойчивая желудочковая тахикардия или фибрилляции желудочков
Ишемически-направленная стратегия	Низкий риск по шкале TIMI [0 или 1] Тропонин-негативные пациенты женского пола с низким риском Предпочтение пациента или врача при условии отсутствия признаков высокого риска
Раннее инвазивное вмешательство (в течение 24 ч)	Ни один из вышеперечисленных, индекс GRACE >140 Повышение уровней тропонинов Новая или предположительно новая депрессия сегмента ST
Позднее инвазивное вмешательство (в течение 25-72 ч)	Ни один из вышеперечисленных, наличие сахарного диабета, почечной недостаточности (СКФ < 60 мл/мин/1,73м ²) Снижение систолической функции левого желудочка (ФВ < 40%) Ранняя постинфарктная стенокардия Недавно выполненное ЧКВ (в течение 6 мес) Недавно выполненное АКШ Индекс GRACE 109-140, индекс TIMI ≥ 2

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФВ – фракция выброса, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АКШ – аортокоронарное шунтирование.

терапия независимо от первоначальной стратегии лечения. Варианты лечения включают:

- эноксапарин: 1 мг/кг подкожно каждые 12 ч (у пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин дозу снижают до 1 мг/кг подкожно 1 раз в сутки) в течение всего срока госпитализации или в период проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ);

- бивалирудин: в нагрузочной дозе 0,10 мг/кг с последующими введением в дозе 0,25 мг/кг в час (только для больных с ранней инвазивной стратегией) в период проведения диагностической ангиографии или ЧКВ с предварительным назначением ИГР IIb/IIIa тромбоцитов на фоне ДАТ;

- фондапаринукс: 2,5 мг подкожно ежедневно, в течение всего времени пребывания в стационаре или в период проведения ЧКВ;

- в том случае, когда ЧКВ выполняется на фоне подкожного введения фондапаринукса, с целью снижения риска катетерного тромбоза необходимо назначить дополнительный антикоагулянт (нефракционированный гепарин [НФГ] или бивалирудин);

- НФГ внутривенно: нагрузочная доза 60 МЕ/кг (максимум 4000 МЕ) с последующей инфузией 12 МЕ/кг в час (максимум 1000 МЕ/ч), скорректированная по активированному частичному тромбопластиновому времени, продолжительностью 48 ч или в период проведения ЧКВ.

2. У пациентов с ОКСбпST нельзя использовать внутривенную фибринолитическую терапию.

3.4. Ишемически-направленная (консервативная) стратегия по сравнению с первичной инвазивной

3.4.1. Первичная инвазивная и ишемически-направленная стратегия

Схема первичной инвазивной и ишемически-направленной стратегии представлена на рисунке.

1. Немедленная инвазивная стратегия (диагностическая ангиография с реваскуляризацией при необхо-

димости) показана пациентам с ОКСбпST и рефрактерной стенокардией или гемодинамической/электрической нестабильностью (без серьезных сопутствующих заболеваний или противопоказаний к подобным процедурам).

2. Ранняя инвазивная стратегия (диагностическая ангиография с реваскуляризацией при необходимости) показана пациентам со стабильным состоянием при поступлении (без серьезных сопутствующих заболеваний или противопоказаний к подобным процедурам), у которых имеется высокий риск клинических событий (табл. 2).

3. Для пациентов с ОКСбпST и стабильным состоянием при поступлении, у которых имеется повышенный риск развития клинических событий, целесообразно выбрать раннюю инвазивную стратегию (в течение 24 ч после поступления) вместо поздней инвазивной стратегии (в течение 24-72 ч). Для пациентов, находящихся вне зоны высокого/среднего риска, приемлема поздняя инвазивная стратегия.

4. Ишемически-направленная стратегия может быть рассмотрена для исходно стабильных пациентов (без серьезной сопутствующей патологии или противопоказания к такому подходу), которые имеют повышенный риск клинических событий.

5. Применение ишемически-направленной стратегии для первоначально стабильных пациентов (без серьезных сопутствующих заболеваний или противопоказаний к такому подходу) может быть целесообразным после рассмотрения предпочтений врача и больного.

6. Раннюю инвазивную стратегию (диагностическая ангиография с реваскуляризацией при необходимости) не рекомендуется проводить у больных:

- с сопутствующими заболеваниями (например печеночная, почечная, легочная недостаточность, рак), при которых риск перевешивает пользу;
- тропонин-негативных пациентов женского пола с острой загрудинной болью и низкой вероятностью ОКС.

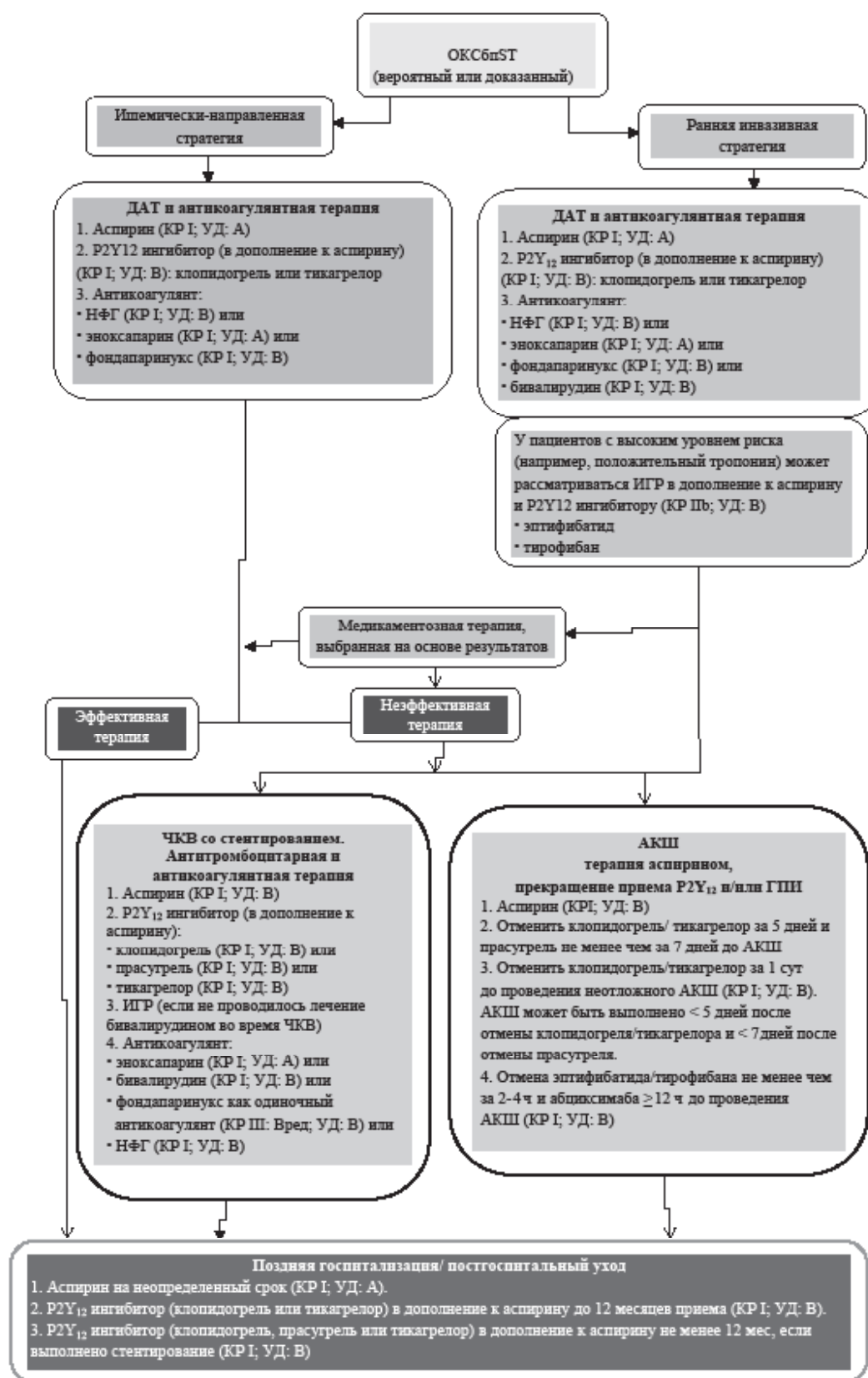


Рисунок. Алгоритм ведения пациентов с вероятным или доказанным ОКС/бпСТ

Примечание: КР – класс рекомендаций; УД – уровень доказательств.

Класс рекомендаций (КР)

Класс I: Польза >>> Риск (Вмешательство/лечение должно быть проведено/назначено) – наличие доказательств и/или единства мнений экспертов, что данный метод диагностики или лечения целесообразен и эффективен.

Класс II: наличие противоречивых доказательств и/или расхождения во мнениях экспертов о пользе/эффективности метода диагностики или лечения:

IIa: Польза >> Риск (целесообразно выполнять вмешательство/назначать лечение) – преобладают доказательства и/или мнения экспертов о его пользе и эффективности;

IIb: Польза ≥ Риск (может быть рассмотрено проведение вмешательства/назначение лечения) – его польза и эффективность недостаточно подтверждены доказательствами и/или мнением экспертов.

Класс III: Пользы не выявлено или **Класс III: Вред** – наличие доказательств и/или единства мнений экспертов, что данный метод диагностики/лечения не является полезным и эффективным, а в ряде случаев может быть и вредным.

Уровни доказательности (УД)

A – рекомендации базируются на результатах нескольких рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.

B – рекомендации базируются на результатах одного рандомизированного клинического или нескольких нерандомизированных исследований.

C – рекомендации базируются на общем мнении экспертов и/или результатах небольших или ретроспективных исследований и регистров.

3.5. Стратификация риска пациентов с ОКСбпСТ и ишемически-направленной стратегией перед выпиской

1. Неинвазивное нагрузочное тестирование рекомендовано пациентам из группы низкого и умеренного риска, у которых отсутствует ишемия в покое или при низкой физической активности в течение как минимум 12-24 ч.

2. Упражнения на тредмиле полезны для пациентов, способных выполнять физические упражнения, у которых на ЭКГ отсутствуют исходные изменения сегмента ST.

3. Методику визуализации следует использовать при ведении пациентов, способных выполнять физические упражнения, у которых имеются депрессия сегмента ST в покое. Если пациенты проходят нагрузочный тест низкого уровня, методика визуализации может повысить чувствительность.

4. Фармакологическое нагрузочное тестирование с визуализацией рекомендуется в тех случаях, когда физические ограничения исключают возможность проведения полноценного тестирования посредством физических упражнений.

5. Неинвазивный метод визуализации рекомендуется проводить для оценки функции левого желудочка у пациентов с установленным ОКС.

4. Реваскуляризация миокарда

4.1. ЧКВ – общие положения

4.1.1. ЧКВ – пероральные или внутривенные антитромбоцитарные средства

1. Пациентам, которые до ЧКВ ежедневно принимали аспирин, перед проведением вмешательства необходимо назначить непокрытую энтеросолюбильной оболочкой форму препарата в дозе 81-325 мг.

2. Пациентам, которые ранее не принимали аспирин, перед проведением ЧКВ необходимо назначить непокрытую энтеросолюбильной оболочкой форму препарата в дозе 325 мг как можно скорее.

3. После проведения ЧКВ следует продолжать прием аспирина в дозе 81-325 мг в сутки неопределенно долго.

4. Перед проведением ЧКВ с имплантацией стентов необходимо назначить нагрузочную дозу ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Схемы приема:

- клопидогрель 600 мг, либо
- празугрель 60 мг, либо
- тикагрелор 180 мг.

5. Пациентам с ОКСбпСТ и высокой степенью риска (например повышенный уровень тропонина), которым перед проведением ЧКВ были назначены некорректные дозы клопидогреля или тикагрелора, целесообразно рекомендовать прием ИГР Пб/Ша тромбоцитов (абциксимаб, двойную дозу эптифибатиды или высокие дозы тирофибана).

6. Пациенты, перенесшие ОКСбпСТ, которым был имплантирован коронарный стент (BMS либо DES), должны принимать ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов по меньшей мере на протяжении 12 мес.

Схемы приема:

- клопидогрель 75 мг в сутки, либо
- празугрель 10 мг в сутки, либо
- тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки.

7. У пациентов с ОКСбпСТ, у которых применяется ранняя инвазивная или антиишемическая стратегия, при выборе антагониста P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов рекомендуется отдавать предпочтение тикагрелору.

8. У пациентов с невысоким риском кровотечений, которым планируется проведение ЧКВ, при выборе антагониста P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов рекомендуется отдавать предпочтение празугрелю.

9. Пациентам с ОКСбпСТ и высокой степенью риска (например повышенный уровень тропонина), которые получали НФГ и адекватные дозы клопидогреля, во время проведения ЧКВ целесообразно назначить ИГР Пб/Ша тромбоцитов (абциксимаб, двойную дозу эптифибатиды или высокие дозы тирофибана).

10. После проведения ЧКВ рекомендуется отдавать предпочтение поддерживающей дозе аспирина 81 мг в сутки по сравнению с более высокими дозами препарата.

11. В том случае, когда риск возникновения кровотечения превышает предполагаемую пользу от продолжительного приема антагонистов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов после имплантации стента, рекомендована досрочная (до 12 мес) отмена препаратов.

12. Прием ДАТ свыше 12 мес иногда может рассматриваться у пациентов с имплантированными стентами.

13. Пациентам, перенесшим транзиторные ишемические атаки, не рекомендуется назначение празугреля.

4.1.2. ЧКВ – антикоагулянтная терапия

1. Пациентам с ОКСбпСТ, которым планируется проведение ЧКВ, с целью уменьшения риска развития интракоронарного или катетерного тромбоза необходимо назначить антикоагулянтную терапию.

2. Таким пациентам, которым планируется ЧКВ, целесообразно назначить НФГ.

3. Пациентам с ОКСбпСТ, которым планируется проведение ЧКВ, целесообразно назначить бивалирудин в комбинации или без НФГ.

4. Пациентам с ОКСбпСТ, которые получили менее двух терапевтических доз эноксапарина (1 мг/кг подкожно) или последняя инъекция была сделана за 8-12 час до ЧКВ, перед вмешательством рекомендуется введение дополнительной дозы препарата (0,3 мг/кг внутривенно).

5. Если ЧКВ выполняется на фоне подкожного введения фондапаринукса, с целью снижения риска катетерного тромбоза необходимо дополнительно назначить НФГ (85 МЕ/кг внутривенно).

6. У пациентов с ОКСбпСТ после проведения ЧКВ антикоагулянтная терапия должна быть прекращена, если нет причины для ее продолжения.

7. У пациентов с ОКСбпСТ и высоким риском кровотечений при проведении ЧКВ предпочтительней использовать монотерапию бивалирудином, чем комбинацию НФГ и ИГР Пб/Ша тромбоцитов.

8. При проведении ЧКВ фондапаринукс не должен использоваться в качестве единственного антикоагулянта в связи с повышенным риском катетерного тромбоза.

4.2. Аортокоронарное шунтирование – антитромбоцитарные средства

1. Всем пациентам перед проведением аортокоронарного шунтирования (АКШ) необходимо назначить аспирин, не покрытый энтеросолюбильной оболочкой, в дозе 81–325 мг.

2. Пациентам, которым планируется проведение АКШ, необходимо прекратить прием клопидогреля и тикагрелора минимум за 5 дней, а празугреля – за 7 дней до операции.

3. Пациентам, которым показано urgentное АКШ, следует отменить клопидогрель и тикагрелор минимум за 1 сут до вмешательства для ограничения кровопотери.

4. Пациентам, которым показано АКШ, следует отменить короткодействующие ИГР IIb/IIIa тромбоцитов (эптифибатид, тирофибан) как минимум за 2–4 ч до вмешательства, абиксимаб – за 12 ч для ограничения кровопотери и объема трансфузии.

5. Ведение пациентов в стационаре, выписка из клиники, амбулаторное наблюдение

5.1. Больничный режим и применение препаратов на момент выписки

1. Прием антиангинальных препаратов, которые использовались в стационаре с целью контроля ишемии, должен быть продолжен после выписки у пациентов с ОКСбпСТ, не подвергавшихся реваскуляризации, с неполной/безуспешной реваскуляризацией, с возобновившимися после реваскуляризации симптомами ишемии. Может потребоваться титрование их доз.

2. Все пациенты, перенесшие ОКСбпСТ, должны получать нитроглицерин сублингвально/в виде спрея с подробными вербальными и письменными инструкциями по его применению.

3. Перед выпиской пациенты, перенесшие ОКСбпСТ, должны быть проинформированы о симптомах ишемии миокарда и ИМ, а также должны получить четкие вербальные и письменные инструкции о последовательности своих действий при возникновении вышеуказанных симптомов.

4. Перед выпиской такие пациенты и/или их попечители должны получить исчерпывающую информацию о группах принимаемых препаратов, цели, дозах, длительности и кратности их приема, возможных побочных действиях.

5. В случае возникновения у пациента, перенесшего ОКСбпСТ, приступа стенокардии длительностью > 1 мин и не купирующегося самостоятельно в течении 3–5 мин, рекомендован прием 1 дозы нитроглицерина сублингвально/в виде спрея. Кроме того, таким пациентам рекомендуется безотлагательно звонить в службу скорой медицинской помощи для получения консультации.

6. В случае развития нестабильной стенокардии (повышение частоты, увеличение продолжительности приступов, снижение толерантности к физической нагрузке, появление стенокардии покоя) пациент должен немедленно обратиться к своему лечащему врачу для определения дальнейшей тактики лечения и обследования.

7. Перед выпиской пациенты должны проходить обучение по модификации факторов кардиоваскулярного риска.

5.2. Прием пероральных антитромбоцитарных препаратов в стационаре и амбулаторно

1. Аспирин должен приниматься неопределенно долго. Для пациентов, принимающих тикагрелор, поддерживающая доза аспирина составляет 81 мг в сутки, для всех остальных – 81–325 мг в сутки.

2. Всем пациентам, перенесшим ОКСбпСТ, в добавление к аспирину необходимо назначать ингибиторы P2Y12 рецепторов тромбоцитов (клопидогрель или тикагрелор), по меньшей мере на протяжении 12 мес при отсутствии противопоказаний. Схемы приема:

- клопидогрель 75 мг в сутки, либо
- тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки.

3. Пациенты, перенесшие ОКСбпСТ, которым был имплантирован коронарный стент (BMS либо DES), должны принимать ингибиторы P2Y12 рецепторов тромбоцитов, по меньшей мере – на протяжении 12 мес. Схемы приема:

- клопидогрель 75 мг в сутки, либо
- празугрель 10 мг в сутки, либо
- тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки.

4. У пациентов, перенесших ОКСбпСТ, вне зависимости от реперфузионной стратегии рекомендуется отдавать предпочтение поддерживающей дозе аспирина 81 мг в сутки по сравнению с более высокими дозами.

5. У пациентов с ОКСбпСТ, у которых применяется ранняя инвазивная или антиишемическая стратегия, при выборе антагониста P2Y12 рецепторов тромбоцитов целесообразно отдавать предпочтение тикагрелору.

6. У пациентов с невысоким риском кровотечений, которым проводится ЧКВ, при выборе антагониста P2Y12 рецепторов тромбоцитов рекомендуется отдавать предпочтение празугрелю.

7. В том случае, когда риск возникновения кровотечения превышает предполагаемую пользу от продолжительного приема антагонистов P2Y12 рецепторов тромбоцитов после имплантации стента, рекомендована досрочная (до 12 мес) отмена препаратов.

8. Прием ДАТ свыше 12 мес может рассматриваться у пациентов с имплантированными стентами.

5.3. Комбинированный прием пероральных антикоагулянтов и антитромбоцитарной терапии

1. Продолжительность приема тройной антитромбоцитарной терапии, включающей антагонисты витамина К, аспирин и антагонисты P2Y12 рецепторов тромбоцитов у больных с ОКСбпСТ, должна быть минимальной (насколько это возможно), чтобы ограничить риск кровотечений.

2. Ингибиторы протонной помпы должны быть назначены пациентам с ОКСбпСТ, нуждающимся в тройной антитромбоцитарной терапии, с наличием в анамнезе эпизодов кровотечений из органов пищеварительного канала.

3. Применение ингибиторов протонной помпы у пациентов с ОКСбпСТ, нуждающихся в тройной антитромбоцитарной терапии, без эпизодов кровотечений из органов пищеварительного канала в анамнезе, также является обоснованным.

4. Поддержание МНО на уровне 2,0-2,5 на фоне приема пероральных антикоагулянтов может быть обоснованным у пациентов с ОКСбпСТ, получающих аспирин и антагонист P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов.

5.4. Стратегии снижения риска при вторичной профилактике коронарных событий

1. Все пациенты с ОКСбпСТ должны быть включены в программу комплексной сердечно-сосудистой реабилитации до выписки из стационара либо во время первого амбулаторного визита.

2. Применение пневмококковой вакцины рекомендовано у пациентов старше 65 лет, а также у лиц с высоким кардиоваскулярным риском.

3. Пациенты должны быть обучены тактике контроля холестерина, артериального давления, осведомлены о необходимости отказа от курения и коррекции образа жизни.

4. Пациенты, перенесшие ЧКВ или АКШ, должны быть проинформированы, что операция по реваскуляризации миокарда не устраняет необходимость коррекции образа жизни.

5. Потребность пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в медикаментозном лечении хронического болевого синдрома должна быть оценена перед выпиской из стационара. Лечение болевого синдрома до назначения НПВП стоит начинать с ацетаминофена, неацетилованных салицилатов, трамадола или невысоких доз наркотических анальгетиков при недостаточном уровне обезболивания.

6. Возможно использование неселективных НПВП, таких как напроксен, если терапия с применением ацетаминофена, неацетилованных салицилатов, трамадола или низких доз наркотических анальгетиков была неэффективной.

7. НПВП с повышением степени относительной ЦОГ-2 селективности могут рассматриваться как препарат выбора для обезболивания только при неэффективности терапии с применением ацетаминофена, неацетилованных салицилатов, трамадола, низких доз наркотических анальгетиков или неселективных НПВП. Прием селективных НПВП допустим в минимально эффективных дозах и короткого промежутка времени.

8. Витамины-антиоксиданты (например витамины Е, С или бета-каротин) не должны применяться с целью вторичной профилактики у пациентов с ОКСбпСТ.

9. С той же целью не должны применяться фолиевая кислота, витамины В₆ и В₁₂.

10. Гормональная заместительная терапия, включающая эстроген с/без прогестерона, не должна применяться

для вторичной профилактики коронарных событий у пациенток, перенесших ОКСбпСТ в период постменопаузы. Возобновление данной терапии также не рекомендуется, кроме случаев, когда преимущества от приема гормональной заместительной терапии превосходят риск.

11. НПВП с повышением степени относительной ЦОГ-2 селективности не должны назначаться для обезболивания пациентам с заболеваниями опорно-двигательного аппарата при наличии удовлетворительного эффекта от терапии ацетаминофеном, неацетилованными салицилатами, трамаолом, низкими дозами наркотических анальгетиков или неселективных НПВП.

5.5. План амбулаторного лечения пациентов с ОКСбпСТ

1. Для предотвращения повторных госпитализаций пациентов, перенесших ОКСбпСТ, должна быть организована эффективная система амбулаторного наблюдения.

2. Алгоритм амбулаторного ведения пациентов, перенесших ОКСбпСТ, сформированный на основе доказательной базы, должен включать повышение приверженности к терапии, своевременное посещение кардиолога, контроль за соблюдением диеты и уровнем физической активности, мероприятия по вторичной профилактике.

3. Пациенты должны быть подробно проинформированы о допустимом уровне физических нагрузок (подъем по лестнице, работа в саду, дома). Особое внимание необходимо уделить вопросам готовности к возобновлению вождения автомобиля, трудовой деятельности и сексуальной активности.

4. Рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа.

6. Особые категории пациентов

6.1. ОКСбпСТ у пожилых (≥ 75 лет) пациентов

1. У пожилых пациентов с ОКСбпСТ должно быть проведено лечение согласно руководству направленной медикаментозной терапии — guideline-directed medical therapy (GDMT) и осуществлена ранняя инвазивная стратегия, а при необходимости — реваскуляризация.

2. Подбор фармакологической терапии таким пациентам должен проводиться в индивидуальном порядке в дозе, скорректированной с учетом массы тела и/или клиренса креатинина для снижения риска возникновения побочных эффектов, связанных с возрастными изменениями фармакокинетики/динамики, объема распределения препарата в организме, коморбидных заболеваний, лекарственного взаимодействия и повышенной фармакочувствительности.

3. Выбор стратегии ведения пожилых пациентов с ОКСбпСТ должен осуществляться с учетом их пожеланий, наличия сопутствующих заболеваний, функционального и когнитивного статуса, а также предполагаемой продолжительности жизни.

4. У пожилых пациентов с ОКСбпСТ использование бивалирудина более предпочтительно, чем комбинированное применение ИГР Пб/Ппа и НФГ, так как

он обладает сопоставимой эффективностью и более низким риском кровотечений.

5. Проведение АКШ у таких пациентов является более предпочтительным, чем ЧКВ, особенно при наличии СД или поражения трех коронарных артерий (индекс SYNTAX > 22) независимо от вовлечения проксимальной части левой передней нисходящей артерии. Это снижает риск возникновения сердечно-сосудистых событий, повторной госпитализации и улучшает их выживаемость.

6.2. Сердечная недостаточность и кардиогенный шок

1. Пациентам с ОКСбпСТ и СН в анамнезе должно быть проведено лечение в соответствии с теми же принципами стратификации риска и рекомендациями, которые применяются у пациентов без признаков СН.

2. Выбор стратегии реваскуляризации должен быть основан на степени, выраженности и объеме ишемического поражения, сопутствующей кардиальной патологии, выраженности дисфункции левого желудочка и наличии реваскуляризации в анамнезе.

3. Ранняя реваскуляризация рекомендована пациентам с кардиогенным шоком в связи с резким ухудшением насосной функции сердца на фоне ОКСбпСТ.

6.3. Сахарный диабет

1. Медикаментозное лечение в острой фазе ОКСбпСТ и решение о том, выполнять ли нагрузочное тестирование, ангиографию и реваскуляризацию, должны быть одинаковыми применительно к пациентам с СД и без него.

6.4. Пациенты с АКШ в анамнезе

1. Пациентам с ОКСбпСТ и АКШ в анамнезе должна быть назначена антиагрегантная и антикоагулянтная терапия в соответствии с рекомендациями GDMT. Ввиду высокого риска у таких пациентов необходимо рассмотреть возможность раннего инвазивного лечения.

6.5. Периоперационный ОКСбпСТ при некардиальных вмешательствах

1. Пациентам с периоперационным ОКСбпСТ, возникшим при проведении некардиальных вмешательств, должно быть проведено лечение согласно рекомендациям GDMT, как и лицам общей популяции с учетом специфики проведенной операции и тяжести синдрома.

2. Терапия пациентов с ОКСбпСТ, возникшим после проведения некардиального вмешательства, должна быть направлена на устранение его причины.

6.6. Хроническая болезнь почек

1. У пациентов с ОКСбпСТ следует оценивать клиренс креатинина и соответствующим образом корректировать дозировку выводимых почками препаратов с учетом их фармакокинетики.

2. Пациентам, которым планируется проведение коронарографии или ангиографии левого желудочка, рекомендовано назначение адекватной гидратации.

3. Инвазивная стратегия оправдана у лиц с легкой (стадия 2) и умеренной (стадия 3) ХБП.

6.7. Пациенты женского пола

1. Женщин с ОКСбпСТ следует вести посредством такой же фармакотерапии, что и мужчин, как в стационаре, так и при вторичной профилактике, корректируя дозу антитромботических и антикоагулянтных препаратов с учетом массы тела и почечной функции, для снижения риска кровотечений.

2. При наличии высокого риска (например повышение уровня тропонина) таким пациентам рекомендовано раннее инвазивное вмешательство.

3. Реваскуляризация миокарда является оправданной у беременных женщин с ОКСбпСТ в том случае, если медикаментозная тактика лечения ишемии миокарда является неэффективной в предупреждении жизнеугрожающих осложнений.

4. Женщинам с ОКСбпСТ с низким риском не рекомендовано проведение раннего инвазивного вмешательства ввиду отсутствия пользы и возможности нанесения вреда.

6.8. Анемия, кровотечения и гемотрансфузии

1. У всех пациентов с ОКСбпСТ должен быть оценен риск кровотечений.

2. С целью снижения риска кровотечений коррекция антикоагулянтной и антиагрегантной терапии должна быть проведена по массе тела пациентов и состояния функции почек (у лиц с ХБП).

3. Не рекомендуется прибегать к рутинному переливанию крови гемодинамически стабильным пациентам с ОКСбпСТ, у которых уровень гемоглобина > 8 г/дл.

6.9. Лица, употребляющие кокаин и метамфетамин

1. Лечение пациентов с ОКСбпСТ должно быть одинаковым применительно и к пациентам, употребляющим кокаин и метамфетамин в анамнезе.

2. Пациентам с ОКСбпСТ и признаками острой интоксикации кокаином/метамфетамином на фоне АГ и тахикардии рекомендовано назначение бензодиазепинов (возможна комбинация с нитроглицерином).

3. Пациентам с ОКСбпСТ и признаками острой интоксикации кокаином/метамфетамином (эйфория, тахикардия, АГ) не следует назначать β-адреноблокаторы в связи с риском усиления коронарного спазма.

6.10. Вазоспастическая стенокардия (Принцметала)

1. У пациентов с вазоспастической стенокардией рекомендовано использовать блокаторы кальциевых каналов или их сочетание с нитратами длительного действия.

2. Для лечения таких пациентов рекомендовано применение ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, отказ от курения и модификация других факторов риска атеросклероза.

3. Коронарная ангиография (инвазивная или неинвазивная) рекомендована больным с эпизодической болью в грудной клетке, сопровождающейся преходящим подъемом сегмента ST, для исключения тяжелой обструктивной ишемической болезни сердца.

4. Проведение провокационного тестирования во время инвазивной коронарной ангиографии можно рассматривать в отношении пациентов с подозрением на вазоспастическую стенокардию, когда клинические проявления и неинвазивные методы диагностики не информативны для верификации диагноза.

6.11. ОКС у пациентов с нормальными коронарными артериями на ангиографии

1. Если при коронарографии выявлены нормальные артерии и имеется подозрение на наличие эндотелиальной дисфункции, можно рассмотреть проведение инвазивной физиологической оценки, такой как измерение коронарного резерва кровотока.

6.12. Стрессовая (Такоубо) кардиомиопатия

1. Стрессовая (Такоубо) кардиомиопатия должна быть заподозрена у пациентов с ОКС и отсутствием обструктивного поражения коронарных артерий на ангиографии.

2. Для подтверждения/исключения диагноза стрессовой (Такоубо) кардиомиопатии рекомендовано проведение вентрикулографии, эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии.

3. Пациентам со стабильной гемодинамикой рекомендовано назначение традиционного лечения (иАПФ, β -адреноблокаторы, аспирин, диуретики).

4. Пациентам с тромбами левого желудочка показаны антикоагулянты.

5. Использование катехоламинов у таких пациентов с симптоматической гипотензией является обоснованным при отсутствии обструкции выходного тракта.

6. Использование внутриаортального баллон-насоса оправдано у лиц с рефрактерным шоком.

7. У пациентов с обструкцией выходного тракта рекомендовано использование β - и α -адреноблокаторов.

8. Профилактическая антикоагуляция должна быть рассмотрена для предупреждения тромбоза левого желудочка.

Подводя итог, следует сказать, что новые рекомендации по ведению пациентов с ОКСбпСТ, созданные Американской ассоциацией сердца и Американским колледжем кардиологов, должны стать руководством к действию для специалистов, занимающихся этой проблемой, на ближайшие несколько лет.

Источник

Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. — 2014. — Vol. 130. — P. 2354-2394.

Лекарство от изжоги может способствовать возникновению сердечного приступа

Сотрудники Стэнфордского университета (Калифорния, США) связали прием препаратов против изжоги с повышенным риском возникновения сердечного приступа. Речь идет об ингибиторах протонной помпы, которые уменьшают секрецию соляной кислоты в желудке. Авторы исследования проанализировали 16 млн медицинских записей и определили почти 300 тыс. человек, которые обращались к врачам с жалобами на изжогу. Затем ученые проанализировали частоту возникновения сердечных приступов у пациентов, принимавших ингибиторы протонной помпы, а также у тех, кто не использовал эти препараты. Согласно данным, представленным в журнале PLOS One, прием лекарственных средств, подавляющих выделение кислоты в желудке, повышает риск возникновения сердечного приступа на 21%. Учитывая дизайн

ДАЙДЖЕСТ

исследования, авторы не смогли обосновать полученные данные. «Мы считаем, что пациенты должны подумать о соотношении риска и пользы, а также обсудить это со своим лечащим врачом», — считает соавтор исследования Николас Липер (Nicholas Leeper). По его мнению, Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) должно принять к сведению полученные данные. Ученые высказали мнение, что ингибиторы протонного насоса могут снижать производство окиси азота в тканях сердечно-сосудистой системы. В то же время они подчеркнули, что только проведение клинических исследований позволит подтвердить наличие связи между приемом лекарств от изжоги и сердечным приступом.

По материалам: medportal.ru

Материал подготовлен порталом Медфармконнект:

http://medpharmconnect.com/News/world_market_news/20447.htm

Vanessa Caldeira Pereira, Carlos Clayton Macedo de Freitas, Gustavo José Luvizutto, Marcone Lima Sobreira, Daniel Escobar Bueno Peixoto, Inaldo do Nascimento Magalhães, Rodrigo Bazan, Gabriel Pereira Braga
Школа медицины Ботукату, Университет Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Ботукату, Бразилия

Инсульт как первое клиническое проявление синдрома Такаясу

Синдром Такаясу (аортоартериит Такаясу) — это хроническое воспалительное заболевание, которое способно поражать как аорту и ее главные ветви, так и легочную артерию, что в результате приводит к образованию аневризм и стенозу артерий [1]. Как правило, наиболее предрасположены к этому заболеванию женщины в возрасте от 20 до 40 лет [2]. В течении синдрома Такаясу выделяют две фазы:

- ранняя, или «pre-pulseless» (до отсутствия пульса), фаза характеризуется общими симптомами: лихорадка, потеря массы тела, боль в суставах и мышцах (артралгия, миалгия), сонливость, умеренная анемия;
- поздняя, или «pulseless» (отсутствие пульса), фаза, которая характеризуется вторичными клиническими проявлениями и стенозом артерий.

Неврологические симптомы возникают в 50% случаев и чаще всего представлены головной болью, головокружением, нарушением зрения, судорожным синдромом, транзиторной ишемической атакой, инсультом или синдромом задней обратимой энцефалопатии [3].

Клинический случай

В отделение поступила 19-летняя женщина европеоидной расы из Бразилии с признаками фокального (очагового) неврологического дефицита (на 3-й день после появления первых симптомов заболевания). Ранее пациентка обращалась в другое лечебное учреждение с жалобами на чувство тревоги. При общем осмотре пациентки отмечено: асимметрия пульса на плечевой и лучевой артериях, афазия, дизартрия и правосторонняя гемиплегия. Компьютерная томография показала наличие большого участка ишемии в левом полушарии головного мозга (рис. 1).

При анализе проведенной церебральной ангиографии выявлено: окклюзия правой подключичной и левой

общей сонной артерии, стеноз брахиоцефального ствола, инверсия потока правой позвоночной артерии и левой задней соединительной артерии (рис. 2).

При проведении ультразвукового исследования брюшной полости обнаружен стеноз чревного ствола брюшной аорты (рис. 3).

Ввиду наличия инсульта у пациентки столь молодого возраста было проведено углубленное дополнительное обследование. Среди неспецифических провоспалительных маркеров отмечено повышение только показателя скорости оседания эритроцитов и уровня



Рис. 1. Большой участок ишемии в левом полушарии головного мозга (компьютерная томография)



Рис. 2. Окклюзия правой подключичной и левой общей сонной артерии, стеноз брахиоцефального ствола (ангиография)

С-реактивного белка. Во время госпитализации пациентке проводили лечение с использованием пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 1 г в сутки в течение 3 дней, а также назначался метотрексат 15 мг в сутки, ацетилсалициловая кислота 200 мг в сутки, симvastатин 20 мг в сутки. После пульс-терапии было начато лечение преднизолоном в дозе 60 мг в сутки, на фоне которого у пациентки отмечалось прогрессирующее улучшение неврологического статуса в последующие дни. Через 4 мес пациентке была проведена ангиопластика брахиоцефального ствола с применением препарата паклитексел, что значительно снизило степень стеноза. Спустя 6 мес последующего наблюдения в ходе неврологического обследования обнаружены легкая дизартрия и преобладающий фацио-брахиальный диспропорциональный гемипарез. Оценка по шкале NIHSS составила 4 балла, по модифицированной шкале Rankin — 3 балла (умеренная нетрудоспособность).

Обсуждение

Несмотря на то что частота развития инсульта при синдроме Такаясу составляет 10-20%, в литературе редко можно встретить упоминание об инсульте как о первом клиническом проявлении артериита Такаясу у молодых пациентов [4]. На различных этапах клинического наблюдения у этой пациентки не было обнаружено никаких системных клинических проявлений, что также указывает на необычную форму манифестации данного заболевания. Механизмы развития инсульта при синдроме Такаясу описываются как эмболия стенозированных или окклюзионных поражений дуги аорты и ее ветвей, артериальная гипертензия, кардиоэмболия и снижение церебрального кровотока [5].

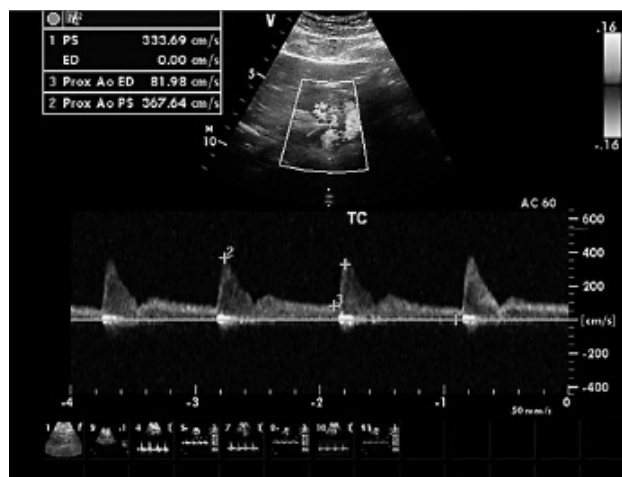


Рис. 3. Стеноз чревного ствола брюшной аорты (абдоминальная ультрасонография)

Основной целью клинического лечения аортоартериита Такаясу является контроль активности заболевания, что позволит достичь улучшения радиологической и клинической картины. Инвазивные методы лечения, включая ангиопластику и сосудистую хирургию (шунтирование), должны рассматриваться только в случае стеноза или окклюзионных поражений «критических» артерий, таких как почечные артерии, общие сонные артерии и внутренние сонные артерии.

Что же касается данного клинического случая, авторы столкнулись с задержкой в диагностике этого заболевания, так как наблюдаемые симптомы в большей мере были связаны с психическим состоянием пациентки.

В заключение следует отметить, что синдром Такаясу должен быть признан потенциальной причиной ишемического инсульта у женщин молодого возраста.

Список использованной литературы

1. Kerr G.S., Hallahan C.W., Giordano J. et al. Takayasu arteritis // Ann. Intern. Med. — 1994. — Vol. 120. — P. 919.
2. Brunner J., Feldman B.M., Tyrrell P.N. et al. Takayasu arteritis in children and adolescents // Rheumatology. — 2010. — Vol. 49. — P. 1806-1814.
3. Bicakcigil M., Aksu K., Kamali S. et al. Takayasu's arteritis in Turkey — a clinical and angiographic features of 248 patients // Clin. Exp. Rheumatol. — 2009. — Vol. 27 (1 suppl. 52). — S59-S64.
4. Sikaroodi H., Motamedi M., Kahnnoji H. et al. Stroke as the first manifestation of Takayasu arteritis // Acta Neurol. Belg. — 2007. — Vol. 107. — P. 18-21.
5. Johnston S.L., Lock R.J., Gompels M.M. Takayasu arteritis: a review // J. Clin. Pathol. — 2002. — Vol. 55. — P. 481-486.

Печатается в сокращении.
Впервые опубликовано в журнале Case Reports
in Neurology. — 2014. — Vol. 6. — P. 271-274.
Перевод: Антон Вовчек

Особенности консервативной терапии трофических язв смешанной этиологии

Несмотря на бурное развитие современных научных технологий и накопленный многовековой опыт в решении многих междисциплинарных проблем, вопросы предупреждения и эффективного лечения трофических язв сохраняют свою актуальность. Во многом это объясняется существующей тенденцией к увеличению количества и повышению распространенности так называемых болезней цивилизации, невзирая на многочисленные и многообещающие научные открытия и достижения в области нанотехнологий, робототехники, генной инженерии и т.д.

Трофические язвы в области нижних конечностей являются следствием разнообразных заболеваний, нарушающих локальную гемодинамику артериальной (хроническая артериальная недостаточность при облитерирующих заболеваниях артерий), венозной (посттромбофлебитический синдром, варикозное расширение вен), лимфатической систем, а также развивающихся на фоне диабетической микро-, макроангиопатии и нейропатии, включая микроциркуляторный уровень поражения (Оболенский В.Н. и соавт., 2009).

Пусковым фактором возникновения трофических язв являются врожденные и приобретенные заболевания и травмы, обуславливающие развитие различных патологических процессов на тканевом (ишемия, гипоксия), микроциркуляторном (микротромбозы и сдвиг форменных элементов крови, экстравазация белка в перивасальное пространство с накоплением фибрина в тканях) и клеточном (активизация лейкоцитов с выбросом лизосомальных ферментов) уровнях.

Дополнительно происходят локальные и системные сдвиги, формирующие синдром гипервязкости крови. Конечным патофизиологическим итогом развития трофических язв является тяжелый раневой сепсис и синдром полиорганной недостаточности.

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) обуславливает возникновение 70-90% трофических язв голени, которые отмечаются у 1-2% трудоспособного населения, а в группе пенсионного возраста их частота достигает 34% (Mustoe T.A., 2006; Дибиров М.Д., 2007; Howard D.P. et al., 2008). Наиболее частые причины развития ХВН – варикозная и посттромботическая болезни, на долю ангиодисплазий приходится не более 1% (Servelle M., 1985).

Облитерирующий атеросклероз является причиной возникновения трофических язв нижних конечностей в 8% случаев (кроме того, он может сопутствовать ХВН). Диабетическая микро-, макроангиопатия и дистальная нейропатия обуславливают образование трофических язв в 3% случаев. Поскольку патология венозной системы играет наиболее весомую роль в формировании трофических язв нижних конечностей, этиопатогенетические механизмы ее развития следует рассмотреть подробнее.

При изучении вопросов патогенеза варикозной трансформации вен, ХВН и трофических язв необходимо учитывать их многогранность и сложность. Согласно современным представлениям, под влиянием ряда факторов риска (отягощенная наследственность, женский пол, возраст и т.д.) формируются условия для развития венозной гипертензии, дилатации вен с последующим возникновением нарушений клапанного аппарата и обратного тока крови. Для ХВН, как и для любой хронической патологии, характерным является формирование так называемого порочного круга с участием всех вышеперечисленных факторов и механизмов, к которым присоединяются воспалительные изменения.

Клапанная недостаточность различных отделов венозного русла нижних конечностей приводит к появлению патологического ретроградного тока крови, который и является основным фактором повреждения микроциркуляторного русла. При наличии различных факторов риска и под действием гравитации в венозном колене капилляра повышается давление, снижающее артериоловеноулярный градиент, необходимый для нормальной перфузии микроциркуляторного русла. Вследствие этого возникает сначала периодическая, а затем и постоянная гипоксия тканей.

Изменение положения тела и неравномерная нагрузка на различные отделы венозного русла нижних конечностей запускает еще один малоизученный механизм, получивший название механотрансдукции, или силы сдвига. Так, под воздействием постоянно меняющегося по силе и направлению давления происходит постепенное расшатывание соединительнотканного каркаса стенки венул. При этом нарушение нормальных межклеточных взаимоотношений эндотелия венозных капилляров

приводит к активизации генов, кодирующих синтез различных молекул адгезии.

Определенные изменения претерпевает и поток крови через венозный отдел микроциркуляторного русла. У больных с венозной гипертензией наблюдается так называемый «роллинг лейкоцитов» – перекачивание их по эндотелию с уже активированными рецепторами адгезии [1].

Лейкоцитарная агрессия по отношению к венозной стенке считается стержневым механизмом, вокруг которого формируется порочный круг патогенеза заболевания (Шевченко Ю.Л., 2005). Впоследствии процессы дисфункции и дисрегуляции эндотелия, повреждения структуры венозной стенки продуктами метаболизма активированных лейкоцитов, гипертрофии венозной стенки в результате фенотипической модуляции гладкомышечных клеток становятся основными звеньями патогенеза варикозной трансформации вен.

Следует отметить, что до появления трофических язв как поздней стадии варикозной болезни у многих пациентов имеют место различные формы системной патологии артериальных сосудов: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей и т.д. Течение этих заболеваний в свою очередь также может осложниться образованием язв в области нижних конечностей, но уже вследствие нарушений артериального кровотока. Нарушения микроциркуляции приводят к болевому синдрому и трофическим расстройствам с развитием некротического поражения мягких тканей.

По данным В.Н. Малины (2009), более 20% пациентов с трофическими язвами голени страдают сочетанным поражением вен и артерий нижних конечностей. При этом у 65% из них отмечено гемодинамически значимое поражение артерий, требующее решения вопроса о необходимости его хирургической коррекции. Автор отмечает, что среди многочисленных работ по лечению трофических язв, вышедших за последние 20 лет, публикации, посвященные особенностям диагностики и лечебной тактики у больных с трофическими язвами на фоне сочетания венозной и артериальной недостаточности, встречаются редко (Treiman G., 2001; Romanelli M., 2007). Таким образом, на повестку дня выходит достаточно актуальный вопрос: как должна дифференцироваться тактика ведения таких пациентов в зависимости от преобладания поражения венозного или артериального сосудистого русла.

Авторы использовали в качестве скринингового метода диагностики сопутствующего ХВН поражения артерий ультразвуковое дуплексное сканирование с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). С целью выбора дальнейшей лечебной тактики на основании клинических данных, значения ЛПИ, уровня транскутанного напряжения кислорода ($TcPO_2$) оценивали степень выраженности поражения артерий: гемодинамически незначимое, значимое и тяжелое.

В выводах по результатам исследования авторы указывают, что в диагностике трофических язв нижних конечностей наиболее важным является выявление ведущего этиологического фактора, лежащего в основе последующего выбора тактики лечения. Нетипичная локализация и клиническое течение венозной язвы позволяют предположить, что окклюзирующее поражение артерий нижних конечностей – одна из причин трофических нарушений помимо ХВН. В то же время, как отмечают исследователи, несмотря на применение комплексного диагностического подхода, однозначно судить о преобладании в генезе трофической язвы венозной или артериальной недостаточности не представлялось возможным. В этой связи авторы считают, что одним из основных критериев такого разграничения, помимо результатов инструментального обследования, являлась динамика раневого процесса в ответ на коррекцию реологических нарушений, купирование инфекционного процесса, компрессионное лечение. Если она была положительной, свидетельствуя о достаточной компенсации коллатерального кровотока, в первую очередь выполнялось хирургическое вмешательство на венах. Отсутствие репаративных процессов в язве на фоне консервативного лечения, появление вторичных некрозов являлись признаками декомпенсации артериального кровотока и показанием к его хирургической коррекции [2].

Лечение

Говоря о лечении пациентов с трофическими язвами, следует помнить, что основные усилия врачей должны быть направлены на скорейшее заживление язвенного дефекта, предупреждение прогрессирования процесса и развития осложнений и в конечном итоге – максимально возможное улучшение качества жизни пациентов.

Больным с трофическими язвами голени на фоне ХВН, сочетающейся с гемодинамически значимым поражением артерий, проводится комплексное консервативное лечение (коррекция микроциркуляторных нарушений, купирование инфекции, осторожное применение эластической компрессии), по результатам которого решается вопрос о хирургическом вмешательстве (Малина В.Н., 2009).

В настоящее время в предоперационной подготовке и послеоперационной реабилитации, а также в качестве самостоятельного вида лечения все большее значение придают методам консервативной терапии, оказывающим положительное влияние на микроциркуляторные процессы в тканях, поскольку от ее эффективности в значительной степени зависит качество жизни пациента и дальнейший прогноз его заболевания [3].

Несмотря на длительное существование проблемы трофических поражений нижних конечностей, конкретных схем лечения при сочетанном генезе язв не существует. В литературе есть множество публикаций, которые освещают особенности ведения пациентов с ХВН или хронической артериальной

недостаточностью нижних конечностей, и лишь немного – при трофических язвах смешанной этиологии. Учитывая мультифакторность данного заболевания, консервативная терапия должна включать лекарственные препараты, воздействующие одновременно на несколько звеньев патогенеза. Основными целями применения фармакотерапии должны быть уменьшение цитокиновой агрессии, купирование выраженного болевого синдрома, а также нормализация гемореологии.

У пациентов с венозными трофическими язвами в дополнение к местной терапии наиболее эффективно и экономически оправданно назначение препаратов, обладающих выраженным венотонизирующим действием, высоким лимфодренирующим эффектом, а также предотвращающих миграцию, адгезию и активацию лейкоцитов (Богданец Л.И. и соавт., 2000). Именно такими свойствами обладает периферический вазодилататор, производное метилксантина – Латрен. Разработанный отечественными учеными, это новый, более эффективный комплексный лекарственный препарат пентоксифиллина на растворе Рингера лактатном. В Кокрановской базе данных – наиболее авторитетном по уровню доказательности в области медицины информационном источнике – обращает на себя внимание информация о 12 клинических испытаниях с участием 864 пациентов. В них указано, что по результатам исследования пентоксифиллин в составе комплексной терапии достоверно улучшает заживление трофических венозных язв как в сочетании с эластической компрессией, так и без нее [4].

В исследованиях J.J. Dale et al. (1995), а также М.Т. де Сантис и соавт. (2002), сравнивали эффективность лечения данным периферическим вазодилататором в виде монотерапии или в сочетании с компрессионной терапией с плацебо и другими способами лечения венозных язв. При использовании данного препарата заживление язв отмечено в 88% случаев, в то время как в контрольной группе (плацебо) – лишь у 44% больных. Уменьшение площади язвенного дефекта наблюдалось в среднем у 93% пациентов в основной группе и у 56% – в группе плацебо.

Латрен считается основным представителем новой фармакологической группы препаратов – гемореологических средств. В основе его действия лежат следующие эффекты.

1. Повышение пластичности эритроцитов, что позволяет им проникать в сосуды с измененным просветом и улучшать кровоснабжение тканей, особенно на фоне гипоксии.
2. Снижение агрегации эритроцитов, что облегчает их проникновение во внесосудистое русло и способствует лучшей оксигенации тканей.
3. Угнетение биосинтеза фибриногена, снижение вязкости крови.

Характерно, что при таком многоплановом влиянии препарата на процессы гемостаза, риск кровотечений не повышается.

При воспалении, которое имеет место при трофической язве как венозного, так и артериального генеза, производное метилксантина обладает способностью уменьшать адгезию и агрегацию полиморфноядерных лейкоцитов, ингибировать «метаболический взрыв» и предупреждать их повреждающее действие на клетки эндотелия. Он ингибирует активность фосфодиэстеразы, тормозит разрушение цАМФ, снижает концентрацию внутриклеточного кальция и усиливает эффекты аденозина. Учитывая иммуномодулирующее действие данного препарата, в частности способность ингибировать продукцию фактора некроза опухоли, доказана эффективность его применения в ревматологии для потенцирования действия нестероидных противовоспалительных препаратов (Кевра М.К. и соавт., 2002). Кроме того, в исследовании была доказана его способность снижать частоту и выраженность НПВС-индуцированной гастропатии.

Данный периферический вазодилататор обладает слабовыраженным сосудорасширяющим эффектом и предотвращает сокращение сосудов под действием вазоконстрикторных стимулов.

Как отмечают А.Б. Яковлев, К.Н. Игрунова (2010), распространенность воспалительных реакций и нарушения сосудистой сети в патогенезе большинства заболеваний, с одной стороны, и многофакторность действия Латрена – с другой, делают его универсальным средством для коррекции данных нарушений.

Раствор Рингера лактатный в составе препарата Латрен потенцирует действие пентоксифиллина и, являясь проводником его молекулы в клетку, способствует уменьшению ацидоза в очаге воспаления. Данное свойство Рингера лактатного позволило снизить вводимую дозу основного действующего компонента в препарате. При этом сохранилась высокая эффективность его при одновременном снижении частоты и выраженности нежелательных эффектов. В результате этого применение препарата Латрен улучшает на молекулярном и субклеточном уровне энергообразование и устойчивость клеток к гипоксии, существенно повышает эластичность мембран клеток крови и эндотелия, что делает его перспективным универсальным средством с антигипоксическими, гемодинамическими и реологическими свойствами.

Латрен рекомендуется назначать по 200 мл внутривенно 1-2 раза в сутки на протяжении 14 дней (Мишалов В.Г., 2010). При тяжелом состоянии пациента (особенно при постоянной боли, гангрене или трофических язвах) возможно проведение инфузии препарата на протяжении 24 ч. При такой схеме введения дозу определяют из расчета 0,6 мг/кг/ч. При этом, независимо от массы тела пациента, максимальная суточная доза составляет 1200 мг.

С учетом всего вышесказанного представляют интерес данные, полученные в следующих исследованиях. Так, Ю.Ю. Кобеляцкий и соавт., оценивающие эффективность Латрена при лечении больных с ишемической болезнью нижних конечностей,

отмечают, что ряд эффектов, несмотря на логичность их возникновения, был неожиданным и свидетельствует об усиленном микроциркуляторном действии препарата. Наряду со снижением исходно повышенного уровня фибриногена с третьих суток, увеличением минутного диуреза на фоне инфузии Латрена у большинства больных при введении препарата отмечено купирование стойкого (несмотря на введение наркотических анальгетиков, спазмолитиков и НПВС) болевого синдрома в области травм и послеоперационных ран [5].

В исследовании В.В. Лебедюк (2008) было доказано, что Латрен, повышая уровень тромбомодулина в ишемизированных тканях, снижает коагуляционный эффект гипоксии. Под действием Латрена происходит повышение деформируемости нейтрофилов, что в свою очередь способствует более раннему купированию синдрома системного воспалительного ответа. Также наблюдается уменьшение образования свободных радикалов, освобождение эластаз, снижение уровня провоспалительных цитокинов и коагуляционного потенциала.

По мнению М.А. Трещинской и соавт. (2008), сравнительный анализ эффективности комплексного препарата Латрен и стандартного раствора пентоксифиллина показал, что несмотря на различия в дозе, Латрен обладает рядом преимуществ:

- оказывает достоверно большее влияние на выраженность таких симптомов, как головная боль, головокружение и общее недомогание;
- на фоне лечения Латреном симптомы уменьшаются на 3-ьи сутки лечения, при использовании раствора пентоксифиллина – только на 5-й день.

Результаты данного исследования также свидетельствуют о более выраженном микроциркуляторном действии Латрена по сравнению с пентоксифиллином [6]. Авторы исследования отмечают, что раствор Рингера лактатный в составе препарата Латрен смягчает «предвиденное» побочное действие пентоксифиллина, а также позволяет снизить его дозу при введении.

Согласно данным ГП «Государственный фармакологический центр» МЗ Украины за 2008 г., при применении Латрена – как комбинации пентоксифиллина и Рингера лактатного – не зафиксировано побочных реакций, в отличие от других производных метилксантина [7].

Таким образом, фармакологическая многогранность действий и значительно повышенная эффективность пентоксифиллина на Рингере лактатном обуславливают целесообразность применения Латрена как при ишемических нарушениях у больных с атеросклеротическими поражениями артерий нижних конечностей, сахарного диабета СД, так и при трофических расстройствах вследствие нарушенного периферического артериального или венозного кровотока.

Возвращаясь к проблеме эндотелиальной дисфункции как к одному из основных патогенетических механизмов развития ХВН, хронической артериальной недостаточности и в конечном итоге – образования

трофических язв, следует обратить внимание на возможности применения лекарственных средств с доказанным эффектом на функциональное состояние эндотелиоцита. Это обусловлено тем, что именно дисфункция эндотелия является одним из ключевых звеньев патогенеза венозного тромбоза. Дисфункция эндотелия развивается вследствие нарушения баланса между продукцией вазодилатирующих, антитромбогенных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных продуцентов эндотелия – с другой. В норме эндотелий выделяет достаточное количество оксида азота (NO) и предотвращает образование тромбов. В пораженных венах количество клеток эндотелия уменьшается одновременно с уменьшением поступления питательных веществ, в том числе L-аргинина – источника NO.

В этой связи хотелось бы более детально остановиться на некоторых биологических эффектах L-аргинина, направленность которых обуславливает целесообразность его применения при лечении пациентов с трофическими язвами смешанного генеза.

Именно L-аргинин является незаменимым и единственным субстратом для синтеза NO в физиологических условиях, что обуславливает его вазодилаторную и ангиопротекторную активность. NO, будучи высокореактивным и нестабильным соединением, является универсальным регулятором физиологических функций и мощным вазодилатором. Он обладает аутокринным и паракринным действием; способен оказывать влияние на биохимические и физиологические процессы не только в клетке, в которой он синтезирован, но и в соседних клетках [8].

Учитывая тот факт, что длительное существование ХВН способствует возникновению первоначального спазма в артериях, применение L-аргинина, способствующего эндотелийзависимой вазодилатации сосудов, является патогенетически обоснованным.

Полярность боковой цепи аргинина +20,0. Этим объясняется его противомикробное действие. Аргинин снижает рост патогенной микрофлоры, способствует заживлению гнойных ран. При циклизации производного аргинина глутамата образуется пролин, важный компонент соединительной ткани, из которого в свою очередь образуется гидроксипролин. За счет повышения уровня гидроксипролина в тканевом содержимом применение аргинина улучшает течение раневого процесса, что особенно важно в раннем послеоперационном периоде (Степанов Ю.М. и соавт., 2004).

NO ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, предотвращает хемотаксис моноцитов, подавляет адгезию лейкоцитов на эндотелиальных клетках. Он обладает цитопротективным эффектом.

Кроме того, NO имеет самостоятельные антиоксидантные свойства (Ванин А. Ф., 1998). Наряду с простагландинами группы E и простациклином NO играет ключевую роль в предупреждении адгезии и агрегации тромбоцитов, что может определять его защитное действие при стрессорной активации тромбообразования.

Таким образом, все вышеперечисленные свойства L-аргинина, а также наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, имеющей место у многих пациентов к моменту развития трофических язв, обуславливают необходимость его назначения в составе комплексной инфузионной терапии у таких больных.

Практическое применение препаратов L-аргинина (Тивортин) при лечении пациентов с трофическими язвами нижних конечностей смешанной этиологии нашло свое отражение в исследовании, проведенном Т.И. Кобзой и соавт. [9]. Авторы отмечают, что результаты лечения трофических язв нижних конечностей, особенно при сочетанном артерио-венозном поражении, даже при использовании активной хирургической тактики, направленной на коррекцию нарушений кровообращения, до сих пор остаются неудовлетворительными. В большинстве случаев успешным считается лечение, при котором купируется воспалительный процесс, уменьшаются экссудация и болевой синдром.

Целью исследования являлось определение клинической эффективности использования раствора аргинина и пентоксифиллина при трофических язвах нижних конечностей смешанного генеза.

Пациенты были распределены на две группы. В первую группу вошли больные, которым проводили лечение 4,2% раствором аргинина и пентоксифиллином на Рингере лактате (Латрен) в течение десяти дней. Вторую группу составили пациенты, получавшие стандартную терапию. Обе исследуемые группы отличались по полу, возрасту и характеру раневого процесса. Больные обеих групп получали также антибиотики широкого спектра действия. Ежедневно всем пациентам проводили перевязки, при необходимости иссекали некротизированные ткани.

В результате проведенного лечения у всех пациентов отмечено заживление язв. Период заживления в группе, которой был назначен L-аргинин в комплексе с пентоксифиллином, в среднем составил 21 день. В контрольной группе этот показатель был выше и составил 26 дней. Фаза экссудации в первой группе длилась 3,2 суток, во второй – 4,1 суток. Более выраженная разница между группами отмечалась в длительности фазы грануляции. У пациентов, которым были назначены Тивортин и Латрен, она длилась 5,8 дня, в контрольной – 7,3 дня. Соответственно эпителизация у пациентов основной группы наступала в среднем через 8,7 суток, в контрольной – через 12,1 суток.

В течение первых 10 дней средний показатель заживления язв в первой группе составил 37%, тогда как во второй – 26%.

Вазопрессорные субстанции, которые выделяют ишемизированную ткань на фоне различной сосудистой патологии, усугубляют дисфункцию эндотелия. При этом общеизвестно, что L-аргинин, будучи субстратом NO-синтаз, катализирует синтез NO в эндотелиоцитах, который в свою очередь является сильным вазодилатором. Кроме того, ему свойственно мембраностабилизирующее, антиоксидантное и дезинтоксикационное действие. К основным фармакологическим эффектам препарата Тивортин,

обуславливающим его вазодилаторную и ангиопротекторную активность, можно отнести:

- способность восстанавливать эндотелийзависимую вазодилатацию при атеросклерозе;
- стимуляцию синтеза оксида азота – L-аргинин является субстратом для NO-синтазы (фермента, который катализирует синтез оксида азота в эндотелиоцитах);
- уменьшение адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию;
- уменьшение агрегации тромбоцитов;
- ингибирование синтеза эндотелина-I, который является мощным вазоконстриктором и стимулятором пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудистой стенки;
- способность угнетать синтез протеинов адгезии VCAM-1 и MCP-1, предотвращая тем самым образование и развитие атеросклеротических бляшек;
- антиоксидантное действие.

Пентоксифиллин в свою очередь улучшает заживление трофических язв как в сочетании с эластической компрессией, так и без нее.

Авторы исследования пришли к выводу, что использование L-аргинина (Тивортина) и Латрена на фоне стандартной медикаментозной терапии позволяет ускорить заживление трофических язв смешанного генеза и улучшить их локальный статус.

Выводы

1. С учетом всего вышеизложенного следует отметить, что количество пациентов с трофическими язвами с каждым годом увеличивается. Около 20% лиц вышеуказанной категории имеют сочетанное поражение венозного и артериального кровотока как ведущую причину выраженных трофических нарушений в области нижних конечностей. Многие из этих пациентов страдают сопутствующей хронической патологией: ИБС, АГ, СД и др., что обуславливает многофакторный характер этиопатогенеза образования трофических язв.

2. Определенные трудности связаны с выделением превалирующего патогенетического механизма (нарушение артериального или венозного кровотока) в развитии трофических язв у каждого пациента. Отсутствие утвержденного клинического протокола по ведению больных с данной патологией обуславливает необходимость проведения детальных исследований в данном направлении и разработку соответствующих практических рекомендаций.

3. Существующие на сегодняшний день научные данные о ведущих этиопатогенетических механизмах развития выраженных трофических нарушений сосудистого генеза (артериального и венозного) обуславливают необходимость коррекции эндотелиальной дисфункции, уменьшения и купирования воспалительных изменений сосудов и окружающих тканей, а также нормализации реологических свойств крови.

4. Принимая во внимание то, что устранение нарушений венозного и артериального кровотока хирургическим путем в полной мере не всегда

возможно, проведение адекватной консервативной терапии требует назначения одновременно нескольких препаратов с разным механизмом действия. Фармакологические эффекты пентоксифиллина, из которых ведущим является улучшение реологических свойств крови (при их нарушении), L-аргинина, восстанавливающего нарушенную эндотелиальную функцию, и свойственный обоим препаратам иммуномодулирующий эффект обуславливают необходимость их совместного назначения при данной патологии. Клиническая эффективность такого подхода была доказана в исследованиях при совместном использовании Латрена и Тивортина в комплексном лечении пациентов с трофическими язвами смешанного генеза.

5. Учитывая полиэтиологичный характер, длительное течение данного заболевания и наличие сопутствующей патологии, применение комплексной консервативной терапии с учетом основных патогенетических механизмов ускорит заживление язвенного дефекта, будет способствовать предупреждению прогрессирования процесса и развития осложнений.

Список использованной литературы

1. Стойко Ю.М., Мазайшвили К.В., Хлевцова Т.В. «Порочный круг» патогенеза хронической венозной недостаточности нижних конечностей: выбор эффективной фармакотерапии // Consilium Medicum. Хирургия. – 2011. – № 1.

2. Малина В.Н., Жуков А.О., Покровский А.В. и др. Сочетанное поражение вен и артерий у больных с трофическими язвами голени // Флебология. – 2009. – № 4. – С. 58-62.

3. Сатюкова Г.С., Кургузов О.П. Изменения микроциркуляции и возможности их коррекции у людей при варикозной болезни и с посттромботическим синдромом // Морфология. – 2000. – № 5. – С. 29-35.

4. Кузнецов Н.А., Желтиков А.Н., Телешов Б.В. и др. Этапное хирургическое лечение хронической венозной недостаточности при открытой трофической язве // Флебология. – 2000. – № 11. – С. 12-15.

5. Jull A.B., Arroll B., Parag V., Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers // Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. – Art. No.: CD001733. DOI: 10.1002/14651858.CD001733.pub2.

6. Трещинская М.А., Головченко Ю.И. Новые возможности лечения синдрома вертебробазилярной артериальной системы // Международный неврологический журнал. – 2008. – № 3.

7. Матеріали I Міжнародного конгресу «Сучасні досягнення інфузійної терапії», 2-3 жовтня, 2005, м. Черкаси.

8. Степанов Ю.М., Кононов И.Н., Журбина А.И., Филиппова А.Ю. Аргинин в медицинской практике. Журн. АМН України. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 340-352.

9. <http://uf.ua/en/lib/1354>.

Подготовила Мария Арефьева

①

АНОНС

Институт сердца МЗ Украины приглашает вас принять участие в работе научно-практической конференции с международным участием «Реконструктивная хирургия сердца», которая состоится 22-23 октября 2015 г. в г. Киеве

Программа конференции будет состоять из лекций и докладов приглашенных нами известных украинских и зарубежных (Германия, Швейцария, Румыния, Польша, Молдова, Беларусь, Литва и др.) специалистов по диагностике, хирургических и малоинвазивных реконструктивных методов лечения различных

врожденных и приобретенных патологий сердца и магистральных сосудов.

Будем благодарны, если вы примете участие в формировании программы конференции и предложите на рассмотрение оргкомитета конференции темы докладов, которые можете представить лично, а также сотрудники вашего заведения.

Конференция будет проходить по адресу: Украина, 02660, Киев, ул. Братиславская, 5А, ГУ «Институт сердца МЗ Украины».

Телефоны для справок:
+380 (44) 291-61-62, +380 (44) 291-61-91
(Виталий Богданович Демьянчук)
факс: +380 (44) 291-61-03
e-mail: hrs_info@heart.kiev.ua

ТИВОРТИН®

Незаменимый донатор оксида азота



- Физиологическая ангиопротекция и вазодилатация
- К эффектам препарата Тивортин®, обуславливающим его вазодилататорную и ангиопротекторную активность*:

- способность восстанавливать эндотелийзависимую вазодилатацию при атеросклерозе;
- стимуляцию синтеза NO: L-аргинин является субстратом для NO-синтазы (фермента, который катализирует синтез NO в эндотелиоцитах);
- уменьшение адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию;
- уменьшение агрегации тромбоцитов;
- ингибирование синтеза эндотелина-1, являющегося мощным вазоконстриктором и стимулятором пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудистой стенки;
- антиоксидантное действие.

www.tivortin.com

Информация о лекарственном препарате. Тивортин® р-р для инфузий. Состав: 100 мл раствора содержит 4,2 г аргинина гидрохлорида (в 100 мл содержится 20 ммоль аргинина гидрохлорида). Тивортин® аспарат. Состав: 5 мл раствора содержит L-аргинина аспартата 1 г (L-аргинина — 0,57 г; кислоты аспарагиновой — 0,43 г). Тивортин® р-р для инфузий. Фармакотерапевтическая группа. Аминокислоты. Код АТХ B05BA01. Тивортин® аспарат. Фармакотерапевтическая группа. Другие кардиологические препараты. Аминокислоты. Код B05XB01, C01E. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Заболевания сердечно-сосудистой системы: в комплексной терапии ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности, атеросклероз сосудов сердца и периферических сосудов, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, состояния после перенесенного острого инфаркта миокарда, миокардиопатии, диабетической ангиопатии. Заболевания нервной системы: атеросклероз сосудов мозга, состояния после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. Заболевания дыхательной системы: хронические обструктивные заболевания легких, интерстициальная пневмония, идиопатическая легочная гипертензия, хроническая постэмболическая легочная гипертензия. Заболевания пищеварительной системы: острые и хронические гепатиты различной этиологии, печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия, вызванная гиперamonиемией. ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ. Редко — чувство легкого дискомфорта в желудке и кишечнике, тошнота непосредственно после применения препарата, которая исчезает самостоятельно. Головная боль, ощущение жара, флебит в месте введения раствора. Редко — аллергические реакции. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Гиперчувствительность к препарату, гиперхлоремический ацидоз, дети до 18 лет. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА. Тивортин® р-р для инфузий. По рецепту. Тивортин® аспарат. Без рецепта. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией для медицинского применения и общими предостережениями. РС МЗУkraine №УА/8954/01/01 от 13.09.2013, №УА/9941/01/01 от 29.07.2014. Макет разработан: ООО «Бэй-Брайт Медиа». Фото: Shutterstock.com

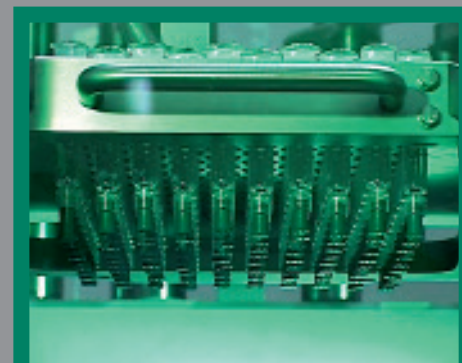
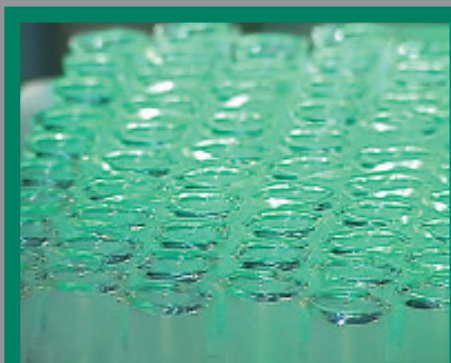
ЮРИЯ·ФАРМ

03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua





Зберігати та покращувати життя людей – головне призначення корпорації «Юрія-Фарм»



Фармацевтичне міжнародне об'єднання «Юрія-Фарм» — лідер з виробництва великого асортименту інфузійних розчинів — працює на українському ринку вже 17 років.

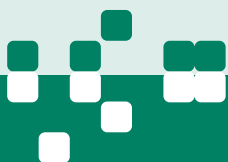
Ключовими напрямками діяльності корпорації є постійне підвищення рівня задоволення потреб кожного пацієнта в ефективних, безпечних та доступних лікарських препаратах.

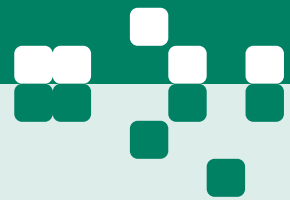
Фундамент для успішного створення та розвитку компанії було закладено ще 1968 р. налагодженням на Черкаському молокозаводі виробництва гідролізного казеїну, а згодом розчинів новокаїну, маніту, гемодезу, неогемодезу. Новітня історія фармацевтичного підприємства почалась у 1998 р., коли було створено ТОВ «Юрія-Фарм», що згодом дало змогу розпочати виробництво препарату-бренду Реосорбілакт. Він став першим оригінальним продуктом компанії і привів її

до розвитку та розширення. З часом виробництво було переоснащено, укомплектовано новим обладнанням найвідоміших іноземних фірм, що дало можливість корпорації успішно виходити на міжнародну арену, експортуючи свою продукцію до країн ближнього та дальнього зарубіжжя.

До 2000 р. вперше як в Україні, так і в країнах СНД було налагоджено виробництво комплексних поліфункціональних розчинів, таких як Сорбілакт, Ксилат, плазмозамінник Гекодез, донатор оксиду азоту Тивортин, застосування яких вже стало традиційним при лікуванні різної патології.

Корпорація «Юрія-Фарм» за 17 років пройшла великий шлях розвитку від маленької фірми до потужного міжнародного об'єднання. Протягом цього часу компанія росла. Якщо говорити про внутрішні фактори, то слід зазначити, що найбільш значні успіхи





почали втілюватися в життя з 2007 р., коли був створений відділ управління якістю. Саме тоді було покладено початок розробці та впровадженню сучасної системи забезпечення якості.

Особливо серйозний ривок було зроблено 2008 р. Технічне переоснащення, докорінна реконструкція виробничих приміщень, систем підготовки води та повітря у відповідності до вимог належної виробничої практики (GMP) набули пріоритетного значення. Першим досягненням у цьому напрямку стало отримання сертифіката стандарту відповідності управління якістю ДСТУ ISO 9001-2000-2008.

Виробництво інфузійних розчинів лікарських засобів — це складний технологічний комплекс. Високі вимоги безпеки висуваються не тільки до кінцевого продукту — препаратів, але й до використовуваних технологій виробництва, обладнання, води, повітря, до системи в цілому. Весь процес — від отримання води до упаковки готової продукції — відбувається у приміщеннях відповідних класів чистоти. Це дає можливість звести до мінімуму ризик контамінації частками або мікроорганізмами, в т.ч. і ризик перехресної контамінації. Однією з перших в Україні на підприємстві було встановлено систему безперервного моніторингу повітря чистих приміщень в зонах класу А.

Не менш важливе значення для якості продукції компанії має якість активних фармацевтичних складових та допоміжних речовин, а також упаковки. Саме тому вони проходять суворий відбір вже на етапі вибору

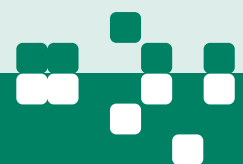


постачальників. В основному це всесвітньо відомі виробники з Європи, США та Японії.

Технічне переоснащення сприяло створенню сучасної інфраструктури за вимогами GMP, що супроводжувалось достатньо швидким і успішним проходженням кваліфікації та валідації. Така складна організація виробництва має на меті отримання якісних безпечних розчинів лікарських засобів. Вимоги, що висуваються службою контролю якості корпорації «Юрія-Фарм», дуже високі і відповідають міжнародним стандартам. Так, у 2011 р. завершився один із важливих етапів розвитку. Корпорація стала першим в Україні виробником інфузійних розчинів, виробництво яких було сертифіковано на відповідність стандартам GMP (СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2010 «Лікарські препарати. Належна виробнича практика»), і є свідченням дотримання міжнародних вимог до системи забезпечення якості і технічного стану виробництва інфузійних препаратів (у формі розчинів для інфузії, ін'єкцій, сиропів, розчинів). Це робить компанію і привабливою, і надійною.

У 2013 р. здійснено перехід від національної компанії до міжнародної корпорації, що експортує власну продукцію до 20 країн світу та системно опановує нові закордонні ринки. Отримано міжнародний сертифікат якості GMP EU та сертифікат моделі досконалості EFQM.

Як наслідок, препарати корпорації «Юрія-Фарм» становлять основу інфузійної терапії в Україні.





Щоденна праця понад 1700 співробітників, дозволяє виробляти і постачати понад 180 найменувань медичної продукції. Це оригінальні інфузійні препарати власної розробки, антибіотики, фунгіциди, розчини для пиття, для парентерального харчування, антисептики, протитуберкульозні лікарські засоби, шприци та системи для інфузій.

Сьогодні корпорація «Юрія-Фарм» бере активну участь у розробках та просуванні сучасних методів лікування. Реєстрацію щорічно проходять 15 нових препаратів. Найближчими роками планується постачання продукції до 50 країн світу.

Розповідь про корпорацію була би неповною без розкриття теми її соціальної активності. Яскравий приклад такої роботи — Юрія-Фарм виступає з ініціативами по проведенню освітніх заходів для медичних працівників. Так, відповідно до сучасних вимог вдосконалення знань і вмінь на етапі післядипломної освіти, вже декілька років поспіль корпорація є ініціатором проведення науково-практичних конференцій стосовно особливостей інфузійної терапії у хворих різного профілю.

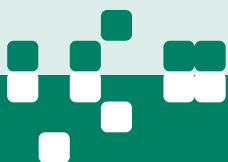
З метою поглиблення знань з інфузійної терапії у майбутніх лікарів та фармацевтів у рамках програми сприяння професійній реалізації молодих медиків «Простір можливостей» було започатковано загальноукраїнську олімпіаду з інфузійної терапії для студентів 5-6-х курсів медичних вузів України. Це дає можливість популяризувати вітчизняні досягнення в даній сфері та зацікавити



молодих фахівців до подальших наукових досліджень в галузі. Тема інфузійної терапії у ситуації, яка наразі склалася в нашій країні, є дуже актуальною. Так, виступаючи на церемонії нагородження переможців студентської олімпіади з інфузійної терапії, директор Військово-медичного департаменту Міністерства оборони України, полковник медичної служби Віталій Андронатій відмітив, що в переважній більшості випадків для рятування поранених необхідним кроком є відновлення об'єму втраченої крові. Серед препаратів виробництва компанії «Юрія-Фарм» для цього використовують Реосорбілакт, Гекотон, Волютенз.

Добровільний внесок у розвиток суспільства в соціальній та економічній сферах — допомога українським воїнам та постраждалим в зоні АТО — свідома позиція керівництва та колективу корпорації. За минулий рік нею було передано гуманітарної допомоги, в т.ч. і власними медичними засобами, на суму понад 25 млн грн. Цьогоріч у травні Юрія-Фарм безкоштовно надала для наших бійців високоефективний засіб для тимчасової зупинки кровотечі — Ревул.

Тут прагнуть, щоб кожен пацієнт, кожен лікар, який намагається якомога швидше подолати хворобу, кожен діловий партнер постійно відчували турботу колективу, його відповідальність і були впевнені у високій якості та ефективності продукції Юрія-Фарм.



РЧА, однако данные работы являются пилотными исследованиями с малой мощностью, и их результаты не являются достоверными.

Авторы не нашли результатов исследований частоты бессимптомных церебральных эмболий в послеоперационный период катетерного лечения ФП на фоне терапии ривароксабаном и апиксабаном.

В настоящий момент проводится рандомизированное исследование, посвященное эффективности и безопасности терапии ривароксабаном в послеоперационный период РЧА ФП (VENTUR AF), ожидаемая дата его окончания – сентябрь 2014 г. [18]. В исследование планируется включить 250 пациентов, рандомизированных в группу непрерывной терапии ривароксабаном 20 мг в сутки и в группу непрерывной терапии варфарином. Одним из критериев исключения является «большое» геморрагическое событие или ТЭ событие в период 12 мес до РЧА, что исключает из участия в исследовании пациентов с крайне высоким риском ТЭ событий, которые не являются редкостью в клинической практике. Период наблюдения в данном исследовании составляет 30 ± 5 дней после РЧА, что опять же с учетом имеющихся рекомендаций не позволяет оценить частоту ТЭ осложнений на протяжении всего периода высокого ТЭ

риска. В данной работе отсутствуют суррогатные конечные точки (динамика уровня D-димера, показатель глобальных коагулологических тестов), отсутствует МРТ-контроль бессимптомных церебральных эмболий [18].

Заключение

Катетерное лечение, являясь наиболее современным и перспективным методом лечения неклапанной ФП, все шире внедряется в клиническую практику. Потенциальные риски развития осложнений, в первую очередь тромбоэмболических и геморрагических, требуют изучения и совершенствования схемы антикоагулянтного сопровождения процедуры. Появление и распространение «новых» антикоагулянтных средств дает надежду на снижение частоты осложнений катетерного вмешательства, но требует проведения масштабных рандомизированных исследований по их использованию в подобных случаях.

Печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Статья впервые опубликована в журнале

«Рациональная фармакотерапия в кардиологии». – 2014. – № 10 (4). – С. 432-437

Представлена вакцина от гипертонии

Возможно, что вскоре людям, страдающим артериальной гипертензией (АГ), не придется ежедневно принимать таблетки. Ученые предложили новый способ лечения АГ – использование ДНК-вакцины (или генных вакцин). Они нацелены на ангиотензин II – гормон, вызывающий констрикцию кровеносных сосудов и тем самым повышающий артериальное давление и нагрузку на сердце. Механизм действия вакцины аналогичен действию препаратов – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента – и проявляется вазодилатирующим эффектом на сосуды. Подобные вакцины тестировали и ранее, но их действие было слишком непродолжительным, и они вызывали ряд побочных эффектов.

В исследовании крысам с повышенным артериальным давлением три раза в течение двух недель вводили вакцину. Это сопровождалось снижением такового

на период до полугода, а также уменьшением поражения сердца и кровеносных сосудов, вызванных АГ. Побочных действий в отношении других органов не было обнаружено. Один из авторов исследования, профессор университета Осаки (Япония) Хиронори Накагами (Hironori Nakagami) считает, что вакцина может быть эффективна при недостаточном уровне комплаенса антигипертензивной терапии, что представляет собой одну из главных проблем в лечении больных АГ. Конечная цель вакцины – идеальный контроль над артериальным давлением. Это может оказаться оптимальным вариантом для пациентов развивающихся стран в силу более низкой ее стоимости по сравнению с препаратами, понижающими давление.

По материалам: medportal.ru

Материал подготовлен порталом Медфармконнект:

http://medpharmconnect.com/News/world_market_news/20366.htm

ДАЙДЖЕСТ

Yuhei Shiga¹, Shin-ichiro Miura¹, Joji Morii¹, Takashi Kuwano¹,
Ryoko Mitsutake¹, Yoshinari Uehara¹, Asao Inoue², Keiji Saku¹
¹Отдел кардиологии, школа медицины университета Фукуока, Япония;
²Госпиталь Иноуэ, Япония

Сравнение эффективности и безопасности комбинаций лозартан/гидрохлоротиазид и валсартан/гидрохлоротиазид у пациентов с артериальной гипертензией: исследование SALT-VAT

Введение

Оптимальный контроль артериального давления (АД) ассоциирован с выраженными клиническими преимуществами, в частности с кардиопротекторным и нефропротекторным эффектом. Однако большинство пациентов с гипертонической болезнью нуждается в двух или более препаратах для поддержания целевого уровня АД [1]. В крупных клинических исследованиях, в которых эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина II (АРА) 1-го типа сравнивали с эффективностью других антигипертензивных препаратов, было продемонстрировано, что для обеспечения лучшего контроля АД терапия часто дополняется тиазидными диуретиками [2]. На основании полученных данных назначение АРА в комбинации с тиазидными диуретиками рекомендовано различными руководствами [3, 4]. Например, в Японии для клинического применения доступны семь фиксированных комбинаций АРА/гидрохлоротиазид (ГХТЗ) в таблетках.

Можно выделить 4 группы данных препаратов:

- группа А — низкая доза АРА/очень низкая доза гидрохлоротиазида;
- группа В — средняя доза АРА/низкая доза гидрохлоротиазида;
- группа С — средняя доза АРА/очень низкая доза гидрохлоротиазида;
- группа D — высокая доза АРА/очень низкая доза гидрохлоротиазида.

Очевидно, что препараты групп А и D обладают соответственно наиболее слабым и наиболее выраженным гипотензивным эффектом. Наиболее популярным препаратом для контроля АД в Японии является фиксированная комбинация лозартана (50 мг в сутки) и гидрохлоротиазида (12,5 мг в сутки).

Для этого есть несколько причин. Во-первых, на фармацевтическом рынке Японии данный препарат стал первой фиксированной комбинацией АРА/ГХТЗ в лекарственной форме таблеток. Во-вторых, суточная доза ГХТЗ 12,5 мг может быть достаточной для обеспечения максимального эффекта в комбинации с АРА, поскольку было доказано, что ГХТЗ оказывает дозозависимые депрессорные эффекты в диапазоне доз вплоть до 12,5 мг, а различия в гипотензивном эффекте между дозами 12,5 и 25 мг отсутствуют [5]. В-третьих, лозартан в виде монотерапии обладает способностью снижать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [6], в то время как ГХТЗ при применении в виде монотерапии склонен повышать уровень мочевой кислоты [3].

В нескольких исследованиях было показано, что уровень мочевой кислоты в сыворотке крови является независимым предиктором повышенной смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [7, 8]. В более ранних исследованиях было установлено, что фиксированная комбинация лозартан/ГХТЗ обладает нефропротекторным и антиметаболическим эффектом [6, 10]. При приеме лозартана и ГХТЗ в комбинации повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови, вызванное ГХТЗ, нивелируется [6].

Цель данного исследования заключалась в том, чтобы определить, можно ли заменить данный наиболее популярный в Японии препарат, относящийся к группе В, на препарат группы С при сохранении аналогичной эффективности и безопасности у пациентов с АГ. В качестве препарата сравнения была выбрана относящаяся к группе С фиксированная комбинация валсартана (80 мг в сутки) и ГХТЗ (6,25 мг в сутки) в форме таблеток, поскольку валсартан (80 мг в сутки) является наиболее популярным АРА в мире.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования

В исследование было включено 33 пациента с АГ, у которых в ходе стадии А был продемонстрирован хороший контроль АД при приеме в течение 3 мес комбинации лозартана (50 мг в сутки) и ГХТЗ (12,5 мг в сутки) (рис. 1). В ходе стадии В была произведена замена препарата на основе фиксированной комбинации лозартан 50 мг/ГХТЗ 12,5 мг на фиксированную комбинацию валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки); обратная замена была выполнена через 3 мес (стадия С). Пациенты с наличием в анамнезе вторичной АГ, с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по классификации NYHA, нарушениями функции печени, почечной недостаточностью (установленной на основании сывороточного уровня креатинина более 2,0 мг/дл), беременностью или известной аллергией на лозартан, валсартан и/или ГХТЗ были исключены из исследования. Протокол исследования был одобрен этической комиссией клиники университета Фукуока. У всех участников исследования было получено информированное согласие.

Оценка клинических параметров

В ходе исследования оценивали систолическое и диастолическое АД (в положении сидя), частоту пульса, массу тела, концентрации различных веществ в сыворотке крови и моче в конце каждой из стадий исследования (А, В и С). Измерение АД проводили стандартным методом с использованием ртутного сфигмоманометра после как минимум пятиминутного отдыха. Все образцы биологических материалов (мочи и сыворотки) были взяты для исследования утром натощак. В набор исследований у каждого пациента входило измерение уровней высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), мочевой кислоты (МК), креатинина (Кр), глюкозы крови натощак, гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), натрия (Na), калия (K) и альбумина.

Расчет индекса массы тела (ИМТ) проводили по формуле масса тела (кг)/рост (м)². Характеристики пациентов, касающиеся типа дислипидемии, наличия сахарного диабета (СД), гиперурикемии, курения и принимаемых ранее препаратов, были получены из медицинской документации. В группу больных с дислипидемией были отнесены пациенты с показателями ХС ЛПНП ≥ 140 мг/дл,

ТГ ≥ 150 мг/дл и ХС ЛПВП < 40 мг/дл, а также те, кто получал гиполипидемические препараты ранее. На основании критериев Американской ассоциации диabetологов (ADA) и по факту приема сахароснижающих препаратов была выделена группа пациентов с СД. Гиперурикемия была диагностирована при выявлении сывороточного уровня мочевой кислоты $\geq 7,0$ мг/дл или на основании факта приема препаратов, снижающих ее уровень.

Амбулаторное суточное мониторирование АД

По окончании каждого этапа исследования (А, В, С) проводилось амбулаторное суточное мониторирование АД с 30-минутными интервалами с использованием соответствующей аппаратуры (ТМ-2431, А&D, Токио, Япония). Далее были рассчитаны средние значения 24-часового АД, утреннего (06:00–09:00), дневного (09:00–22:00) и ночного АД (22:00–05:00).

Статистический анализ

Статистический анализ был проведен на базе университета Фукуока (Япония) с использованием пакета статистического программного обеспечения Stat View (Stat View 5; SAS Institute Inc., Cary, NC, США). Данные представлены в виде средних значений со стандартными отклонениями (СО). Значимость различий между средними величинами определяли с помощью парного t-критерия Стьюдента или однофакторного дисперсионного анализа, по которому по необходимости определяли защищенный критерий минимально значимого различия Фишера. Взаимосвязи между переменными устанавливали на основании корреляционного анализа Пирсона и Спирмана. Значение $p < 0,05$ рассматривали как значимое.

Результаты

Характеристика пациентов

В таблице 1 представлена клиническая характеристика 31 пациента — 17 (55%) мужчин и 14 (45%) женщин. Двое пациентов были исключены из исследования: один — по причине внезапной смерти (этиология неизвестна) и один — по причине отказа от посещения клиники. Распространенность дислипидемии, СД и гиперурикемии составила соответственно 48%; 10 и 23%. Средний возраст пациентов — 68 ± 10 лет, ИМТ — 24 ± 3 кг/м², зарегистрированные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) — 120 ± 10 мм рт. ст. и 69 ± 8 мм рт. ст., частоты сердечных сокращений (ЧСС) — 70 ± 10 уд/мин. Частота применения блокаторов кальциевых каналов составила 74%, блокаторов β -адренорецепторов — 6%, статинов — 34%. Никто из пациентов не получал блокаторы α -адренорецепторов. В ходе исследования авторы не меняли назначенную ранее схему лечения вышеуказанными препаратами.

Изменения АД и частоты пульса

Значимых изменений показателей АД (однократное амбулаторное измерение в положении сидя) и ЧСС по окончании стадий А ($120 \pm 10/69 \pm 8$ мм рт. ст. и 69 ± 8 уд/мин), В ($122 \pm 9/69 \pm 8$ мм рт. ст. и 69 ± 8 уд/мин) и С ($119 \pm 9/67 \pm 8$ мм рт. ст. и 68 ± 8 уд/мин) выявлено

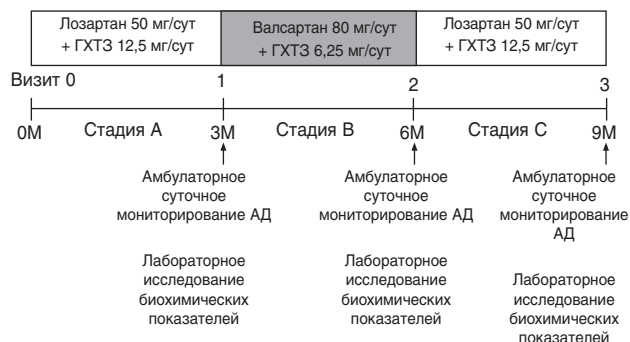


Рис. 1. Дизайн исследования

Таблица 1. Исходные данные пациентов (n = 31)

Исходные данные		Принимаемые медикаменты, %	
Возраст, лет	68 ± 10		
Пол (мужской), %	55	БКК	74
Курящие, %	48	Блокаторы β-адренорецепторов	6
ИМТ, кг/м ²	24 ± 3	Петлевые диуретики	3
Дислипидемия, %	48	Статины	36
ТГ, мг/дл	127 ± 73	Эзетимиб	7
ХС ЛПВП, мг/дл	59 ± 17	Этилкозапентат	3
ХС ЛПНП, мг/дл	111 ± 32	Аллопуринол	3
Гиперурикемия, %	23	Ингибиторы α-глюкозидазы	7
МК, мг/дл	5,7 ± 1,8	Глинид	3
СД, %	10	Метформин	7
HbA _{1c} , %	5,3 ± 0,4		
Глюкоза натощак, мг/дл	97 ± 11		

Примечание: непрерывные переменные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением. HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин, БКК – блокаторы кальциевых каналов.

не было. Далее авторы проанализировали данные суточного амбулаторного мониторинрования АД на момент окончания каждой стадии исследования (рис. 2, 3). На рисунке 2 продемонстрирован 24-часовой тренд АД по окончании каждой стадии. Средние значения 24-часового АД, дневного и ночного АД увеличились на стадии В в сравнении со стадией А (4/3 мм рт. ст., 5/3 мм рт. ст. и 3/3 мм рт. ст. соответственно). Средние значения 24-часового АД, утреннего, дневного и ночного АД достоверно снизились с момента окончания стадии В к стадии С (-5/-5 мм рт. ст., -4/-6 мм рт. ст., -5/-5 мм рт. ст. и -6/-4 мм рт. ст. соответственно) (рис. 3). Комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГТХЗ (12,5 мг в сутки) лучше снижала АД утром, чем комбинация валсартан (80 мг в сутки)/ГТХЗ (6,25 мг в сутки) (рис. 3б). Таким образом, очень низкая доза ГТХЗ была недостаточной для снижения АД в сравнении с низкой дозой ГТХЗ.

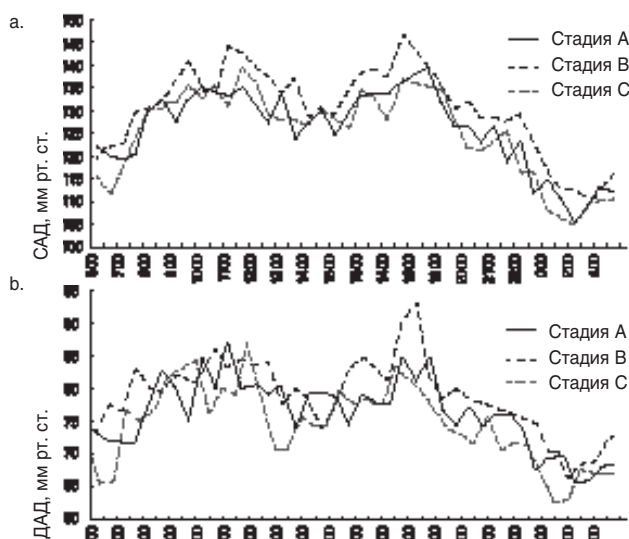


Рис. 2. На схеме представлен тренд суточного АД, построенный на основании данных амбулаторного суточного мониторинрования АД на момент окончания каждой стадии исследования (стадии А, В и С). Показаны средние значения 24-часового АД в каждый момент времени

Изменения биохимических показателей

Значимых изменений биохимических показателей, таких как сывороточные уровни Кр, Na, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, отмечено не было (табл. 2). Исключение составили сывороточные уровни МК и К, HbA_{1c}, а также соотношение концентрации альбумина в моче к концентрации креатинина в моче (рис. 4). При приеме фиксированной комбинации валсартан (80 мг в сутки)/ГТХЗ (6,25 мг в сутки) отмечалось значимое повышение сывороточного уровня МК и К, а также соотношения концентрации альбумина в моче к концентрации Кр в моче (рис. 4). Учитывая то, что данные нежелательные эффекты не исчезли после перехода на терапию фиксированной комбинацией лозартан (50 мг в сутки)/ГТХЗ (12,5 мг в сутки) на момент окончания стадии С, авторами было осуществлено дополнительное последующее наблюдение за этими пациентами в течение 3 мес (расширенная стадия). В конечном итоге время, необходимое для восстановления данных показателей до уровней, наблюдавшихся на момент окончания стадии А, составило 6 мес.

Результаты, полученные в отношении сывороточного уровня мочевой кислоты, не изменились после того, как из анализа был исключен пациент, который принимал урикоостатический препарат (данные не показаны). В этом контексте фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГТХЗ (12,5 мг в сутки) может обладать благоприятными эффектами. Уровень HbA_{1c} по окончании стадий В и С был достоверно ниже в сравнении с таковым на момент окончания стадии А, в то время как не было выявлено значимых различий между данным показателем по окончании стадии В и в ходе последующей расширенной фазы исследования.

Ассоциации между изменениями АД и сывороточным уровнем МК или соотношением концентрации альбумина в моче и Кр

На рисунке 5 представлены ассоциации между изменениями АД и соотношением концентрации альбумина в моче к концентрации Кр в моче либо сывороточным

ZeNTIVA
У СКЛАДІ САНОФІ

Лозап® Плюс

Препарати 1-ї лінії –
основа антигіпертензивної терапії^{1,2}



Лозап® Плюс (перилінійска сіль лозартану та гідрохлорид тiazолідину) – це комбінований препарат, який ефективно знижує артеріальний тиск. Він є препаратом першої лінії для лікування артеріальної гіпертензії. Лозап® Плюс також має додаткові переваги, такі як зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань та діабету. Препарат можна використовувати як окремі таблетки, так і в складі комбінованих таблеток з діуретиком. Лозап® Плюс є препаратом вибору для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. Препарат можна використовувати як окремі таблетки, так і в складі комбінованих таблеток з діуретиком. Лозап® Плюс є препаратом вибору для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань.

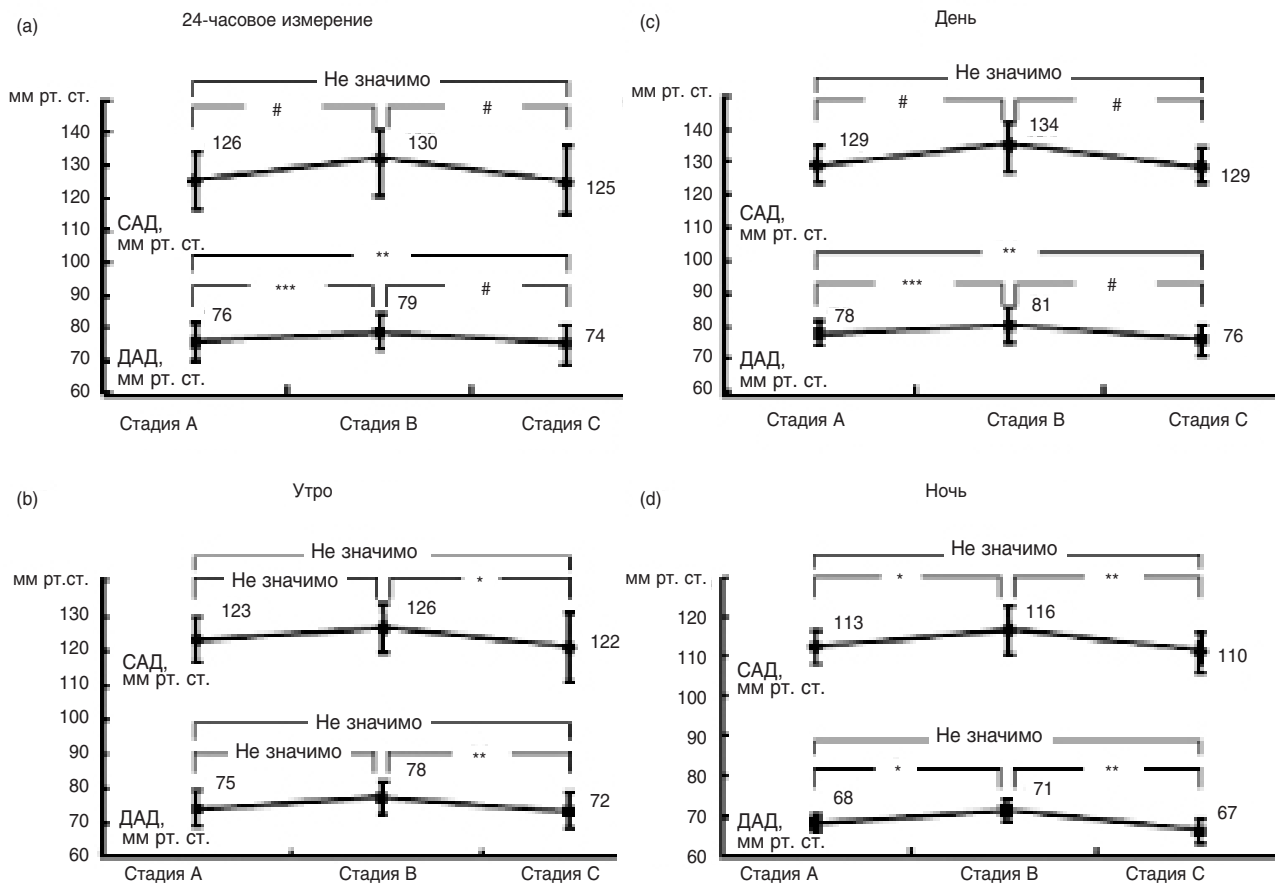


Рис. 3. Средние значения 24-часового АД (а), утреннего АД (06:00-09:00) (в), дневного АД (09:00-22:00) (с) и ночного АД (22:00-05:00) (д) по окончании каждой стадии (А, В и С)

Примечание: # – $p < 0,0001$, *** – $p < 0,01$, * – $p < 0,05$; НД – недостоверно.

Таблица 2. Биохимические показатели

Показатель	Стадия А	Стадия В	Стадия С
АсАТ, МЕ/л	29 ± 16	31 ± 19	28 ± 14
АлАТ, МЕ/л	27 ± 25	25 ± 19	22 ± 14
ЛДГ, МЕ/л	198 ± 37	209 ± 45	201 ± 53
ГГТП, МЕ/л	50 ± 49	52 ± 60	48 ± 51
ЩФ, МЕ/л	219 ± 67	228 ± 59	231 ± 68
Общий билирубин, мг/дл	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,3	0,7 ± 0,3
Кр, мг/дл	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,3
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	64 ± 23	65 ± 20	63 ± 23
ХС ЛПНП, мг/дл	111 ± 32	110 ± 27	112 ± 24
ХС ЛПВП, мг/дл	59 ± 17	59 ± 17	60 ± 20
ТГ, мг/дл	127 ± 73	128 ± 59	114 ± 36
Глюкоза натощак, мг/дл	97 ± 11	95 ± 8	94 ± 18
Na, мЭкв/л	140 ± 3,0	142 ± 1,9	141 ± 2,4
K, мЭкв/л	4,0 ± 0,4	4,2 ± 0,4	4,0 ± 0,5
Na _м /Кр _м , мЭкв/л*КР	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,2
K _м /Кр _м , мЭкв/л*Кр	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,4 ± 0,2
Log(вч-СРБ)	2,9 ± 0,5	2,9 ± 0,4	2,9 ± 0,5
Log(BNP)	1,3 ± 0,6	1,2 ± 0,6	1,2 ± 0,7

Примечание: непрерывные переменные представлены в виде средних значений ± стандартные отклонения; АсАТ – аспартатаминотрансфераза, АлАТ – аланинаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ГГТП – глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, Na_м/Кр_м – соотношение концентрации натрия в моче к концентрации креатинина в моче, K_м/Кр_м – соотношение концентрации калия в моче к концентрации креатинина в моче, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, BNP – мозговой натрийуретический пептид.

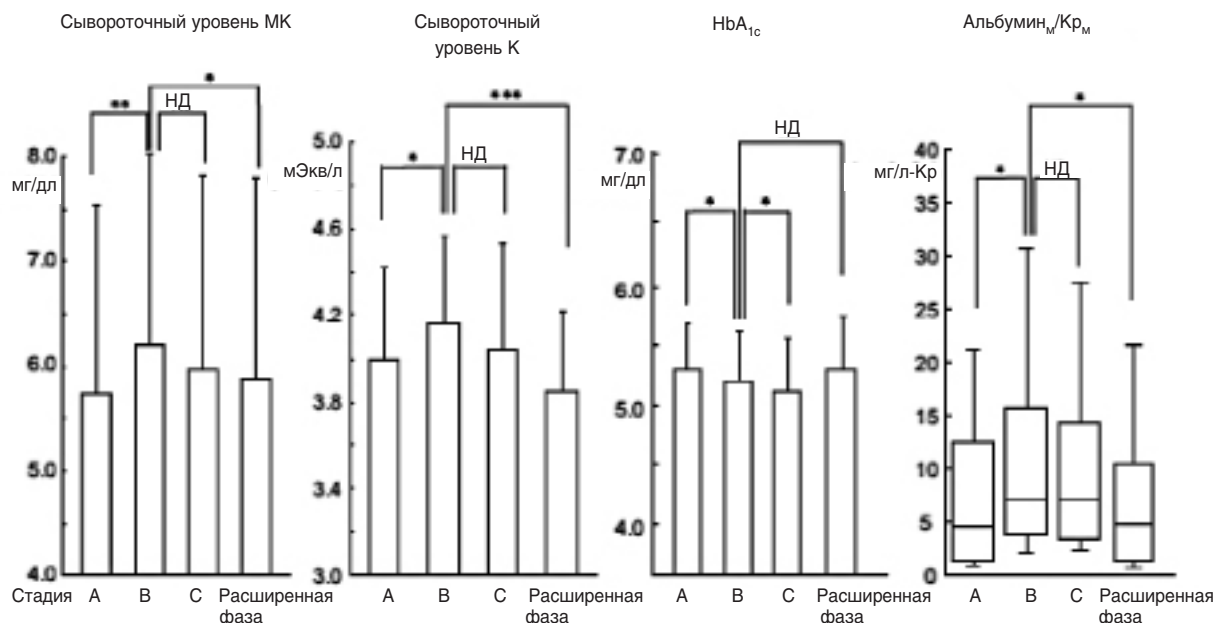


Рис. 4. Изменения сывороточных уровней МК (а), калия (К) (б), HbA_{1c} (с) и соотношения концентрации альбумина в моче к концентрации креатинина в моче (Альбумин_м/Кр_м) (д) по окончании каждой стадии (стадии А, В, С и расширенная фаза исследования)

Примечание: *** – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$, * – $p < 0,05$; НД – недостоверно.

уровнем МК. Хотя не была установлена ассоциация между Δ 24-часового САД и Δ альбумин_м/Кр_м (Δ – разница между значением на момент окончания стадии В и значением на момент окончания стадии А) ($r = 0,199$; $p = 0,283$), наблюдалась значимая ассоциация между Δ альбумин_м/Кр_м и Δ 24-часового ДАД и Δ дневного ДАД ($r = 0,361$; $p = 0,046$ и $r = 0,481$; $p = 0,006$ соответственно) (рис. 5а-с). С другой стороны, не было выявлено ассоциаций между Δ сывороточной МК и Δ 24-часового ДАД ($r = -0,260$; $p = 0,158$) (рис. 5д) или Δ 24-часового САД ($r = -0,116$; $p = 0,535$, рисунок не представлен). Также не было выявлено ассоциации между Δ сывороточного К и Δ 24-часового САД ($r = 0,179$; $p = 0,337$) или Δ 24-часового ДАД ($r = -0,018$; $p = 0,664$, рисунок не представлен).

Обсуждение

В данном исследовании фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) обеспечивала более эффективное снижение 24-часового АД, чем фиксированная комбинация валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки). В частности, фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) лучше снижала АД утром. Замена фиксированной комбинации лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) на фиксированную комбинацию валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки) была менее эффективна в отношении влияния на сывороточный уровень МК и соотношение концентрации альбумина в моче к концентрации Кр в моче (альбумин_м/Кр_м). Комбинированный препарат, содержащий лозартан, может оказывать благоприятные эффекты.

В данном исследовании было показано, что фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) лучше снижала АД, чем фиксированная комбинация валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки). Есть два возможных объяснения тому факту, что фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) вызывала более выраженное снижение АД, чем

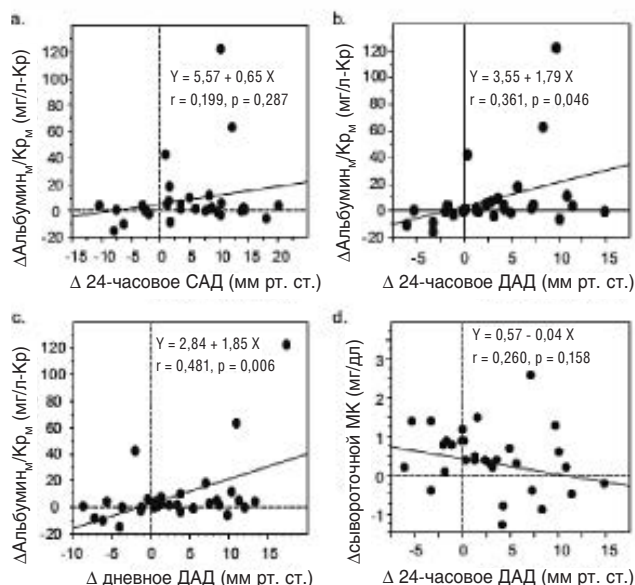


Рис. 5. Ассоциация между изменениями соотношения концентрации альбумина в моче к концентрации креатинина в моче (альбумин_м/Кр_м) и изменениями 24-часового САД (Δ 24-ч САД) (а), 24-часового ДАД (Δ 24-ч ДАД) (б) или дневного ДАД (Δ дневного ДАД) (с). Ассоциация между изменениями сывороточного уровня МК (Δ сывороточной МК) и Δ 24-часового ДАД (д) (Δ – разница между значением на момент окончания стадии В и значением на момент окончания стадии А)

фиксированная комбинация валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки). Во-первых, хотя эти две фиксированные комбинации содержат разные АРА, гипотензивные эффекты лозартана и валсартана аналогичны [11]. Следовательно, различие в гипотензивном эффекте может быть обусловлено дозой ГХТЗ в комбинации. Действительно, суточная доза ГХТЗ 12,5 мг обладает более выраженным депрессорными эффектами в сравнении с дозой 6,25 мг в сутки, а какого-либо различия в гипотензивном эффекте между дозами ГХТЗ 12,5 мг в сутки и 25 мг в сутки не наблюдалось [5]. Во-вторых, было доказано, что комбинированная терапия с использованием АРА/ГХТЗ усиливает гипотензивный

эффект вследствие синергичного и аддитивного действия этих двух компонентов в отношении снижения АД. В предшествующем исследовании ГХТЗ в суточной дозе 12,5 мг (но не в дозе 6,25 мг в сутки) приводил к достоверному повышению активности плазменного ренина [5]. В этом случае, поскольку усиление активности плазменного ренина, вызванное применением ГХТЗ в дозе 12,5 мг в сутки, могло быть в значительной степени заблокировано лозартаном, фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) оказывала более выраженный гипотензивный эффект, чем фиксированная комбинация валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки).

Большинство АРА обладают классовыми (общими) эффектами, хотя в последних исследованиях было показано, что не все препараты данной группы характеризуются аналогичными эффектами, и некоторые преимущества, предоставляемые АРА, могут не являться классовыми эффектами, а скорее представляют собой молекулярные (или различные) эффекты [12]. Лозартан в составе фиксированной комбинации лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) обладает таким молекулярным эффектом, которым является его урикозурическое действие. Сообщалось, что лозартан оказывает урикозурическое действие путем ингибирования переносчика солей МК (URAT1) у пациентов с АГ [13]. Лозартан и ингибитор URAT1 бензбромарон повышают клиренс уратов и соотношение Кр у пациентов с АГ путем блокирования «дикого» гена, кодирующего URAT1. Данный эффект не зависит от наличия гипоурикемии. С другой стороны, хотя антигипертензивная терапия с добавлением низких доз АРА (олмесартан или валсартан) у перенесших стентирование пациентов с ИБС была безопасной и обеспечивала достижение целевого уровня АД, при приеме валсартана отмечалось значимое повышение уровня МК в сыворотке крови [14]. В данном исследовании фиксированная комбинация валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки) достоверно повышала сывороточный уровень МК в сравнении с фиксированной комбинацией лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки). Таким образом, результаты этого исследования согласуются с ранее полученными данными [12–14].

В дополнение к гипотензивному эффекту, АРА напрямую расширяют выносящие артериолы и снижают внутриклубочковое давление. Следовательно, АРА снижают экскрецию белка с мочой и предотвращают прогрессирование почечной дисфункции. Существует несколько возможных объяснений того, почему в этом исследовании фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) достоверно снижала соотношение альбумин_м/Кр_м в сравнении с фиксированной комбинацией валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки). Во-первых, фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) достоверно снижала АД в сравнении с фиксированной комбинацией валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки). Во-вторых, было показано, что лозартан обладает значимым сродством к почечной ткани в сравнении с валсартаном [15].

Следует отметить еще одну важную особенность гипотензивного эффекта фиксированной комбинации лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки).

Согласно данным суточного мониторингирования АД, фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) достоверно снижала показатели АД в сравнении с фиксированной комбинацией валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки): 24-часовое АД, дневное, ночное и утреннее АД, но не АД при амбулаторном измерении во время визита в положении сидя. Известно, что показатели частоты развития инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти и инсульта характеризуются выраженными циркадными ритмами с параллельным повышением их частоты в период с 6:00 утра до полудня [16]. Что касается ночного АД, было показано, что пациенты, у которых не отмечается снижения АД в ночное время суток (non-dippers), подвергаются более высокому кардиоваскулярному риску в сравнении с пациентами, у которых ночное АД снижается (dippers) [17]. Поскольку фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) достоверно снижала утреннее и ночное АД в сравнении с фиксированной комбинацией валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки), фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) может быть более полезна для предотвращения кардио- и цереброваскулярных осложнений, чем фиксированная комбинация валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки). Кроме того, хотя в данном исследовании не анализировалась экскреция Na и K с мочой, Bankir et al. сообщали, что степень дневной экскреции этих элементов с мочой независимо ассоциирована с ночным САД и со снижением САД в ночное время [18]. Эффект дневной экскреции Na с мочой при приеме ГХТЗ в суточной дозе 12,5 мг может быть более полезен для снижения АД в ночное время. Фактически фиксированная комбинация лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) также достоверно снижала АД в ночное время суток в сравнении с фиксированной комбинацией валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки).

Ограничения исследования

Данное исследование имеет два важных ограничения. Во-первых, размер выборки относительно незначителен, что ограничивает возможность определить его значимость. Во-вторых, авторы проводили смену терапии фиксированной комбинацией лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) на терапию фиксированной комбинацией валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки), а затем обратно. Однако предпочтительнее было бы выполнение перекрестного исследования.

В заключение следует отметить, что антигипертензивная терапия с использованием фиксированной комбинации лозартан (50 мг в сутки)/ГХТЗ (12,5 мг в сутки) продемонстрировала значимый гипотензивный эффект в течение 24 ч и была безопасной в сравнении с фиксированной комбинацией валсартан (80 мг в сутки)/ГХТЗ (6,25 мг в сутки).

*Список литературы находится в редакции
Статья впервые опубликована в журнале
Intern. Med. — 2011. — Vol. 50. — P. 2477–2483.
Печатается с сокращениями
Перевод: Ирина Пономарева*

Анкета читателя*

Мы ждем ваших отзывов! Заполните, пожалуйста, анкету и отправьте ее в редакцию по адресу:
ООО «Медицинские аспекты здоровья человека»,
ул. Механизаторов, 2, г. Киев, 03035

ФИО _____

Специальность и место работы _____

Индекс _____

Город/село _____

Район _____ Область _____

Улица _____ Дом _____ Корпус _____ Квартира _____

Ваш телефон (дом., раб., моб.) _____

Ваш e-mail _____

1. Понравился ли Вам этот номер журнала «Практическая ангиология»? _____

2. Назовите лучшие, по Вашему мнению, материалы этого номера: _____

3. Публикации каких авторов Вы хотели бы видеть на страницах журнала «Практическая ангиология»? _____

4. Статьи на какие темы Вы бы хотели прочесть в следующих номерах? _____

5. Какие профессиональные издания Вы читаете (украинские и зарубежные)? Почему они Вам интересны? _____

6. Что, на Ваш взгляд, отличает «Практическую ангиологию» от других журналов? _____

7. Какой формат подачи материалов для Вас наиболее интересен:

☐ Стандарты и рекомендации ведущих научных обществ

☐ Результаты новейших клинических исследований

☐ Статьи отечественных специалистов

☐ Клинические случаи

☐ Обзоры

Другое (укажите) _____

8. Является ли наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации? _____

9. Хотите ли Вы стать автором публикаций в нашем журнале? На какую тему? _____

*Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медицинские аспекты здоровья человека». Также даю согласие на их использование для получения от компании (связанных с ней лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени их хранение.

Подпись _____