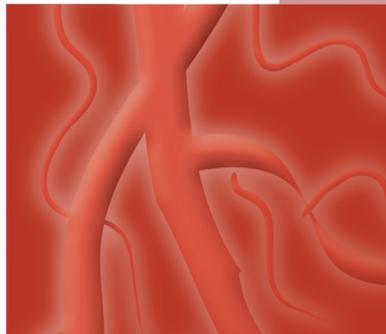


# Практична ангіологія



## ЗМІСТ

### Рекомендації

Обновленные рекомендации Американской ассоциации диабета по ведению сахарного диабета (2010) ..... 5

Обновленные рекомендации ACC/AHA/SCAI по ведению пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST и перкутантными коронарными интервенциями (2009)..... 11

### Актуально

Устранение противоречий как путь к решению проблем  
П.И. Никульников ..... 17

### Зарубіжний досвід

Современная роль терапевтического лечения и хирургического вмешательства при атеросклеротическом заболевании сонных артерий  
P. Fazel, K. Johnson ..... 21

Выбор оптимального метода лечения атеросклеротических стенозов внечерепных отделов сонных артерий  
E.I. Levy, J. Mocco, R.M. Samuelson et al. .... 28

Стратегии дальнейшего снижения сердечно-сосудистого риска. Велика ли роль холестерина липопротеидов низкой плотности?  
R.K. Sharma, V.N. Singh, H.K. Reddy ..... 32

### Клінічні дослідження

Нейропротекція як складова інтенсивної терапії при гострій ішемії мозку  
С.П. Московко, С.М. Стаднік ..... 38

Профилактика тромбоэмболических осложнений у больных, оперируемых по поводу рака щитовидной железы  
В.И. Черный, Н.Н. Смирнова, А.А. Егоров, Е.А. Котлова ..... 41

### Огляд

Артериальная жесткость и сосудистое старение  
Л.М. Ена, В.О. Артеменко, П.П. Чаяло, В.Н. Грушовская ..... 50

### Практика

Хроническая венозная недостаточность и варикозная болезнь вен  
S. Raju, P. Neglen ..... 59

Тромбоемболия легеневої артерії: стандарти діагностики, лікування та профілактики згідно з рекомендаціями доказової медицини  
В.І. Денисюк, О.В. Денисюк ..... 64

### Лекція

Вузликівий поліартеріїт: стандарти діагностики та лікування  
В.І. Денисюк, О.В. Денисюк, Г.О. Турська ..... 71

### Дайджест

Риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с различным уровнем поражения периферических артерий ..... 49

Сравнение влияния ниацина пролонгированного действия и эзетимиба в комбинированной липидснижающей терапии на толщину интима-меди сонных артерий ..... 70

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

- кардіологам
- неврологам
- ендокринологам
- врачам общей практики



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

**Учредитель**  
Игорь Иванченко

**Издатель**  
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

**Генеральный директор**  
Галина Липелис  
lipelis@health-ua.com

**Медицинский консультант**  
Валерий Кидонь

**Директор**  
Владимир Савченко  
Savchenko@id-zu.com

**Шеф-редактор**  
Анатолий Якименко  
Yakimenko@id-zu.com

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

**Медицинский редактор**  
Константин Кремец

**Литературный редактор/корректор**  
Маргарита Малашкевич

**Дизайн/верстка**  
Александр Воробьев

**Менеджер по рекламе**  
Юлия Гончарова  
goncharova@id-zu.com

**Отдел распространения**  
(044) 391-5476  
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство  
КВ №10332 от 30. 08. 2005

Подписано в печать 10. 03. 2010  
Печать – ООО «Издательский дом  
«Аванпост-Прим»  
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3  
Подписной индекс – 94976

**Тираж 10000 экз.**

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов.

За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы. Статьи с пометкой \*\*\* публикуются на правах рекламы.

Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель. Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции.

Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Защищено авторским правом.

**Адрес редакции:**  
04208, г. Киев,  
ул. Светлицкого, 35 А, 2-й этаж  
Тел./факс: (044) 585-61-21,  
585-61-22

# Редакційна колегія

## Денисюк Віталій Іванович

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

## Дзяк Георгій Вікторович

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

## Долженко Марина Николаевна

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

## Кобалава Жанна Давидовна

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

## Кулик Любомир Владимирович

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

## Маньковский Борис Никитович

Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика (г. Киев)

## Митченко Елена Ивановна

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

## Мищенко Тамара Сергеевна

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

## Московко Сергей Петрович

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

## Никольников Павел Иванович

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

## Паньків Володимир Іванович

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

## Пархоменко Александр Николаевич

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

## Сиренко Юрий Николаевич

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

## Тронько Николай Дмитриевич

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

## Фонякин Андрей Викторович

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

## Яворская Валентина Алексеевна

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

# Обновленные рекомендации Американской ассоциации диабета по ведению сахарного диабета (2010)

**А**мериканская ассоциация сахарного диабета (ADA) опубликовала обновленные рекомендации оказания помощи людям, страдающим сахарным диабетом (СД). Они основаны на обширной доказательной базе и в первую очередь адресованы профессионалам в области медицины.

## Система оценки рекомендаций, принятых ADA

Уровни доказательности:

А. Получено четкое доказательство по результатам большого рандомизированного контролируемого исследования.

В. Результаты большого исследования подтверждают имеющиеся данные.

С. Результаты плохо контролируемого или неконтролируемого исследования подтверждают имеющиеся данные.

Е. Заключение экспертов на основании личного опыта или консенсуса.

## Критерии для постановки диагноза «сахарный диабет»

1. А1С  $\geq 6,5\%$ . Тест должен проводиться в лаборатории с использованием метода, одобренного Национальной программой стандартизации гликозилированного гемоглобина, а также должен быть сертифицирован и стандартизирован в соответствии с требованиями исследования по контролю СД.

2. Уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН)  $\geq 126$  мг/дл (7,0 ммоль/л), если последний прием пищи был 8 и более часов назад.

3. Уровень ГПН  $\geq 200$  мг/дл (11,1 ммоль/л) во время проведения двухчасового орального глюкозотолерантного теста (ГТТ) с использованием 75 г глюкозы, растворенной в воде, и при условии соблюдения правил, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения.

4. Классические симптомы гипергликемии или гипергликемической комы, если случайный уровень глюкозы плазмы  $\geq 200$  мг/дл (11,1 ммоль/л).

## Тестирование пациентов с бессимптомным течением СД

Для обнаружения СД 2-го типа и проведения оценки риска его возникновения при отсутствии симптомов

тестирование необходимо осуществлять у взрослых пациентов с массой тела больше нормы, у лиц, страдающих ожирением, при индексе массы тела (ИМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> или в случае, когда присутствует один фактор риска развития СД или более. При отсутствии последних тестирование необходимо проводить с 45 лет (уровень доказательности В).

Факторы риска развития СД:

- низкая физическая активность;
- СД у близких родственников;
- представители некоторых этнических популяций;
- женщины, родившие ребенка более 4,5 кг, женщины с гестационным СД (ГСД);
- артериальная гипертензия (АГ) (артериальное давление [АД]  $\geq 140/90$  мм рт. ст. или нормальные показатели на фоне антигипертензивной терапии);
- уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)  $< 0,9$  ммоль/л и/или уровень триглицеридов  $> 2,82$  ммоль/л;
- женщины с синдромом поликистозных яичников;
- превышение А1С  $\geq 5,7\%$ , нормальных показателей ТТГ или ГПН при предыдущих обследованиях;
- другие клинические симптомы, связанные с инсулинорезистентностью;
- сердечно-сосудистая патология.

Если результаты тестирования в норме, его необходимо повторить не позже чем через 3 года (уровень доказательности Е).

Выявление СД и определение риска его развития основывается на показателях А1С, ГПН, двухчасовом ГТТ с 75 г глюкозы (уровень доказательности В).

При выявлении преддиабета необходимо обратить внимание на факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, при необходимости провести их коррекцию (уровень доказательности В).

## Диагностика ГСД

Скрининг ГСД проводится с использованием анализа факторов риска и ГТТ (уровень доказательности С).

Женщинам с ГСД скрининг должен проводиться не позднее 6-12 недель после родов с последующим наблюдением на предмет развития преддиабета или СД (уровень доказательности Е).

**Выбор во имя жизни**

**Вабадин®**  
СИМВАСТАТИН БЕРЛИН ХЕМИ

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Профилактика СД 2-го типа**

- Пациенты с ухудшением показателей ГПН (уровень доказательности А), ГТТ (уровень доказательности Е) или уровнем А1С в пределах 5,7-6,4% (уровень доказательности Е) должны вовлекаться в долгосрочную программу по снижению веса на 5-10% и увеличению умеренной физической активности (пешие прогулки) до 150 минут в неделю как минимум.
- Для получения удовлетворительных результатов необходимо следовать рекомендациям (уровень доказательности В).
- Кроме модификации образа жизни можно дополнительно назначать метформин пациентам в возрасте до 60 лет с очень высоким риском развития СД (см. факторы риска развития СД), а также лицам, страдающим ожирением (уровень доказательности Е).
- По результатам Программы по профилактике СД оказалось, что метформин более эффективен в профилактике СД, чем модификация образа жизни у пациентов с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>.
- Мониторинг СД у пациентов с преддиабетом должен проводиться ежегодно (уровень доказательности Е).

**Контроль уровня глюкозы**

Самоконтроль уровня глюкозы (СУГ) должен осуществляться ежедневно не менее трех раз пациентами, использующими многократно на протяжении дня инъекционные формы инсулина или инсулиновые помпы (уровень доказательности А).

Пациенты, которые вводят инсулин однократно или используют другие медицинские средства лечения СД, в том числе и рекомендации по питанию, могут использовать СУГ для определения эффективности лечения (уровень доказательности Е).

СУГ также эффективен для достижения целевых уровней постпрандиальной гликемии (уровень доказательности Е).

Для осуществления СУГ и использования его результатов пациенты должны пройти программу обучения (уровень доказательности Е).

Длительный мониторинг может применяться у отдельных пациентов ( $\geq 25$  лет) с СД 1-го типа при интенсивных режимах инсулинотерапии для снижения уровня А1С (уровень доказательности А). Эта рекомендация может быть применима и к младшим возрастным категориям, однако ее эффективность зависит от приверженности пациента к данному методу контроля (уровень доказательности С).

Длительный мониторинг может быть эффективен в качестве дополнения к СУГ у пациентов с нераспознанными состояниями гипогликемии и/или частыми эпизодами гипогликемии (уровень доказательности Е).

**Контроль уровня А1С**

Контроль уровня А1С проводят 2 раза в год пациентам, у которых достигнуты устойчивые целевые показатели лечения и уровня гликемии (уровень доказательности Е).

Контроль уровня проводят ежеквартально, если лечение СД претерпело изменения или целевые уровни гликемии не были достигнуты (уровень доказательности Е).

Если определение уровня А1С необходимо для контроля терапевтических мероприятий, его проводят внепланово (уровень доказательности Е).

**Уровни гликемии у взрослых пациентов с СД**

Снижение уровня А1С  $\leq 7\%$  уменьшает частоту развития микрососудистых (капиллярных) и неврологических осложнений СД 1-го и 2-го типов. Поэтому для профилактики патологических изменений капилляров рекомендуемый у взрослых уровень А1С составляет  $< 7\%$  (при отсутствии беременности) (уровень доказательности А).

Результаты крупных контролируемых рандомизированных исследований не показали значительных отличий между интенсивным и стандартным контролем гликемии по показателю сокращения макрососудистых событий. Исследования DCCT и UKPDS показали, что снижение уровня А1С до 7% и ниже приводит к уменьшению частоты развития отдаленных макрососудистых событий при отсутствии выраженной гипогликемии или других побочных эффектов терапии. Поэтому при отсутствии других доказательных данных на современном этапе у большинства взрослых рекомендуются целевые уровни А1С  $< 7\%$  для сокращения частоты развития отдаленных макрососудистых событий (уровень доказательности В).

При анализе результатов исследований DCCT и UKPDS было обнаружено, что при снижении целевого уровня А1С до нормального отмечается снижение частоты развития протеинурии, а в трайле ADVANCE – небольшое снижение микрососудистых изменений. Поэтому у пациентов, которые не имеют выраженных признаков гипогликемии или других выраженных побочных эффектов от лечения, необходимо снижать А1С менее 7%. Этим больных, как правило, отличает короткая история СД, отсутствие симптомов сердечно-сосудистых заболеваний и зрелый возраст (уровень доказательности В).

И наоборот, у пациентов молодого возраста с частыми или тяжелыми состояниями гипогликемии, ранними микро- и макрососудистыми проявлениями, состояниями, угрожающими жизни, длительной историей СД в анамнезе целевой уровень А1С является труднодостижимым, несмотря на адекватный СУГ и назначение сахароснижающих препаратов (в том числе и инсулина). При этом уровень А1С может быть более 7% (уровень доказательности С).

**Медицинские рекомендации по питанию**

Пациентам с преддиабетом или СД должна проводиться индивидуальная коррекция питания врачом-диетологом, знающим принципы лечения СД (уровень доказательности А).

Поскольку индивидуальная коррекция питания может значительно снизить стоимость лечения пациентов с СД (уровень доказательности В), расходы на ее проведение также должны учитываться при организации помощи больным (уровень доказательности Е).

# Выбор во имя жизни



**Вабедин®**  
симвастатин БЕРЛИН ХЕМИ

- ✓ Значительное снижение уровня холестерина<sup>1,2</sup>
- ✓ Выраженное снижение риска ССЗ<sup>3</sup>
- ✓ Стандарт высокого качества<sup>4</sup>

Вабедин 10 мг Реєстраційне посвідчення № UA/7423/01/01  
Вабедин 20 мг Реєстраційне посвідчення № UA/7423/01/02  
Вабедин 40 мг Реєстраційне посвідчення № UA/7423/01/03



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**

1) Li JJ et al., Rapid effects of simvastatin on lipid profile and C-reactive protein in patients with hypercholesterolemia. Clin Cardiol 2003;26:472-6.  
2) Stein E et al., Effects of simvastatin (40 and 80 mg/day) in patients with mixed hyperlipidemia. Am J Cardiol 2000;86:406-11.  
3) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-9.  
4) Quality tested by BERLIN CHEMIE AG

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Коррекция энергетического баланса, избыточного веса и ожирения**

Людам с избыточным весом или ожирением и инсулино-резистентностью рекомендуется умеренное снижение массы тела, при этом во многих исследованиях показано снижение инсулинорезистентности (уровень доказательности А).

Диеты с ограничением жирной и углеводной пищи могут быть эффективны на протяжении одного года (уровень доказательности А).

У пациентов на диете с ограничением углеводов и жиров необходимо контролировать липидный обмен, функцию почек, потребление белков (особенно при нефропатии) и сахароснижающую терапию (уровень доказательности Е).

Коррекция образа жизни и физической активности является определяющим компонентом при снижении веса (уровень доказательности В).

**Первичная профилактика СД**

Пациентам с высоким риском развития СД рекомендуется, в первую очередь, модификация образа жизни и физической активности, снижение веса (при избыточной массе тела) и диета с исключением жирных продуктов (уровень доказательности А).

Также рекомендуется употребление пищевых волокон (14 г волокон на 1000 ккал) и продуктов, содержащих цельные зерна (уровень доказательности В).

**Диета при СД**

Количество насыщенных жиров не должно превышать 7% от общей калорийности пищи (уровень доказательности А).

Рекомендуется снижение до минимума употребления трансжиров, так как при этом снижается уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и повышается уровень ХС ЛПВП (уровень доказательности Е).

Ведущей стратегией в достижении целевых показателей контроля гликемии является мониторинг количества углеводов методом подсчета, замена продукта или предыдущий опыт (уровень доказательности А).

Определенную пользу может дать использование гликемического индекса (уровень доказательности В).

Непищевые подсластители безопасны при соблюдении норм, определенных Федеральным управлением по контролю над качеством пищевых продуктов и медикаментов США (уровень доказательности А).

Алкоголь необходимо ограничивать одной дозой в сутки для женщин или двумя – для мужчин (1 доза = 360 мл пива = 150 мл вина = 45 мл крепких спиртных напитков) (уровень доказательности Е).

Использование антиоксидантов (витамины Е, С, каротин) не рекомендуется, так как доказательной базы по их использованию на настоящий момент нет. Кроме того, имеется вероятность возникновения отдаленных неблагоприятных последствий (уровень доказательности А).

Пользы от применения хрома у пациентов с СД или ожирением в исследованиях продемонстрировано

не было, поэтому его использование не рекомендуется (уровень доказательности С).

Индивидуальная коррекция питания должна включать оптимизацию выбора пищевых продуктов с учетом необходимых микроэлементов (уровень доказательности Е).

**Хирургические операции по коррекции веса**

Хирургическое вмешательство по коррекции веса должно рассматриваться у взрослых пациентов с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> и СД 2-го типа, особенно если СД и сопутствующие патологические состояния не поддаются коррекции с помощью модификации образа жизни и медикаментозной терапии (уровень доказательности В).

Пациенты с СД 2-го типа, перенесшие операцию по коррекции веса, должны длительное время находиться под медицинским наблюдением (уровень доказательности Е).

В некоторых исследованиях была показана небольшая польза хирургического вмешательства при ИМТ 30-35 кг/м<sup>2</sup> у пациентов с СД 2-го типа. Однако эти доказательства пока недостаточно весомы для рекомендации оперативного вмешательства по коррекции веса у пациентов с ИМТ менее 35 кг/м<sup>2</sup> (уровень доказательности Е).

**Личный контроль пациента за течением СД**

Пациенты с СД должны иметь возможность обучаться методам самоконтроля в соответствии со стандартами оказания помощи на протяжении всей жизни (уровень доказательности В).

Пациентам с СД должна оказываться также и психосоциальная помощь, так как улучшение эмоциональной составляющей влияет на качество лечения (уровень доказательности С).

Обучение является составной частью помощи пациентам с СД и помогает оптимизировать контроль гликемии, профилактику развития осложнений и улучшить качество жизни при минимальных финансовых расходах (уровень доказательности С).

**Физическая активность**

Физическая активность должна состоять из умеренной интенсивности аэробной физической деятельности минимум 150 минут в неделю (на частоте сердечных сокращений 50-70% от максимальной) (уровень доказательности А).

При отсутствии противопоказаний пациентам с СД 2-го типа может быть рекомендована физическая нагрузка на сопротивление три раза в неделю (уровень доказательности А).

**Гипогликемия**

При гипогликемии для пациента в сознании основным средством коррекции является 15-20 г глюкозы, при отсутствии последней возможно применение любых углеводов, содержащих глюкозу. Если уровень гликемии через 15 минут остается сниженным, необходимо произвести повторный прием глюкозы. После нормализации уровня глюкозы

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

необходимо принять пищу, чтобы предотвратить повторное развитие гипогликемии (уровень доказательности E).

При высоком риске развития гипогликемии пациенту необходимо рекомендовать глюкагон, а также проинструктировать родственников больного о его использовании (уровень доказательности E).

Пациенты, не осознающие своего состояния, или с одним и более случаями развития тяжелой гипогликемии должны переводиться на более высокие целевые уровни гликемии (уровень доказательности B).

### Артериальная гипертензия

#### Критерии постановки диагноза

Уровень АД должен измеряться при каждом посещении врача. Пациентов с уровнем АД  $\geq 130/90$  мм рт. ст. необходимо обследовать повторно. Если и при повторных посещениях врача уровень АД не снижается, устанавливается диагноз «артериальная гипертензия» (уровень доказательности C).

#### Лечение

У пациентов с СД целевой уровень АД должен составлять менее 130/80 мм рт. ст. (уровни доказательности C, B).

При уровне систолического АД 130-139 мм рт. ст. и диастолического АД 80-89 мм рт. ст. пациентам можно рекомендовать только модификацию образа жизни с последующим наблюдением на протяжении трех месяцев. Медикаментозное лечение назначается только при отсутствии положительных результатов (уровень доказательности E).

Пациентов с АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. в дополнение к модификации образа жизни назначается медикаментозное лечение (уровень доказательности A).

Модификация образа жизни должна состоять из снижения веса при избыточной массе тела, уменьшения потребления соли, увеличения потребления калия, ограничения алкоголя и увеличения физической активности (уровень доказательности B).

При медикаментозной терапии препаратами первого выбора являются ингибиторы ангиотензинпревращающего

фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). При противопоказаниях к применению препаратов одной из групп используют препараты другой.

Для достижения целевых уровней АД можно дополнительно назначать тиазидные диуретики при показателе скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $\geq 30$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$  и петлевые диуретики  $< 30$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$  (уровень доказательности C).

Назначение двух лекарственных средств и более в максимальных дозировках необходимо только для достижения целевых уровней АД (уровень доказательности B).

Назначение иАПФ, БРА или диуретиков необходимо проводить под контролем функции почек и уровня калия в плазме крови (уровень доказательности E).

У пациенток с СД и постоянной АГ целевыми уровнями АД соответствуют 110-129/65-79 мм рт. ст. Данный уровень является наиболее приемлемым для поддержания нормального здоровья матери и уменьшения неблагоприятного воздействия на развитие плода. ИАПФ и БРА при беременности противопоказаны (уровень доказательности E).

### Дислипидемия при СД

#### Критерии определения

Липидный профиль натошак должен определяться у взрослых пациентов ежегодно. При нормальных показателях липидного спектра крови (уровни ХС ЛПНП 100 мг/дл, ХС ЛПВП 50 мг/дл, триглицеридов 150 мг/дл) исследование можно проводить раз в 2 года (уровень доказательности E).

#### Лечение дислипидемии

Модификация образа жизни и питания предусматривает сокращение употребления насыщенных жиров, трансжиров и продуктов с большим содержанием ХС; увеличение части потребления продуктов, содержащих омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, пищевые волокна, растительные стерин/станолы. Рекомендуется коррекция веса и физической активности (уровень доказательности A).

Таблица. Сокращение десятилетнего риска по основным кардиоваскулярным конечным точкам\* по результатам исследований с использованием статинов

Исследование	Группы сравнения	Доза статинов, мг	Сокращение относительного риска, %	Разница в снижении относительного риска, %	Абсолютное сокращение риска, мг/дл	Разница ХС ЛПНП (средние целевые значения, %)
4S-DM	Симвастатин против плацебо	20-40	C 85,7 до 43,2	42,5	C 186 до 119	36
ASPEN	Аторвастатин против плацебо	10	C 39,5 до 24,5	12,7	C 112 до 79	29
HPS-DM	Симвастатин против плацебо	40	C 43,8 до 36,3	7,5	C 123 до 84	31
CARE-DM	Правастатин	40	C 40,8 до 35,4	5,4	C 136 до 99	27
TNT-DM	Аторвастатин против плацебо	80	C 26,3 до 21,6	4,7	C 99 до 77	22
HPS-DM	Симвастатин против плацебо	40	C 17,5 до 11,5	6,0	C 124 до 86	31
CARDS	Аторвастатин против плацебо	10	C 11,5 до 7,5	4,0	C 118 до 71	40
ASPEN	Аторвастатин против плацебо	10	C 9,8 до 7,9	1,9	C 114 до 80	30
ASCOT-DM	Аторвастатин против плацебо	10	C 11,1 до 10,2	0,9	C 125 до 82	34

Примечание: \* – от «смерть от сердечно-сосудистых заболеваний» до «нефатальный инфаркт миокарда».

# Выбор во имя жизни

 **Вабардин®**  
СИМВАСТАТИН БЕРЛИН ХЕМИ

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

Статины назначаются всем пациентам с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями независимо от уровня липидов крови, а также больным старше 40 лет при наличии хотя бы одного фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (уровень доказательности А) (таблица).

Пациентам с более низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (без явных признаков сердечно-сосудистой патологии или младше 40 лет) статины рекомендуются в дополнение к модификации образа жизни при ХС ЛПНП выше 100 мг/дл или при наличии множественных факторов риска (уровень доказательности Е).

Целевым уровнем ХС ЛПНП является < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) у пациентов без явных симптомов сердечно-сосудистых заболеваний (уровень доказательности А).

Пациентам с явными признаками сердечно-сосудистой патологии можно рекомендовать большие дозы статинов для достижения целевого уровня ХС ЛПНП < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) (уровень доказательности В).

Если невозможно достичь указанных выше целевых уровней при максимальной дозировке статинов, снижение уровня ХС ЛПНП на 30-40% от начального может служить альтернативой (уровень доказательности А).

Достижение уровней триглицеридов < 150 мг/дл (1,7 ммоль/л), ХС ЛПВП > 40 мг/дл (1,0 ммоль/л) у мужчин и > 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин является желательным. Однако при этом необходимо опираться, в первую очередь, на показатели ХС ЛПНП (уровень доказательности С).

Использование комбинации липидснижающих средств для достижения целевых уровней липидного обмена у пациентов с СД может быть эффективным. Однако безопасность и эффективность различных комбинаций достаточно не изучены (уровень доказательности Е).

Терапия статинами противопоказана при беременности (уровень доказательности Е).

### Антитромбоцитарная терапия

Аспирин (75-162 мг/день) для первичной профилактики рекомендуется всем пациентам с СД 1-го или 2-го типа при повышенном сердечно-сосудистом риске (десятилетний риск составляет > 10%). К таким больным относятся мужчины старше 50 и женщины старше 60 лет, с одним фактором риска или более (сердечно-сосудистые заболевания у близких родственников, АГ, курение, дислипидемия, альбинурия) (уровень доказательности С).

При более низком риске нет достаточного количества данных для использования аспирина в качестве первичной профилактики. Пациентам с несколькими дополнительными факторами риска аспирина можно рекомендовать (уровень доказательности С).

В качестве вторичной профилактики аспирина рекомендуется пациентам с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями (уровень доказательности А).

При непереносимости аспирина пациенту рекомендуется прием клопидогреля (75 мг/день) (уровень доказательности В).

Комбинация аспирина (75-162 мг/день) и клопидогреля (75 мг/день) рекомендуется на протяжении 1 года после острого коронарного синдрома (уровень доказательности В).

### Основные изменения в стандартах оказания помощи при СД

Необходимо отметить, что обновление коснулось следующих рекомендаций:

- в раздел «Критерии постановки диагноза «сахарный диабет» включили показатель гликозилированного гемоглобина ( $A1C \geq 6,5\%$ );
- раздел «Преддиабет» был переименован на «Категории повышенного риска для СД»;
- в раздел «Преддиабет» был включен диапазон по уровню  $A1C$  5,7-6,4% как показатель высокого риска развития СД;
- был пересмотрен раздел «Диагностика и критерии постановки диагноза «гестационный сахарный диабет» с целью в дальнейшем привести его к международным нормам;
- в разделе «Антиромбоцитарная терапия» введены рекомендации по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний с низким/умеренным и отдельно высоким риском;
- в раздел «Ретинопатия при СД» была включена рекомендация по использованию фотографирования для мониторинга изменений у пациентов с СД;
- в разделе «Помощь пациентам с СД в условиях стационара» была пересмотрена и обновлена рекомендация, подвергающая сомнению стратегию по удержанию низкого уровня гликемии у пациентов в критическом состоянии.

*Перевод подготовил В.И. Савченко.*

*Статья печатается в сокращении.*

*С полным текстом рекомендаций можно ознакомиться на сайте [www.care.diabetesjournals.org](http://www.care.diabetesjournals.org)*

# Обновленные рекомендации ACC/AHA/SCAI по ведению пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST и перкутанными коронарными интервенциями (2009)

Окончание. Начало в «Практичній ангіології» № 1 (30), 2010.

## Рекомендации по парентеральному введению антикоагулянтов

К парентеральным антикоагулянтам относятся НФГ, бивалирудин, эноксапарин, фондапаринукс. Данные о бивалирудине приведены в рекомендациях 2007 г. по лечению пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST. HORIZONS-AMI – проспективное открытое рандомизированное мультицентровое международное исследование с участием 3 602 пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST, которым проводилось ПКВ. Больные получали НФГ в комбинации с ингибиторами рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa либо бивалирудин (с приемом абсиксимаба или двойной дозы эптифибатида). При первичном анализе оценивалась частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе массивного кровотечения, повторного ИМ, инсульта, и частота проведения реваскуляризации в течение первых 30 дней. При использовании бивалирудина отмечалась значительно меньшая частота развития неблагоприятных событий в течение первых 30 дней (9,2% против 12,1%; ОР 0,76; 95% ДИ 0,63-0,92;  $p = 0,005$ ) и первого года (15,7% против 18,3%; ОР 0,84; 95% ДИ 0,71-0,98;  $p = 0,3$ ). Такая разница была связана с уменьшением частоты развития массивных кровотечений при использовании бивалирудина в течение первых 30 дней (4,9% против 8,3%;  $p = 0,001$ ) и первого года (5,8% против 9,2%;  $p = 0,001$ ). В течение первых 24 часов после начала введения бивалирудина отмечалось статистически значимое увеличение частоты развития стент-тромбоза в 1% ( $n = 17$ ) (1,3% против 0,3%;  $p < 0,001$ ). В течение первых 30 дней большинство случаев смерти было связано с развитием массивных кровотечений ( $n = 26$ ), в меньшей степени со случаями развития повторного ИМ ( $n = 10$ ) или стент-тромбоза ( $n = 5$ ).

При использовании бивалирудина уровень смертности вследствие сердечно-сосудистых событий в течение первых 30 дней снизился (1,8% против 2,9%; ОР 0,62; 95% ДИ 0,40-0,95;  $p = 0,03$ ). Показатель общей смертности также уменьшился (2,1% против 3,1%; ОР 0,66; 95% ДИ 0,44-1,00;  $p = 0,047$  по сравнению с НФГ и ингибиторами рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa). Через 1 год частота развития основных сердечно-сосудистых событий не изменилась, однако при использовании бивалирудина снизился уровень общей смертности (3,4% против 4,8%;  $p = 0,03$ ).

В исследовании HORIZONS-AMI пациентам до отбора назначался НФГ – 66% больных группы бивалирудина и 76% больных группы НФГ и ингибиторов рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa. Монотерапию бивалирудином получали 615 пациентов. 60% пациентов, принимавших участие в исследовании, получали 600 мг клопидогреля. Среди случаев развития массивных кровотечений были зафиксированы внутричерепное кровоизлияние, кровоизлияние, которое требовало оперативного вмешательства, и гематомы диаметром 5 см. Хотя в ходе исследования не было отмечено статистически значимого взаимодействия при использовании НФГ и клопидогреля в течение первых 30 дней, развитие раннего стент-тромбоза при назначении бивалирудина и массивных кровотечений при назначении НФГ и ингибиторов рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa может быть связано со степенью ингибирования тромбоцитов и антитромбиновой активностью, которые зависят от дозировки указанных препаратов.

Предварительные данные показывают, что проведение монотерапии бивалирудином ( $p = 0,005$ ) и низкие дозы клопидогреля (300 мг против 600 мг,  $p = 0,01$ ) являются независимыми предвестниками развития острого или подострого стент-тромбоза.

Исходя из полученных данных, рабочая группа пришла к выводу, что использование бивалирудина при проведении первичного ПКВ у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST может быть полезным (несмотря на наличие или отсутствие назначения НФГ). Риск развития раннего стент-тромбоза при использовании бивалирудина возник вследствие предшествующего введения НФГ, риск развития подострого стент-тромбоза – вследствие назначения клопидогреля в дозировке 600 мг. Эти данные должны быть подтверждены проспективными исследованиями.

## Рекомендации по отбору пациентов для проведения ПКВ и их транспортировке

### Отбор пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST для проведения реперфузии

В рекомендациях 2007 г. были приведены некоторые стратегии проведения реперфузии, среди которых облегченное и неотложное ПКВ. Данные термины более не используются в этих рекомендациях, так как современные терапевтические мероприятия являются частью

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

лечения пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST и могут описываться без этих понятий. Однако краткий обзор облегченного ПКВ все-таки необходим. При этой манипуляции используется полная или половинная доза фибринолитиков с или без использования ингибиторов рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa. Затем проводится немедленное ПКВ. Этой проблеме были посвящены два трайла – ASSENT-4PCI (оценка эффективности и безопасности ПКВ), которое было в деталях описано в рекомендациях 2007 г., и FINESSE. В последнем принимали участие 2 452 пациента, которым через 6 часов после появления симптомов были введены сниженная доза ретеплазы, абсиксимаб и проведено комбинированное облегченное ПКВ либо введен только абсиксимаб, а затем проведено абсиксимаб-облегченное ПКВ, либо проведено первичное ПКВ.

У пациентов, участвовавших в исследовании ASSENT-4 и получавших фибринолитическую терапию до проведения ПКВ, отмечалось повышение частоты развития нежелательных событий, в том числе увеличилась частота внутрибольничной смертности (6% против 3%). Ученые предполагают, что всему виной неоптимальная антитромбоцитарная терапия (недостаточное введение гепарина после болюсного назначения, недостаточная начальная доза клопидогреля, отсутствие ингибиторов рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa в назначениях) и короткое время проведения фибринолитической терапии перед ПКВ.

Данные исследования FINESSE показали, что ни ПКВ, проведенное с назначением абсиксимаба и ретеплазы, ни ПКВ, проведенное только с назначением абсиксимаба, не давало таких же результатов, как введение абсиксимаба во время проведения ПКВ пациентам, которые поступили через 4 часа после первого медицинского контакта. Уровень смертности и первичные результаты (уровень общей смертности, дисфункция желудочков через 48 часов после начала исследования, кардиогенный шок, застойная сердечная недостаточность в течение первых 90 дней после начала исследования) в этих группах значительно не отличались. Несмотря на то что это исследование было завершено рано из-за проблем с набором новых групп, маловероятно, что выявится значительная разница в показателях среди указанных групп.

Показаниями к проведению неотложного ПКВ служат клинические и электрокардиографические данные, которые указывают на то, что инфаркт-обусловившая артерия не была реперфузирована. К ним относятся: уменьшение боли и снижение элевации сегмента ST. Полное устранение боли и нормализация сегмента ST наблюдаются после проведения фибринолитической терапии и являются показателями полной реперфузии артерии (но не всегда). В руководствах 2007 г. рабочий комитет указал, что если через 90 минут после проведения фибринолитической терапии отмечается снижение сегмента ST только на 50% в отведении, где он был наибольшим, то фибринолитическая терапия должна быть признана неудавшейся. После этого проводится неотложное ПКВ.

В руководствах 2007 г. неотложное ПКВ рекомендуется проводить у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST,

которым была проведена фибринолитическая терапия и у которых есть факторы развития сердечно-сосудистых событий (кардиогенный шок [ $< 75$  лет – класс I;  $> 75$  лет – класс IIa]), гемодинамическая или электрическая нестабильность, постоянные симптомы ишемии, а также тем больным, у которых вышеуказанные факторы несколько видоизменены (класс IIb). Эти рекомендации основаны на данных исследования REACT (неотложная ангиопластика против повторного тромбозиса), которые продемонстрировали преимущества проведения неотложного ПКВ (над повторным введением фибринолитиков) у пациентов с неуспешной фибринолитической терапией. Также преимущества неотложного ПКВ были подтверждены данными метаанализа восьми исследований неотложного ПКВ (в том числе и REACT). В руководствах 2007 г. указано, что неотложное ПКВ будет тем успешнее, чем раньше оно будет проведено после появления симптомов ишемии. В формировании этих руководств помогли исследования CARRES-in-AMI и TRANSFER-AMI. В CARES-in-AMI принимали участие 600 пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST в возрасте 75 лет и младше, по крайней мере с одним фактором высокого риска развития сердечно-сосудистого события (чрезмерная элевация сегмента ST, новая блокада левой ножки пучка Гиса, предшествующий ИМ, класс по Killip более II, фракция выброса левого желудочка  $\leq 35\%$ ). Этим пациентам в течение 12 часов после появления симптомов были назначены либо половинная доза ретеплазы, либо абсиксимаб, гепарин, аспирин. Пациенты транспортировались для проведения неотложного ПКВ или им проводилось стандартное лечение, а затем – неотложное ПКВ. В первой группе неотложное ПКВ было проведено у 85,6% пациентов, во второй группе – у 30,3%. В первой группе среднее время от проведения фибринолитической терапии до проведения неотложного ПКВ было короче, чем во второй (110 против 180 минут,  $p < 0,0001$ ). Антитромбоцитарная терапия, которая включала аспирин и клопидогрель, реже использовалась во второй группе, чем в первой. Сердечно-сосудистые события (повторный ИМ, рефрактерная ишемия миокарда в течение 30 дней после начала исследования) возникали чаще во второй группе (4,4% против 10,7%;  $p = 0,004$ ). Значительной разницы в частоте развития массивных кровотечений в течение первых 30 дней (3,4% против 2,3%;  $p = 0,47$ ) или инсульта (0,7% против 1,3%;  $p = 0,50$ ) не отмечалось. Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что проведение неотложного ПКВ после подготовительной фибринолитической терапии (половинная доза фибринолитиков, абсиксимаб, гепарин, аспирин) гораздо лучше влияло на дальнейший прогноз, чем консервативное лечение.

В исследовании TRANSFER-AMI изучалась фармакоинвазивная стратегия у пациентов с высоким риском развития ИМ с элевацией сегмента ST. 1 059 пациентов были доставлены в госпиталь, где нет возможности провести ПКВ, в течение 12 часов после появления симптомов ИМ с элевацией сегмента ST. У больных, которым была проведена фибринолитическая терапия, был минимум один фактор риска (элевация сегмента ST более чем на 2 мм в двух передних отведениях, систолическое

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

давление < 100 мм рт. ст., частота сердечных сокращений > 100 уд./мин, класс по Killip II или III, снижение сегмента ST более чем на 2 мм в передних отведениях, элевация сегмента ST на 1 мм и более в правостороннем отведении [что указывает на распространение инфаркта на нижнюю стенку, ИМ передней стенки с повышением сегмента ST на 2 мм и более в двух отведениях]). Им проводили фармакоинвазивное (немедленная транспортировка для проведения ПКВ в течение 6 часов после проведения фибринолитической терапии) либо стандартное лечение после проведения фибринолитической терапии. Последней группе пациентов при возникновении постоянной боли за грудиной и с понижением элевации сегмента ST менее чем на 50% в течение 60-90 минут после проведенного лечения или при возникновении гемодинамической нестабильности проводилось неотложное ПКВ. Пациенты, которые проходили стандартное лечение, находились в госпитале в течение 24 часов. Через 2 недели им проводилась коронарная ангиография.

Все пациенты получали стандартную дозу теноктеплазы, аспирина и либо НФГ, либо эноксапарин. Клопидогрель также назначался всем больным (300 мг лицам 75 лет и младше и 75 мг лицам старше 75 лет). Ингибиторы рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa назначались только в госпиталях, где возможно проведение ПКВ. Первичные результаты оценивались после 30 дней исследования (общая смертность, частота развития повторного ИМ, повторной ишемии, возникновения или усугубления сердечной недостаточности, кардиогенного шока).

Среднее время назначения теноктеплазы от появления симптомов было 2 часа в обеих группах, тогда как среднее время от введения теноктеплазы до катетеризации составило 2,8 часа в фармакоинвазивной группе и 32,5 – в группе стандартного лечения. Коронарная ангиография была проведена в 98,5% случаев против 88,7%, а ПКВ – в 84,9% случаев против 67,4% в фармакоинвазивной группе и группе стандартного лечения соответственно.

Первичные показатели в группе фармакоинвазивной терапии составили 11,0%, в группе стандартного лечения – 17,2% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,47-0,84;  $p = 0,004$ ). Важно отметить, что частота развития массивных и немассивных кровотечений в обеих группах не отличалась. Однако частота развития кровотечений средней интенсивности в фармакоинвазивной группе была больше (13,0% против 9,0%;  $p = 0,036$ ). Авторы пришли к заключению, что после проведения фибринолитической терапии пациенты с ИМ с элевацией сегмента ST должны быть немедленно транспортированы в госпиталь, где есть возможность проведения ПКВ и коронарной ангиографии. Эти результаты позволили настаивать на ранней транспортировке больных с факторами высокого риска развития повторной окклюзии в госпитали, где возможно проведение раннего ПКВ с поддерживающей антитромбоцитарной терапией.

Данные результаты позволили разделить пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST на тех, которые находятся в госпитале, где есть возможность проведения ПКВ, и на

тех, которые находятся в больницах, где такой возможности нет. Больные первой группы должны быть направлены в операционную для проведения катетеризации (с назначением необходимой антитромбоцитарной терапии). В ходе исследования возникла дискуссия относительно рекомендуемого времени «от двери до баллона» – может ли оно быть более 90 минут, так как при более длительном периоде до проведения ПКВ повышается уровень смертности. Члены рабочей группы считают, что следует направить все усилия на увеличение числа пациентов, которые вовремя были доставлены в медучреждение, а не на продление времени до проведения реперфузии. В исследовании 43 801 пациенту было проведено первичное ПКВ. При этом было отмечено, что отсрочка в проведении реперфузии ассоциировалась с увеличением риска внутрибольничной смертности (30 минут = 3%; 60 минут = 3,5%; 90 минут = 4,3%; 120 минут = 5,6%; 150 минут = 7,0%; 180 минут = 8,4%;  $p < 0,001$ ).

Пациентам, которые были доставлены в госпиталь, где нет возможности проведения ПКВ, должна проводиться фибринолитическая терапия или они должны быть немедленно транспортированы для проведения ПКВ. Это решение должно зависеть от данных клинических наблюдений, что позволяет судить о степени риска, о своевременности проведения фибринолитической терапии, о времени необходимом для транспортировки пациента в больницу для проведения ПКВ. Если необходимо провести первичное ПКВ, пациент должен быть транспортирован. Если выбрана фибринолитическая терапия, больному вводятся фибринолитики и оценивается необходимость проведения ПКВ. Если существует высокая вероятность необходимости проведения ПКВ, пациенту назначается антитромбоцитарная терапия, и он транспортируется в госпиталь с необходимыми для проведения диагностической катетеризации возможностями. Если вероятность невысока, то больной должен транспортироваться в необходимый госпиталь после проведения антитромбоцитарной терапии.

Необходимо транспортировать пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST и факторами высокого риска, с высоким риском развития кровотечения вследствие фибринолитической терапии и больных, которые были госпитализированы через 4 часа после появления симптомов. При принятии решения о транспортировке пациента следует учитывать необходимое для этого время и возможности принимающего госпиталя. Фибринолитическую терапию проводят больным, которые были госпитализированы в раннем периоде после появления симптомов и у которых низкий уровень риска развития кровотечения. Транспортировка данных пациентов проводится только в случае персистирования симптомов или возникновения сердечной недостаточности.

Продолжительность симптомов является главным фактором в выборе реперфузионной стратегии для пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST. Больным с факторами высокого риска (застойная сердечная недостаточность, шок, противопоказания к проведению фибринолитической терапии) необходимо проведение ПКВ, однако неоправданные отсрочки могут быть

пагубними для большинства пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST без факторов высокого риска. Поэтому у каждой подстанции скорой помощи и у каждого медучреждения должен быть сформулирован план лечения пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST. В этом плане нужно учесть, в какие больницы можно госпитализировать пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST, тактику лечения в госпитале и наличие соглашения на транспортировку данного пациента.

Развитие региональных систем для лечения пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST является главной задачей. Необходимо поощрять к сотрудничеству все инстанции для качественного лечения согласно руководствам АСС/АНА. Стандартизированные регистры качества лечения должны учитывать результаты и осложнения лечения, верность алгоритмам лечения пациентов с ОКС (Национальный регистр сердечно-сосудистых событий, Регистр качества АНА и программы оценки качества, которые проводятся Объединенной комиссией Medicare и Medicaid). Недавно АНА разработала специальную программу «Миссия: Линия жизни» для сближения сотрудничества между парамедиками и кардиологами. Оценка системы оказания помощи пациентам с ИМ с элевацией сегмента ST необходима для выявления проблем и для создания новых методов лечения, таких как Six Sigma.

#### **Рекомендации по контролю уровня глюкозы у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST**

В руководствах 2004 и 2007 гг. данные рандомизированных исследований указывали на необходимость инфузии инсулина для контроля гипергликемии. Недавно опубликованные данные рандомизированного трайла, в котором оценивалась эффективность интенсивного и стандартного контроля уровня глюкозы у тяжелых пациентов, продемонстрировали некоторую неуверенность касательно оптимального уровня глюкозы. В большом международном рандомизированном исследовании NICE-SUGAR принимали участие 6 104 человека, которые были госпитализированы по медицинским показаниям. Одной группе больных проводился интенсивный контроль уровня глюкозы (необходимый уровень глюкозы 81-108 мг/дл), другой – стандартный контроль (необходимый уровень глюкозы менее 180 мг/дл; со снижением дозы инсулина или с полной его отменой, если уровень глюкозы стал менее 144 мг/дл). В группе пациентов интенсивного контроля уровень глюкозы в соответствии с весом –  $115 \pm 18$  мг/дл, в группе пациентов стандартного контроля –  $144 \pm 23$  мг/дл. В группе интенсивного контроля риск смертности в течение 90 дней возрос на 2,6% (27,5% против 24,9%; ОР 1,14; 95% ДИ 1,02-1,08;  $p = 0,02$ ). Результат оставался таким же даже после использования дополнительных средств. В группе интенсивного контроля гораздо чаще наблюдались случаи гипогликемии, обусловленные лечением (6,85% против 0,5%;  $p = 0,001$ ), хотя влияние гипогликемии на уровень смертности еще достаточно не определено. Продолжительность пребывания в больнице и причины смерти в обеих группах были одинаковы. Большое количество случаев смерти в группе

интенсивного контроля связано с сердечно-сосудистыми событиями (абсолютная разница 5,8%;  $p = 0,02$ ). Многим пациентам из группы интенсивного контроля назначали кортикостероиды.

Так как в исследовании NICE-SUGAR принимали участие пациенты в крайне тяжелом состоянии (и терапевтические, и хирургические), эти данные нельзя полностью соотносить с возможными результатами у больных с ИМ с элевацией сегмента ST. Данные последнего небольшого механистического клинического исследования показали, что снижение уровня глюкозы замедляет процессы воспаления и улучшает фракцию выброса левого желудочка у пациентов с ИМ. Однако как оно влияет на прогноз заболевания пока неизвестно.

В консенсусе Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской ассоциации сахарного диабета было указано, что хотя гипергликемия связана с ухудшением прогноза при ИМ, снижение гликемии само по себе (не обязательно с использованием инсулина) улучшает прогноз. До сих пор остается неясным, гипергликемия – это показатель состояния здоровья или медиатор возможных осложнений ОИМ. Неятрогенная гипогликемия также ухудшает прогноз заболевания и является маркером высокого уровня смертности.

Для уточнения порогов уровня глюкозы необходимо проведение большого рандомизированного исследования разных методов с участием пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST. Пока такое исследование не проведено, рабочая группа пришла к выводу, что необходимо изменить рекомендации об использовании инсулина у больных с ИМ с элевацией сегмента ST (присвоить им класс IIa, уровень доказательности B) и рекомендовать устранять гипергликемию выше 180 мг/дл, избегая эпизодов гипогликемии.

#### **Рекомендации по аспирации тромба при проведении ПКВ у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST**

Со времени публикации последних рекомендаций 2004 и 2007 гг. были обнаружены данные двух новых исследований ручной аспирации тромба. TAPAS – это одноцентровое неслепое рандомизированное клиническое исследование, в котором сравнивались две стратегии реперфузии у 1 071 пациента с ИМ с элевацией сегмента ST. До коронарной ангиографии и ПКВ проводилась ручная аспирация тромба (55,1% – прямое стентирование, 28,6% – баллонная ангиопластика с последующим стентированием, 10,1% – ПКВ без аспирации тромба) или стандартное ПКВ с баллонной ангиопластикой и дальнейшим стентированием. «Голые» стенты были имплантированы в 92% случаев во время ПКВ. Всем пациентам назначался аспирин, 600 мг клопидогреля, НФГ и абсиксимаб (если нет противопоказаний). Уровень кровотока 0 или 1 (TIMI) наблюдался в 17,1% случаев при аспирации тромба и в 26,3% случаев при проведении стандартного ПКВ ( $p < 0,001$ ). Полное снижение элевации сегмента ST наблюдалось у 55,6% и 44,2% пациентов соответственно ( $p < 0,001$ ). Уровень смертности, частота развития повторного ИМ, частота проведения реваскуляризации в течение 30 дней у этих больных

значительно не отличались (6,8% против 9,4%). Однако в течение первого года уровни сердечной смертности (3,6% против 6,7%;  $p = 0,02$ ) и нефатального повторного инфаркта (5,6% против 9,9%;  $p = 0,009$ ) были ниже в группе пациентов, которым проводилась аспирация тромба. Снижение кровотока в миокарде и неполное снижение элевации сегмента ST было связано с развитием сердечно-сосудистых событий.

В небольшом рандомизированном клиническом исследовании EXPIRA ( $n = 175$ ) также сравнивалась эффективность аспирации тромба и стандартного ПКВ, но только у пациентов с уровнем кровотока в миокарде 0/1. Уровень кровотока 2 и более (88% против 60%;  $p < 0,001$ ) и снижение элевации сегмента ST в течение 90 минут на 70% (64% против 39%;  $p < 0,001$ ) чаще наблюдались в группе пациентов, которым проводилась аспирация тромба. Значительное уменьшение размера ИМ в течение трех месяцев наблюдалось у 75 пациентов, которым проводилась аспирация тромба. Контроль осуществлялся при помощи магнитно-резонансной томографии с контрастированием.

Результаты этих исследований и данные метаанализа, проведенного Vavry et al., поддерживают использование аспирационной тромбэктомии у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST. Однако при создании рекомендаций на себя внимание обратил тот факт, что в исследовании TAPAS изучалась эффективность аспирации тромба и других методов, хотя следовало анализировать эффективность аспирационной тромбэктомии и селективной аспирационной тромбэктомии. Также неизвестно, будет ли селективная аспирационная тромбэктомия эффективнее, чем другие методы или стандартная аспирационная тромбэктомия в случае образования большого тромба. Можно утверждать, что этот метод лечения может быть эффективным у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST, которые были доставлены в течение короткого времени после появления симптомов и с большим размером тромба. Однако он может быть бесполезен при длительных симптомах ишемии и повреждениях боковых ветвей.

#### **Рекомендации по использованию стентов у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST**

Наиболее оптимальным методом реперфузии у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST является проведение первичного ПКВ. По сравнению с баллонной ангиопластикой, имплантацией «голового» стента при проведении первичного ПКВ снижается частота развития повторного инфаркта и проведения реваскуляризации, однако не уменьшается уровень смертности.

В данных двухлетнего регистра штата Массачусетс отмечалось снижение уровня смертности и частоты проведения реваскуляризации среди пациентов, которым были установлены drug-eluting стенты во время первичного ПКВ. Данные регистра штата Нью-Йорк демонстрировали снижение уровня смертности у больных, которым были установлены drug-eluting стенты, однако частота проведения реваскуляризации не уменьшалась. Эти результаты были получены до 2005 г., когда некоторые факторы существенно влияли на выбор стента.

Также продолжительность приема клопидогреля была больше при использовании drug-eluting стентов.

Не так давно были проведены небольшие рандомизированные клинические исследования, которые продемонстрировали неоспоримую эффективность drug-eluting стентов над «голыми» при проведении первичного ПКВ. Результаты метаанализов трех исследований позволили сделать вывод, что нет разницы в уровне смертности, частоте развития повторного ИМ и стент-тромбоза при использовании двух видов стентов, однако частота проведения реваскуляризации при использовании drug-eluting стентов меньше. Избирательно были использованы данные 12 исследований, которые отличались дизайном, критериями включения, временем окончания, типами стентов, длительностью использования клопидогреля, типом наблюдения (ангиографическое или клиническое). Учитывалась продолжительность наблюдения и наличие ангиографического подтверждения развития стент-тромбоза.

В исследовании HORIZONS-AMI 3 006 пациентов с drug-eluting или «голыми» стентами были рандомизированы в соотношении 3 : 1. Не отмечалось значительной разницы в уровне смертности, частоте развития повторного инфаркта, инсульта или стент-тромбоза в течение первого года. Частота проведения реваскуляризации была значительно меньше в группе пациентов с drug-eluting стентами (5,8% против 8,7% и 4,5% против 7,5% соответственно), как и уровень рестеноза в течение первых 13 месяцев (10,0% против 22,9%).

Можно сделать вывод, что уровень смертности и частота развития ИМ и стент-тромбоза не зависят от используемого стента. Большое преимущество drug-eluting стентов состоит в уменьшении частоты проведения реваскуляризации. Можно рекомендовать использование drug-eluting стентов для пациентов с высоким риском проведения реваскуляризации (больные сахарным диабетом) и большим объемом поражения (установка стентов большого диаметра). Наибольшие дискуссии возникли относительно вопроса имплантации drug-eluting стента и возможности пациента оплачивать дальнейшую длительную антитромбоцитарную терапию.

#### **Рекомендации по проведению ангиографии пациентам с хроническими заболеваниями почек**

Обновленные рекомендации по проведению ПКВ 2009 г. предусматривают использование изоосмолярных (уровень доказательности А) или низкомолекулярных контрастов (но не иоксаглата или иогексола) (уровень доказательности В) при ангиографии у пациентов с хроническими заболеваниями почек, которым не проводится хронический диализ.

#### **Рекомендации по использованию фракционного резерва кровотока**

Согласно обновленным рекомендациям по проведению ПКВ 2009 г., приняты следующие положения.

*Класс IIa.* Определение давления в коронарных сосудах (фракционный резерв кровотока) или проведение доплерографической велосиметрии используется для определения необходимости проведения ПКВ. Эти методы также

могут использоваться как альтернативные неинвазивные методы функционального исследования (когда другие методы функционального исследования не проводились) для подтверждения необходимости вмешательства. Необходимо оценивать внутрикоронарные показатели (давление в коронарных сосудах) (уровень доказательности А) или проводить доплеровскую велосиметрию (уровень доказательности С) для оценки влияния внутрикоронарного стеноза (сужение просвета на 30-70%) на пациентов с симптомами стенокардии.

*Класс III.* Стандартная оценка внутрикоронарных показателей, таких как измерение давления в коронарных сосудах (фракционный резерв кровотока), проведение доплеровского ультразвукового исследования для определения тяжести сердечно-сосудистого заболевания с согласованным (адекватным) кровотоком у пациентов со стенокардией и положительным результатом неинвазивных функциональных исследований не рекомендуется (уровень доказательности С).

### **Рекомендации для проведения ПКВ при заболевании левой основной коронарной артерии**

Согласно обновленным рекомендациям по проведению ПКВ 2009 г., приняты следующие положения.

*Класс IIb.* ПКВ со стентированием левой основной коронарной артерии можно проводить как альтернативу АКШ при условии, что у пациентов низкий уровень риска развития осложнений после данного вмешательства и высокий риск развития осложнений при проведении АКШ (уровень доказательности В). Стентирование при поражении левой основной коронарной артерии проводится у пациентов с ограниченными повреждениями именно этого сосуда или при поражении левой основной артерии и еще одного сосуда, при осевом и срединном поражении этого сосуда или при наличии определенных факторов (заболевание легких, предыдущие операции на органах грудной полости, предыдущее АКШ), которые не способствуют проведению АКШ.

В свою очередь, проведение АКШ является наиболее оптимальным методом у пациентов с поражением большого количества сосудов, при поражении бифуркации или дистального отдела левой основной коронарной артерии и низком уровне риска развития послеоперационных осложнений.

### **Рекомендации по проведению ангиографии и антитромбоцитарной терапии пациентам с нестабильной стенокардией или ИМ без элевации сегмента ST**

Согласно обновленным рекомендациям по проведению ПКВ 2009 г., приняты следующие положения.

*Класс I.* Пациентам с возможными или диагностированными нестабильной стенокардией или ИМ без элевации сегмента ST должна назначаться двойная антитромбоцитарная терапия (уровень доказательности А). При поступлении больному должен назначаться аспирин (уровень доказательности А). Как второй антитромбоцитарный препарат рекомендуется клопидогрель (до или во время проведения ПКВ) (уровень доказательности А) или прасугрель (во время проведения ПКВ) (уровень доказательности В).

*Класс IIa.* Пациентам с высоким риском развития нестабильной стенокардии или ИМ без элевации сегмента ST (уровень риска более 140 по GRACE [Всемирный регистр острых коронарных событий]) инвазивная тактика проводится в течение 12-24 часов после госпитализации. Нестабильным пациентам рекомендуется проводить немедленную катетеризацию. Для пациентов с невысоким риском развития нестабильной стенокардии или ИМ без элевации сегмента ST инвазивная стратегия также рекомендуется (уровень доказательности В).

*Перевод подготовил д.м.н. О.Н. Лазаренко.*

*Статья печатается в сокращении.*

*С полным текстом рекомендаций можно ознакомиться на сайте [www.circ.ahajournals.org](http://www.circ.ahajournals.org)*

П.И. Никульников, Национальный институт хирургии  
и трансплантологии имени А.А. Шалимова АМН Украины, г. Киев

# Устранение противоречий как путь к решению проблем

Комментарий к статье С.Н. Володося «К вопросу хирургической  
профилактики ишемического инсульта в Украине»

## Пути достижения консенсуса

Одним из механизмов развития сосудистой хирургии в развитых странах является обозначение системных и текущих проблем специальности как противоречий и поиск путей к их устранению. Пример использования этого механизма – ежегодно проходящий с 1978 г. в Лондоне Международный симпозиум Charing Cross, название которого обусловлено названием больницы, на базе которой проводятся эти мероприятия. Сам же симпозиум является одним из действительно самых важных профессиональных событий года для большинства сосудистых и эндоваскулярных хирургов, других специалистов, имеющих отношение к лечению больных с сосудистой патологией. По определению координатора этого саммита профессора Roger M. Greenhalgh, цель мероприятия – обозначение противоречий сосудистой и эндоваскулярной хирургии таким образом, чтобы ведущие эксперты в этой области смогли высказать свое профессиональное мнение о проблеме на основании собственного уникального опыта, описать то, каким путем, по их мнению, можно было бы устранить противоречия, и в результате дискуссии смогли прийти к выработке консенсуса. Принятые к обсуждению проблемы зачастую представляются в режиме «за» и «против», когда перед выработкой консенсуса докладчики освещают два противоположных подхода к решению какой-либо текущей задачи. Одним из примеров использования механизма «устранения противоречий» может служить решение проблем, связанных с аневризмами брюшного отдела аорты. Противоречие заключалось в том, что на фоне всех давно проработанных практических деталей хирургического лечения этого заболевания и, как следствие, хороших результатов при выполнении плановой операции, сохраняется высокая смертность от этой патологии в масштабах всей страны. Путем устранения данного противоречия является проведение национальной скрининговой программы по выявлению аневризм. Очень важно, что такой подход дает не просто новую, более совершенную диагностическую схему, но и обеспечивает более эффективное использование других элементов лечения аневризм, которые и раньше были достаточно проработаны, но их широкое практическое применение было «недовостребовано» из-за относительно малого количества выявленных больных.

## Мировой опыт. Особенности интерпретации. Украинские реалии

Если взглянуть на проблему малого количества выполняемых в нашей стране каротидных эндартерэктомий с точки зрения выявления связанных с ней противоречий, то их список оказывается довольно длинным. Значительная часть пунктов в этого перечня наполнена именно нашими внутренними подходами к решению задач, стоящих перед украинскими врачами в деле профилактики ишемических инсультов (ИИ).

Основное противоречие может быть описано как несоответствие существующего практического мирового опыта профилактики ИИ его интерпретации у нас в стране, а также пропорциям компонентов этого опыта, используемых украинскими специалистами. Этот факт признается как отечественными сосудистыми хирургами, так и неврологами, кардиологами, а также другими врачами. Так как украинские специалисты в последнее время в качестве аргументов в различных ситуациях предпочитают приводить зарубежный опыт, то и здесь можно использовать данные иностранных коллег.

Возвращаясь к системе противоречий, нужно отметить, что важным моментом является попытка позиционирования в Украине профилактики ИИ как задачи, решаемой преимущественно неврологами. В развитых странах атеросклеротическое поражение ветвей дуги аорты относится к проявлениям мультифокального атеросклероза, иными словами – системного заболевания, требующего междисциплинарного подхода, но основную роль в изучении и лечении которого играют кардиологи. С этой точки зрения профилактика дальнейшего развития атеросклероза и его осложнений, в том числе самых частых из них – инфарктов миокарда (ИМ) и мозговых инсультов (МИ), входит в концепцию профилактики атеротромботических осложнений. Непонимание частью врачей таких наиболее современных подходов является глобальной проблемой, имеющей выраженные в разной степени проявления в той или иной стране. Но результатом такого отставания от современных стандартов профессионального восприятия проблем, связанных с атеросклерозом, является использование и пропагандирование частью специалистов устаревших методов диагностики, профилактики и лечения названных осложнений.

Подтверждением актуальности проблемы могут служить результаты многолетнего интернационального исследования REACH, проводимого, в том числе, и в Украине [1]. Что касается украинских особенностей, относящихся к данному вопросу, то можно говорить об отсутствии современных структур и механизмов профессионального взаимодействия, которые обеспечивали бы наиболее эффективное развитие направления в нашей стране. Так, в США Американская ассоциация инсульта (American Stroke Association) является подразделением Американской ассоциации сердца (American Heart Association), что позволяет американским неврологам в полном объеме использовать потенциал кардиологов в деле профилактики МИ [2]. В России в 2004 г. по инициативе Всероссийского научного общества кардиологов, Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом было создано Национальное общество по атеротромбозу (НОАт). Генеральным директором НОАт стал профессор, член-корреспондент РАМН, главный клинический фармаколог Минздрава РФ Ю.Б. Белоусов [3].

Наличие таких структур не только отражает адекватное понимание в названных странах проблем инсульта, но и обеспечивает механизмы наиболее эффективной реализации междисциплинарных подходов в профилактике этого осложнения. Отсутствие подобных структур и наработанных междисциплинарных отношений в Украине обусловлено, скорее всего, тем, что в свое время ни отечественные кардиологи, ни сосудистые хирурги не проявили достаточной активности в формировании системных подходов в деле профилактики инсультов. Поэтому неврологи, которые непосредственно сталкивались с большим количеством инсультов, в любом случае были вынуждены взять проблему профилактики этого осложнения на себя, понимая, что используемые ими методы являются напрямую заимствованными у кардиологов. Такая модель реализации программы профилактики атеротромботических осложнений исходно предполагает неполную эффективность используемых методов. Неврологи, основными профессиональными обязанностями которых является лечение разнообразных заболеваний нервной системы, в большинстве своем не могут конкурировать с кардиологами в лечении артериальной гипертензии, профилактике атеротромботических осложнений, особенно вне специализированных ангионеврологических центров. Единственным путем устранения описанного противоречия видится объединение усилий по профилактике развития МИ представителей этих двух специальностей на новом качественном уровне. Еще одним противоречием является то, что многие отечественные неврологи, занимающиеся проблемами инсультов, не только в достаточной степени осведомлены о современных подходах к проблеме атеротромбоза, но и используют эти данные в своих публикациях и даже при выполнении диссертационных работ. Но в повседневной практике в подавляющем числе случаев используются устаревшие схемы. Конечно, данное противоречие проявляется не только в позиции неврологов, но и некоторых сосудистых хирургов и кардиологов. Всем нам необходимо осознать, что

без адекватных системных изменений в практических подходах к ведению больных с атеросклеротическим поражением артериального русла украинская медицина останется по этому признаку в прошлом веке. Неврологам необходимо еще раз переосмыслить тот факт, что сонные артерии сегодня уже являются зоной практического интереса для врачей различных специальностей, прежде всего, как объект для определения степени генерализации атеросклероза и риска развития кардиоваскулярных осложнений. Дальнейший рост этого интереса в глобальных масштабах заложен современным пониманием механизмов развития атеротромбоза. С другой стороны, в связи с относительной частотой таких событий, первичный МИ или транзиторная ишемическая атака (ТИА) могут оказаться первым клиническим проявлением атеросклероза у пациентов [4]. Поэтому такие больные обязательно должны быть направлены к кардиологу и сосудистому хирургу на дообследование.

### Позиция сосудистых хирургов

Что касается позиции сосудистых хирургов в отношении профилактики ИИ, то ее, по-видимому, необходимо сделать более понятной для наших коллег.

Не является секретом, что система здравоохранения Украины нуждается в реформировании. В частности, предполагается реорганизация и сосудистой хирургии. Сосудистые хирурги заинтересованы, прежде всего, в том, чтобы такое преобразование вело к появлению у нас в стране новых, более современных механизмов решения междисциплинарных проблем, так как большинство видов сосудистой патологии требует как раз таких подходов. Необходимо определенно сказать о том, что сосудистые хирурги не претендуют на лидирующую роль в вопросе профилактики ишемических МИ. Тем не менее, мы не можем игнорировать мировые стандарты в этом вопросе и надеемся на взаимопонимание со стороны наших коллег. Остается фактом, что каротидная эндартерэктомия во многих странах является наиболее часто выполняемой сосудистой операцией. Это обусловлено тем, что хирургическая коррекция гемодинамически значимых поражений различных сегментов артериального русла, за исключением коронарных и интракраниальных артерий, является прямой обязанностью именно сосудистых хирургов и, в меньшей мере, врачей некоторых других хирургических специальностей. Такое положение дел подтверждается объективными данными. Анализируя публикации в журнале *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* Европейского общества сосудистых хирургов, можно отметить, что из 230 опубликованных в течение 2009 г. работ, 42 были посвящены различным аспектам хирургического лечения патологии сонных артерий, причем эта тема выделена журналом в отдельную секцию. Основным направлением всех работ было дальнейшее усовершенствование методик хирургической коррекции артериальных стенозов. Другим интересным фактом являются данные, приведенные американским неврологом, директором по исследованиям клиники Мэйо (Mayo Clinic, Jacksonville, USA) Thomas G. Brott, который, в частности, отметил, что несмотря на имеющийся

в лекарственной профилактике ИИ прогресс, обусловленный использованием «наилучшего лекарственного лечения» (best medical treatment), число интервенций у пациентов с патологией сонных артерий в США остается на уровне 120 тыс. в год. При этом подавляющее большинство таких процедур осуществляется как и раньше с целью первичной профилактики МИ [5]. Интересные данные в своем докладе приводит известный английский хирург, профессор Ross Naylor, который говорит о том, что рутинное использование хирургами препаратов, входящих в список так называемого наилучшего лекарственного лечения, в частности клопидогреля, до и после интервенции также способствует улучшению результатов операции [6]. Другая мысль, озвученная профессором Janet Powell [7], заключается в том, что сегодня в подавляющем большинстве случаев для определения риска развития атеротромботического осложнения в зоне стенозированной сонной артерии используется примитивное понимание степени стеноза последней. Такое положение дел обусловлено, прежде всего, уровнем технического оснащения диагностических подразделений. В то же время многие работы демонстрируют, что получение подробных данных о морфологии атеросклеротической бляшки само по себе может влиять на выбор наиболее оптимальной модели лечения для каждого больного. Но для широкого внедрения описанных подходов в повседневную практику необходимо как минимум массовое переоснащение лечебных учреждений такими устройствами, как компьютерные томографы и аппараты для магнитно-резонансной диагностики последнего поколения. Приведенные данные иллюстрируют тот факт, что в обозримом будущем в развитых странах споры о выборе наилучшего метода профилактики ИИ будут продолжаться, как, по-видимому, сохранится и число выполняемых ежегодно каротидных эндартерэктомий. Такие дискуссии имеют позитивное практическое значение, поскольку наилучшим образом стимулируют усовершенствование как хирургических, так и лекарственных методов. Что касается ситуации в Украине, то обсуждение названных проблем имеет, скорее всего, академическое значение, так как базируется, по сути, на зарубежных данных. Только создание в нашей стране профессиональной среды, в которой может быть проведена предметная дискуссия по преимуществам и недостаткам того или иного метода, может рассматриваться как признак прогресса. Для начала эти методы должны быть, как минимум, полноценно представлены у нас в стране, включая количественные и качественные показатели. На теперешнем этапе более важным видится выработка механизмов взаимодействия между представителями различных специальностей, в частности и для обмена необходимой информацией. Еще раз хотелось бы развеять миф о том, что целью сосудистых хирургов является простое увеличение числа выполняемых каротидных эндартерэктомий. На самом деле у достаточного числа пациентов, направленных на дообследование в наш институт по поводу стеноза сонных артерий, благодаря высокой квалификации наших специалистов при выполнении ультразвукового обследования выявляется меньшая степень стеноза, чем

предполагалось. Таким больным оперативное лечение не предлагается. В то же время обращение названных пациентов в институт дает реальную возможность во время опроса и обследования у части из них выявить значимые атеросклеротические поражения в других зонах артериального русла. Это позволяет вовремя начать необходимое лечение. Пока неврологи и врачи других терапевтических специальностей в своей основной массе не смогут понять, что при поражении сонных артерий речь идет о системном заболевании, результатом которого может быть не только ишемический МИ, но и ИМ и острая ишемия конечностей, заявления о преимуществах терапевтических подходов над хирургическими являются для нашей страны абстрактными. На сегодняшний день более важной проблемой как для неврологов, так и для сосудистых хирургов могут оказаться пациенты с патологией сонных артерий (даже перенесшие МИ либо ТИА), которые вообще игнорируют рекомендации как по хирургическому, так и лекарственному лечению. Важно выработать механизмы, при которых больные с атеросклеротическим поражением сонных артерий обязательно попадали бы на обследование к сосудистому хирургу и кардиологу. Только такое комплексное обследование можно рассматривать как современное и адекватное. Правильность описанного подхода подтверждена и последними данными. Так, на сегодняшний день из работ зарубежных авторов известно, что примерно у 30% пациентов, перенесших МИ или ТИА, при расширенном обследовании будет выявлено значимое поражение артерий нижних конечностей, при этом только 9% имеют клинические проявления. При сочетании атеросклеротического поражения сонных и коронарных артерий риск развития ИМ возрастает в 6 раз после перенесенного МИ, а риск развития МИ – в 4 раза после перенесенного ИМ. Такие же данные мы имеем и у своих пациентов, прошедших обследование и наблюдающихся в институте имени А.А. Шалимова [8].

Приведенные данные дают основание обратиться к неврологам и врачам других терапевтических специальностей, сталкивающимся в повседневной практике с пациентами, имеющими признаки патологии сосудов головного мозга, с предложением активнее направлять таких больных на консультацию и обследование к кардиологу и сосудистому хирургу в центры, имеющие устойчивую позитивную репутацию по лечению пациентов с заболеваниями ветвей дуги аорты. Особенно это касается больных, проживающих вне областных центров. Так как сосудистая хирургия в нашей стране представлена преимущественно на областном уровне (в том числе и по оборудованию), то направление пациента на консультацию в областной центр по поводу патологии сонных артерий может стать единственным шансом выявить сопутствующую артериальную патологию и начать профилактическое лечение до развития соответствующего осложнения.

Если рассматривать стоящие перед отечественной медициной задачи по улучшению ситуации с профилактикой ИИ с позиции сосудистых хирургов, то проблема установления продуктивных профессиональных отношений с врачами других специальностей является

первым, обязательным, но не последним и не самым сложным шагом. С момента, когда украинским сосудистым хирургам удастся договориться о сотрудничестве, должна начаться очень серьезная работа по приведению отдельных сосудистых центров к состоянию, соответствующему современным европейским требованиям по профессиональной подготовке персонала, оснащению подразделений необходимой аппаратурой для того, чтобы было возможно получать наилучшие результаты при инвазивной коррекции патологии артерий брахиоцефальной зоны. Для этого будет необходимо провести непростую внутреннюю дискуссию среди сосудистых хирургов, наладить взаимодействие по этому вопросу с Министерством здравоохранения, провести обучение персонала как внутри страны, так и за рубежом, выработать клинический протокол ведения больных с патологией сонных артерий. Многие названные проблемы будет значительно труднее решать, если активность сосудистых хирургов не найдет понимания и поддержки у врачей других специальностей.

Для начала междисциплинарной дискуссии по возможному сотрудничеству хотелось бы пригласить неврологов, нейрохирургов, интервенционистов, кардиологов и врачей других специальностей принять активное участие в работе ежегодной конференции «Сухаревские чтения», в рамках которой в этот раз планируется провести круглый стол с целью обсуждения перспектив развития

профилактического направления в борьбе с инсультами в Украине. В рамках круглого стола представителям различных врачебных специальностей будет предоставлена возможность высказать свое видение ситуации и внести предложения по ее улучшению. Таким образом, можно попытаться ликвидировать хотя бы часть существующих в Украине противоречий в вопросе профилактики как МИ, так и атеротромбозов в целом.

### Литература

1. Целуйко В.И., Мишук Н.Е. Результаты и уроки международного исследования REACH в Украине // Практична ангиологія. – 2009. – № 9-10. – С. 9-11.
2. [www.strokeassociation.org/presenter.jhtml?identifier=1200037](http://www.strokeassociation.org/presenter.jhtml?identifier=1200037).
3. [www.cardiosite.ru/new.asp?pr=1&id=13806](http://www.cardiosite.ru/new.asp?pr=1&id=13806).
4. Яворская В.А., Фломин Ю.В., Гребенюк А.В. Эволюция антитромбоцитарной терапии у пациентов с высоким риском атеротромбоза: в чем нас убедили десять лет, прошедших между исследованиями CAPRIE и CHARISMA? // Практична ангиологія. – 2006. – № 4. – С. 1-9.
5. [www.cxvascular.com/in-latest-news/interventional-news-latest-news/crest-set-to-report-results-early-this-year](http://www.cxvascular.com/in-latest-news/interventional-news-latest-news/crest-set-to-report-results-early-this-year)
6. Naylor A.R. How to Use Clopidogrel to Make Carotid Endarterectomy Safer? ([www.veithsymposium.org/pdf/vei/2790.pdf](http://www.veithsymposium.org/pdf/vei/2790.pdf)).
7. Powell J.T., Golledge J. The integration of vascular biology and vascular disease diagnosis and intervention // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2009. – Vol. 37, № 6. – P. 712-713.
8. Гуч А.А. Роль ультразвуковой диагностики в профилактике инсультов // Практична ангиологія. – 2009. – № 8. – С. 5-6.

### Уважаемые коллеги!

### АНОНС

Академия медицинских наук Украины совместно в Российской Академии медицинских наук при участии ведущих ученых-неврологов из стран дальнего зарубежья с 25 по 28 апреля 2010 г. проводит в г. Судак (АР Крым, Украина) **XII Международную конференцию «Актуальные направления в неврологии: настоящее и будущее».**

Основные научные направления, обсуждаемые на секционных заседаниях конференции:

- факторы риска, патогенез цереброваскулярных заболеваний, роль кардиальной патологии в развитии инсульта;
- ведение и лечение острого инсульта, реабилитация, первичная и вторичная профилактика инсульта; патология психоэмоциональной и мнестической сферы;
- заболевания периферической нервной системы, рассеянный склероз.

Значительное внимание будет уделено новым диагностическим и лечебным технологиям, а также вопросам патогенеза, клиники и лечения нейроинфекций, заболеваний экстрапирамидной нервной системы. В рамках конференции будет работать выставка ведущих фармацевтических фирм, медицинского и реабилитационного оборудования.

Конференция будет проводиться на базе ТОК «Судак»: **АР Крым, г. Судак, ул. Ленина, 89, тел.: +3806566-2-10-33.**

За дополнительной информацией обращаться в оргкомитет: 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67, ГУ «Институт геронтологии АМН Украины», **тел.: +38044-431-05-47, тел./факс: +38044-430-40-27, e-mail: stroke\_kiev@mail.ru.**

Секретарь – Шульженко Дина Владимировна, **тел.: +38067-994-05-73.**

## Современная роль терапевтического лечения и хирургического вмешательства при атеросклеротическом заболевании сонных артерий

**А**теросклеротическое поражение сонных артерий как один из существенных факторов риска возникновения ишемического инсульта является наиболее поддающимся профилактике и лечению. Развитие и улучшение диагностических методик, включая магнитно-резонансную (МР) и компьютерно-томографическую (КТ) ангиографию, позволяют с большей точностью определять расположение и качество атеросклеротического поражения артерий. Тактика лечения стенотического поражения сонной артерии со времени внедрения каротидной эндартерэктомии трансформировалась с агрессивного, неотложного оперативного вмешательства до современных терапевтических положений и развития новых методик перкутанных (эндоваскулярных) вмешательств. Каротидная эндартерэктомия остается доказанным методом лечения пациентов с симптоматическим стенозом > 70%. Однако модификация факторов риска, включающая антигипертензивную терапию, нормализацию липидов, прекращение курения и антитромбоцитарную терапию, может ставить под сомнения необходимость проведения операции у асимптоматических пациентов. В последние годы эволюция перкутанной техники, а также развитие и улучшение каротидных стентов значительно усилили роль таких вмешательств. Несколько рандомизированных исследований изучали эффективность стентирования сонной артерии по сравнению с каротидной эндартерэктомией у асимптоматических и симптоматических пациентов для выяснения роли инвазивного лечения. Основная цель приведенного обзора – суммировать современные доказательства и стандарты для полноценной диагностики и уточнения стратегий лечения, используемых у асимптоматических и симптоматических пациентов со стенозом сонных артерий.

Критический атеросклероз сонных артерий представляет мультифакторный процесс с ранним развитием дегенеративных бляшек и последующим появлением поток-ограничивающего стеноза, тромбоза и эмболизации. Чаще всего атеросклероз развивается у еще молодых людей с первичным образованием атероматозных бляшек, депонирующих в себе холестерин, липиды и воспалительные клетки. Как результат, у пациента появляется риск развития острого ишемического эпизода [1].

Поражается вся сосудистая система, но наиболее часто в патологический процесс вовлекается экстракраниальный отдел сонных артерий, а именно проксимальный участок внутренней сонной артерии и бифуркация.

Наиболее распространенным осложнением каротидного атеросклероза является появление неврологических симптомов и потенциально возможное развитие цереброваскулярного эпизода (ЦВЭ). Однако атеросклероз сонных артерий часто проходит недиагностированным, наличие аускультативного шума над сонными артериями иногда является единственной физикальной находкой (симптомом) у пациентов с выраженным стенозом. Хотя шум над сонной артерией является слабым диагностическим критерием, его наличие удваивает риск развития инсульта у асимптоматических пациентов [2]. Стеноз часто асимптоматичен, но начальные клинические проявления включают транзиторные ишемические атаки (ТИА), транзиторную монокулярную слепоту (amaurosis fugax) и локальный сохраняющийся неврологический дефицит, связанный с перенесенным ЦВЭ.

Из-за потенциального риска значительного ухудшения состояния пациента врачу необходимо иметь возможность стратифицировать пациентов в зависимости от степени риска развития инсульта для определения дальнейшей тактики лечения. Современные методы диагностики и эндоваскулярных вмешательств, консервативного лечения, хирургии дают возможность выработать более эффективную стратегию в лечении атеросклеротического поражения артерий.

### Диагноз

В дополнение к физикальному осмотру и клинической симптоматике каротидного атеросклероза, как было уже сказано выше, имеются различные визуализационные технологии, что характеризуют бляшку и ее распространенность. Дуплексная каротидная сонография является методом выбора при скрининге и первичной оценке степени стеноза. В отличие от стенотического поражения до 50%, этот метод очень точен для диагностики стеноза высокой степени (> 70%). МР- и КТ-ангиография тоже могут быть полезны для диагностики стенозов > 50% в использовании совместно с ультразвуковым сканированием. Однако «золотым стандартом» в диагностике

<sup>1</sup> Baylor University Medical Center, Dallas, Texas.

заболеваний сонных артерий является каротидная ангиография. Хотя обычная церебральная ангиография дает всестороннюю оценку сосудистого бассейна, включая точную характеристику бляшки и коллатерального кровообращения [4], риск развития неврологических осложнений (4%) и даже смерти (1%) привел к относительно избирательному ее использованию [5].

### Модификация факторов риска

Когда диагностирован каротидный атеросклероз, типичная тактика у асимптоматических пациентов, как и у пациентов с ишемической болезнью сердца, направлена на выяснение и уменьшение факторов риска развития атеросклероза. Гипертензия, дислипидемия, табакокурение, недостаточный контроль уровня глюкозы в крови у больных сахарным диабетом являются предотвратимыми факторами риска.

Гипертензия как одна из наиболее распространенных причин инсульта является одной из целей первичной профилактики ЦВЭ и, как было показано, ассоциируется с вероятностным отношением 2,11 к развитию умеренного каротидного стеноза на каждые 20 мм рт. ст. увеличения систолического артериального давления [6]. Недавний метаанализ исследований, касающихся лечения повышенного артериального давления при атеросклеротической болезни, выявил снижение риска развития инсульта на 42% на протяжении 2-5-летнего наблюдения после уменьшения уровня систолического артериального давления в среднем на 5,8 мм рт. ст. [7].

Было доказано влияние холестерина на развитие каротидного стеноза с вероятностным отношением 1,1 при повышении уровня холестерина на каждые 10 мг/дл [6]. Следующим важным фактором является прямая связь между низким уровнем липопротеидов высокой плотности и развитием атеросклероза. Отношение общего холестерина к липопротеидам высокой плотности ассоциируется с развитием бляшки, что требует активной коррекции дислипидемии. В метаанализе исследований, в которых изучалось лечение дислипидемии, было определено, что статины (ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы) ведут к уменьшению риска развития инсульта на 26% за период наблюдения, который в среднем составил 4,7 лет [9]. В исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) у пациентов, имеющих в анамнезе инсульт или ТИА, было выявлено значительное уменьшение количества фатальных и нефатальных инсультов (по сравнению с пациентами группы плацебо – 11,2% против 13,1%) со снижением уровня липопротеидов низкой плотности на  $\geq 50\%$  путем назначения больших доз аторвастатина. Другие преимущества статинов могут ассоциироваться с вторичными эффектами, которые потенциально могут способствовать уменьшению размеров бляшки. В исследовании, где использовалась МРТ высокого разрешения, получены данные, свидетельствующие о регрессе бляшки на 6-м и 12-м месяце после снижения уровня липидов путем назначения симвастина, предположительно из-за фактора сосудистого ремоделирования. Хотя польза от плейотропного эффекта статинов остается невыясненной, доказанным фактом

есть то, что они снижают уровень липидов и предупреждают развитие инсульта.

Курение сигарет ассоциируется с повышенным риском прогрессирования атеросклероза, значит, отмена курения эффективна с точки зрения профилактики развития инсульта (класс I, уровень доказательности B). В когорте из 4 255 пациентов в исследовании Framingham Heart Study курение сигарет ассоциировалось с повышением риска развития инсульта [12]. Кроме этого, риск развития инсульта значительно снижился на протяжении двух лет после прекращения курения и был равен риску развития инсульта у некурящих людей на протяжении пяти лет.

Другое исследование с привлечением 415 пациентов с поражением сонных артерий выявило вероятностное отношение 1,08 на каждые 5 лет курения. При использовании ультразвукового метода для измерения толщины стенки сонной артерии у 5 116 взрослых пациентов была подтверждена выраженная дозозависимая связь. Было выявлено, что распространенность клинически значимого стеноза внутренней сонной артерии ( $\geq 50\%$ ) возрастала с 4,4% у некурящих до 7,3% у бывших курильщиков и до 9,5% у курящих ( $p < 0,0001$ ) [13]. Более того, толщина стенки артерии у курильщиков, младших на 10 лет, по сравнению с некурящими была более выражена (0,39 мм против 0,31 мм).

Так как диабет является существенным фактором риска развития ишемического инсульта, необходим строгий контроль уровня глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, что является следующим важным положением в предотвращении каротидного атеросклероза. Было проведено рандомизированное одностороннее слепое исследование с участием 175 пациентов с двумя типами диабета в возрасте 35-40 лет, которые были распределены в две группы с назначением стимуляторов инсулина: репаглинида и глибурида. Через год после начала исследования была измерена толщина комплекса интимы-медиа [14]. В обеих группах строгий контроль гипергликемии после приема пищи привел к значительному уменьшению комплекса интимы-медиа в сонных артериях (на 52% в группе репаглинида и на 18% в группе глибурида,  $p < 0,01$ ). Предполагается, что купирование гипергликемии после приема пищи могло бы как потенциально снизить риск возникновения инсульта, так и уменьшить в размерах атеросклеротическую бляшку.

### Терапевтическое лечение

Если из известных факторов были исключены наиболее агрессивные, основной терапией первично асимптоматического поражения является антитромбоцитарная терапия. Монотерапия аспирином в разнообразных дозировках у пациентов с высоким риском показала уменьшение риска возникновения ТИА, инсульта и смерти [15]. В исследовании CARESS (The Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis) выявлено, что у симптоматических пациентов использование комбинации клопидогреля и аспирина уменьшало риск развития асимптоматического эмболизма по сравнению с группой больных, где назначался

только аспирин [16]. Комбинация долго высвобождающегося дипиридамола с небольшой дозой аспирина — еще одно медикаментозное средство, используемое для вторичной профилактики инсульта. Было повторно проведено широкомасштабное рандомизированное исследование ESPS-2 (European Stroke Prevention Study), изучавшее антитромбоцитарную терапию аспирином, дипиридамолом и их комбинацией у 6 602 пациентов с симптоматическим каротидным стенозом или предшествующим инсультом. Используя такие конечные точки, как смерть или инсульт/смерть, в исследовании выявлено уменьшение риска развития инсульта на 18% и 16% в группах аспирина и дипиридамола соответственно, в сравнении с 37%-м уменьшением в группе с применением комбинированной терапии ( $p < 0,001$ ). Это исследование было основанием для утверждения Американской коллегией кардиологов и Американской ассоциацией сердца класса I, уровня доказательности B для использования аспирина и дипиридамола в комбинированной терапии при проведении вторичной профилактики инсульта.

### Каротидная эндартерэктомия

Наряду с модификацией факторов риска и медикаментозной профилактикой, хирургия является давно существующим методом лечения каротидного атеросклероза. О впервые успешно проведенной каротидной эндартерэктомии сообщили Eastcott, Picering и Rob в 1954 г. [18]. В 1975 г. M. DeBakey напечатал первые результаты наблюдения, которые свидетельствовали об эффекте операции на протяжении 19 лет. Первыми опубликованными исследованиями, направленными на сравнение эффективности каротидной эндартерэктомии и традиционного медикаментозного лечения, были CASANOVA (Carotid Artery Stenosis with Asymptomatic Narrowing Operation Versus Aspirin) и MACE (Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy), однако оба исследования были признаны неоптимальными из-за некорректного дизайна.

Первые свидетельства об эффективности хирургии при критическом асимптоматическом сужении сонных артерий были получены в трайле VACT (Veterans Affairs Cooperative Trial). В исследовании приняли участие 444 человека (не имевшие в анамнезе выявленный с помощью ангиографии инсульт с каротидным стенозом  $> 50\%$ ), которые были рандомизированы в группу с монотерапией аспирином и группу аспирин + каротидная эндартерэктомия. Конечными точками в исследовании были ТИА, транзиторная монокулярная слепота и ЦВЭ. Результаты выявили меньшее количество инсультов в группе аспирин/каротидная эндартерэктомия (8% против 20,6%;  $p < 0,001$ ) с незначительной разницей в смертности на 30-й день и через 48 месяцев [19].

Исследование ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) предоставило более существенные доказательства об эффективности хирургии. В этом трайле приняли участие 1 662 пациента со стенозом сонной артерии  $> 60\%$ , установленным ультразвуковым методом или ангиографией. Все пациенты были разделены на две группы. Одна группа получала только аспирин, а во второй группе пациентам

была выполнена каротидная эндартерэктомия на фоне приема аспирина. Конечными точками были инсульт в бассейне скомпрометированной артерии (со стенозом или после операции), инсульт в раннем послеоперационном периоде или смерть. Средний период наблюдения составил 2,7 года. Было установлено, что в хирургической группе наблюдается существенно меньшее количество достижений конечных точек по сравнению с группой аспирина (5,1% против 11%). Хотя половые различия не были статистически значимы между группами, предварительно можно говорить о том, что у мужчин наблюдалось более существенное снижение риска наступления конечной точки после выполнения операции, чем у женщин.

Самым большим исследованием, направленным на установление эффективности хирургии, было ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial). В исследовании приняли участие 3 120 человек со стенозом  $> 60\%$ , диагностированным с помощью ультразвукового метода. Пациенты были распределены на две группы: первая включала лиц, которым выполнялась неотложная хирургия на протяжении 1 года (88%), вторая — тех, кому операция не проводилась. Средний срок наблюдения составил 3,4 года. Согласно результатам исследования, было выявлено уменьшение риска развития инсульта и смерти в группе неотложной каротидной эндартерэктомии по сравнению с неоперированными пациентами (6,4% против 11,8%) [21]. Такое же уменьшение риска развития смертельного и инвалидизирующего инсульта наблюдалось в группе прооперированных больных. Открытием этого исследования стало свидетельство об отдаленной пользе операции, которая наступала после второго года, тогда как несколько худшие результаты наблюдались до этого срока.

Что касается симптоматического стеноза сонных артерий, то исторически это было стандартным показанием к неотложному хирургическому лечению. Данное положение подтвердил трайл NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), который установил эффективность проведения каротидной эндартерэктомии у симптоматических пациентов. Исследование было рандомизированным проспективным мультицентровым и включало 659 пациентов со стенозом  $> 70\%$ , которые перенесли полушарную или ретинальную ТИА или ЦВЭ с изолированным каротидным стенозом на протяжении четырех месяцев до включения в трайл. Согласно результатам этого исследования, были установлены эффективность хирургического вмешательства и низкий кумулятивный риск развития ипсилатерального инсульта на протяжении двух лет (9% против 26%,  $p < 0,001$ ), а также значительное снижение числа больших и фатальных инсультов за этот же период (2,5% против 13,1%) [22]. Эти данные способствовали установлению универсального заключения, что у симптоматических пациентов со стенозом  $> 70\%$  каротидная эндартерэктомия является более эффективной, чем медикаментозная профилактика. Результаты этого исследования были подтверждены данными, полученными европейским исследованием ECST (European Carotid Surgery Trial). В этом исследовании приняли участие 2 518 человек, которых разделили на две группы:

пациенты со стенозом < 30% и пациенты со стенозом > 70% [23]. Исследование показало, что операции, выполненные больным со стенозом легкой и средней степени, не эффективны и приводят к высокому риску в раннем послеоперационном периоде (особенно это касалось пациентов со стенозом < 30%). Как и в NASCET, пациенты с выраженным стенозом имели наименьшее количество конечных точек и наибольшую пользу от операции.

По данным Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации инсульта, каротидной эндартерэктомии присвоен класс II, уровень доказательности A (в случае здоровых, асимптоматических мужчин в возрасте 40-75 лет со стенозом более 60%). Учитывая, что о положительном результате у данной группы пациентов стало известно только через несколько лет после оперативного вмешательства, был сделан вывод, что принятие решения о необходимости проведения операции должно быть тщательно обдумано с учетом коморбидного состояния пациента. Эффективность каротидной эндартерэктомии у женщин с асимптоматическим стенозом не доказана. По некоторым данным, в этой популяции пациентов выявлен больший риск развития осложнений. Это послужило причиной того, что в рекомендациях указано, что каротидная эндартерэктомия показана женщинам только в случае наличия симптоматического стеноза. У пациентов с легким инсультом или ТИА наиболее оптимальным временем для выполнения операции являются первые две недели. По результатам метаанализа, наличие каротидного стеноза > 70% является показанием к проведению каротидной эндартерэктомии (класс I, уровень доказательности), несмотря на наличие или отсутствие ЦВЭ в анамнезе [24].

У перенесших ЦВЭ мужчин со стенозом > 50% каротидная эндартерэктомия абсолютно показана в течение двухнедельного периода, однако у женщин с таким же стеногическим поражением не выявлено положительных результатов операции (в этой популяции рекомендовано продолжение исключения факторов риска). Нет свидетельств о пользе операции при стенозе > 30%, а также установлен значительный вред в случае оперативного вмешательства при стенозе < 30% независимо от наличия симптоматики [25]. Нет данных о какой-либо эффективности проведения операции у пациентов с почти полной или полной окклюзией. Кроме того, хоть каротидная эндартерэктомия имеет явные преимущества у пациентов с тяжелой контрлатеральной окклюзией, необходимо учитывать значительный риск развития периоперационных осложнений. У пациентов, перенесших тяжелый или средней степени тяжести ЦВЭ с последующей инвалидизацией, коморбидность ставит под сомнение ожидаемые результаты хирургического вмешательства, потому проведение каротидной эндартерэктомии не рекомендуется. Несмотря на то что исследования демонстрируют эффективность каротидной эндартерэктомии у определенной категории пациентов, хирургии присущи риски.

Польза от операции, которую продемонстрировали ACAS, ECST и NASCET, во многом зависела от периоперационной смертности и осложнений, которые не превышали 3%. Однако мультицентровое исследование,

направленное на изучение послеоперационного инсульта, инфаркта миокарда и смерти, установило, что эти осложнения встречались в 4,5% случаев [26]. Другое исследование по изучению оказания медицинской помощи пациентам с симптоматическим и асимптоматическим стенозом выявило общую смертность после операций – 1,9% [27]. Другие ассоциированные послеоперационные осложнения включают гематомы послеоперационной раны, гипотензию, повреждения черепных нервов, синдром гиперперфузии и интракраниальные кровоизлияния [28]. Учитывая все вышеперечисленное, результаты лечения и безопасность пациента определяют пользу от хирургического вмешательства по поводу каротидного стеноза.

### Каротидная ангиопластика и стентирование

Благодаря определенным преимуществам перкутанного вмешательства при атеросклеротическом поражении сонных артерий, стентирование все чаще рассматривается как реальная альтернатива хирургии. Впервые успешную каротидную ангиопластику при каротидном стенозе выполнил К. Mathias в 1980 г. [29]. Однако с того времени роль ангиопластики при каротидном атеросклерозе была значительно пересмотрена и на данный момент является одной из противоречивых тем в сосудистой медицине. Тем не менее, поскольку перкутанные транслюминальные технологии совершенствуются в таких областях, как коронарный и периферический васкулярный бассейны, ангиопластика как альтернативный метод для коррекции поток-ограничивающих заболеваний остается очень привлекательной.

Несмотря на кажущуюся эффективность, ангиопластика без установки стента сопровождается плохими результатами и множественными осложнениями, что привело к нежеланию использовать этот метод для лечения атеросклеротического поражения сонных артерий. Развитие технологий в производстве стентов возродило энтузиазм к этому методу. Так как эмболия с области атеросклеротической бляшки является основным осложнением каротидной эндартерэктомии, в отличие от нарушения кровообращения, кажется логичным, что стентирование ведет к механической стабилизации бляшки из-за «риштовочных» свойств стента. Кроме того, малая инвазивность процедуры привлекательна еще и тем, что уменьшает болезненность манипуляций и сроки нахождения в стационаре, а также не оставляет каких-либо шрамов по сравнению с каротидной эндартерэктомией. Отсутствие общей анестезии – еще одно большое преимущество эндоваскулярной методики, особенно это касается мониторинга неврологического статуса пациента во время процедуры. Широкое внедрение интервенций на сонных артериях с установкой стента – один из наиболее влиятельных факторов возрождения эндоваскулярного лечения в качестве эффективного метода удаления каротидного атеросклероза. Как результат, каротидная ангиопластика со стентированием (КАС) вытеснила баллонную ангиопластику и заняла место основного перкутанного (чрескожного) метода лечения выраженного каротидного стеноза.

Первичные исследования, сравнивающие КАС и каротидную эндартерэктомию, показывали относительно одинаковые результаты и основные риски при обоих вмешательствах. Однако два исследования, прямо сравнивающие эти две процедуры, представили наиболее ценные данные, устанавливающие преимущества КАС по сравнению с каротидной эндартерэктомией. Исследование SPACE (Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy) было рандомизированным мультицентровым европейским исследованием, в котором сравнивались КАС и каротидная эндартерэктомию. Всего 1 183 пациента с выраженным симптоматическим стенозом, исключая больных с высоким хирургическим риском, были рандомизированы для проведения КАС или каротидной эндартерэктомии с основными конечными точками ипсилатеральный инсульт или смерть. Несмотря на то что исследование было преждевременно остановлено по финансовым причинам, результаты 30-дневного наблюдения за пациентами не выявили значительной разницы по основным конечным точкам между КАС и каротидной эндартерэктомией (6,84% против 6,34%) [31]. Этот трайл подвергался критике, как и другие похожие исследования в этот период, из-за спорадического (выборочного, непостоянного) использования средств противэмболической защиты в группе пациентов КАС. Эти средства были предусмотрены для задерживания и предупреждения попадания в мозговую кровотоку обрывков атеросклеротически измененной интимы во время установки стента. Хотя нет убедительных данных, основанных на результатах проспективных рандомизированных исследований, об эффективности средств противэмболической защиты в предупреждении осложнений во время проведения КАС, недавний обзор выявил, что, по некоторым данным, средства противэмболической защиты снижают риск развития малых (0,5% против 3,7%) и больших ЦВЭ (0,3% против 1,1%) [32].

Еще более содержательным было исследование SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy), результаты которого на данный момент стали стандартом при принятии решения об эндоваскулярном вмешательстве. В этом трайле было рандомизировано 337 пациентов с высоким риском развития ЦВЭ из 29 центров. Сравнивались результаты КАС и каротидной эндартерэктомии. В исследовании были включены пациенты с асимптоматическим стенозом  $\geq 80\%$  и больные с симптоматическим стенозом  $\geq 50\%$ . В отличие от исследования SPACE и подобных, организаторы SAPHIRE использовали систему противэмболической защиты во всех случаях и включали пациентов с высоким риском (возраст старше 80 лет, сердечная недостаточность, хронические obstructивные заболевания легких, рестеноз после каротидной эндартерэктомии, состояния после облучения шеи или операций на шее, проксимальное или дистальное [низкое или высокое] расположение стенотического процесса). Основной конечной точкой в исследовании была кумулятивная частота развития серьезных кардиоваскулярных эпизодов в течение одного года — инфаркт миокарда в течение трех дней после вмешательства и

смерть или ипсилатеральный инсульт между 31-м днем и первым годом после процедуры.

Несмотря на критику о склонности к проведению стентирования у пациентов с рестенозами и инфарктами миокарда в периоперационном периоде и более высокий интраоперационный уровень осложнений, чем установленный ранее стандарт в 3%, исследование продемонстрировало схожую эффективность КАС и каротидной эндартерэктомии в указанной популяции. Это привело к тому, что Федеральное управление по контролю над качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило применение КАС у пациентов с тяжелыми симптоматическими стенозами. Учитывая основные конечные точки, КАС действительно показала 39%-е уменьшение уровня ЦВЭ (12,1% против 20,1%;  $p = 0,004$ ) [33]. Более продолжительное нахождение в стационаре и количество осложнений, связанных с дисфункцией черепно-мозговых нервов, наблюдались чаще в группе пациентов, которым выполнялась каротидная эндартерэктомию.

Исследование SAPHIRE было действительно поворотным моментом в определении роли КАС при лечении каротидного стеноза. На данный момент КАС имеет класс II, уровень доказательности В по версии Американской ассоциации сердца/Американской ассоциации инсульта для пациентов с высоким риском, имеющих сложную хирургическую анатомию, рестеноз после каротидной эндартерэктомии, стеноз после радиотерапии [24]. Тем не менее, продолжаются дальнейшие исследования, определяющие отдаленные результаты КАС и дающие большее понимание о пользе и эффективности этой процедуры у большего количества пациентов. Продолжаются несколько исследований, направленных на сравнение КАС и каротидной эндартерэктомии у пациентов с низким риском. К таким исследованиям относится CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial). CREST является большим проспективным мультицентровым рандомизированным исследованием с участием двух групп пациентов: симптоматические пациенты со стенозом  $\geq 50\%$  и асимптоматические пациенты со стенозом  $\geq 70\%$ . По результатам лечения 465 человек выявлено, что в группе симптоматических пациентов количество инсультов и смертей составляет 5,6%, в группе асимптоматических больных — 2,4% на протяжении первых 30 дней. Это более низкие показатели, чем приводимые ранее.

Среди прочих необходимо упомянуть об исследовании CaRESS (Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems), которое находится на стадии первой фазы и является проспективным мультицентровым рандомизированным исследованием, включающим две основные группы: асимптоматические пациенты со стенозом  $> 50\%$  и симптоматические пациенты со стенозом  $> 75\%$ . 397 пациентов уже включены в исследование, 254 выполнена каротидная эндартерэктомию, а остальным 143 — КАС. По результатам не выявлено значительной разницы в количестве развившихся осложнений в виде смерти пациента, инсульта или инфаркта миокарда в тридцатидневный (4,4% для каротидной эндартерэктомии против 2,1% для КАС) и годовой (14,3% против 10,9%) периоды наблюдения.

Хотя каротидное стентирование, возможно, демонстрирует эффективность, схожую с каротидной эндартерэктомией, этой методике присущи характерные осложнения. Наиболее распространенным осложнением, связанным с перкутанной реваскуляризацией сонных артерий, является потенциальная возможность эмболизации частями бляшки с развитием неврологических эпизодов в виде ТИА и инсульта. Иногда имеет место окклюзия или внутривенный тромбоз. По данным наблюдений, рестенозы в первый год встречаются примерно в 6% случаев [34]. Имеют место также катетер-ассоциированные осложнения, проявляющиеся в виде диссекции примерно в 5% случаев [35]. Потенциально сводящим к нулю эффект от каротидной реваскуляризации является феномен, известный как церебральный гиперперфузионный синдром, который является результатом нарушенной ауторегуляции после восстановления церебрального кровотока [36]. В результате внезапного изменения давления происходит нарушение компенсаторных механизмов, что часто наблюдается в стентированной артерии и проявляется в виде двигательных судорог, транзиторного фокального неврологического дефицита и потенциально возможного внутримозгового кровоизлияния. С этим осложнением очень сложно справиться из-за его традиционно незначительного ответа на хирургическое вмешательство и высокой вероятности развития инсульта. Исходя из этих потенциально возможных осложнений, для КАС еще не утверждены рекомендации в качестве основного метода в лечении атеросклеротического поражения сонных артерий.

Несмотря на возможное развитие указанных осложнений, появляется все больше данных, указывающих на эффективность перкутанного каротидного вмешательства у определенных категорий пациентов, что уменьшает прежнее неприятие и побуждает к дальнейшим исследованиям.

### Заключение

Наиболее определенные данные по лечению пациентов с асимптоматическим стенозом указывают на необходимость ведения данной группы больных с использованием медикаментов, таких как статины, наиболее эффективные антигипертензивные препараты и антитромбоцитарная терапия. Нужно подчеркнуть, что избрание статинов дало возможность не только сдерживать рост бляшки, но и уменьшать уже существующее атеросклеротическое поражение сонных артерий путем дегенерации бляшки. Эти терапевтические инструменты дают практическую альтернативу агрессивным, ранее существующим вмешательствам при окклюдующих заболеваниях сонных артерий.

Общепризнано, что каротидная эндартерэктомия является безопасным и эффективным методом лечения симптоматического каротидного поражения. Потенциальная польза хирургического вмешательства должна быть сопоставлена с рисками, такими как наличие контрлатерального стеноза, осложнений хирургического доступа, пол, возраст, время выполнения вмешательства после прошедшего ЦВЭ. С улучшением технологических характеристик стентирующих систем и

накоплением опыта хирургами в этой области роль КАС, несомненно, будет возрастать, как это происходит с другими видами эндоваскулярных вмешательств. Однако результаты проходящих исследований вот-вот станут известными — это будет важным фактором в установлении эффективности и безопасности КАС как рутинного и надежного метода лечения окклюдующего поражения сонных артерий в будущем.

### Литература

1. Spagnoli L.G., Mauriello A., Sangiorgi G. et al. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke // *JAMA*. — 2004. — Vol. 292 (15). — P. 1845-1852.
2. Wolf P.A., Kannel W.B., Sorlie P., McNamara P. Asymptomatic carotid bruit and risk of stroke. The Framingham study // *JAMA*. — 1981. — Vol. 245 (14). — P. 1442-1445.
3. Tsuruda J.S., Saloner D., Anderson C. Noninvasive evaluation of cerebral ischemia. Trends for the 1990s // *Circulation*. — 1991. — Vol. 83 (2 Suppl). — P. I176-I189.
4. Wolpert S.M., Caplan L.R. Current role of cerebral angiography in the diagnosis of cerebrovascular diseases // *AJR Am J Roentgenol*. — 1992. — Vol. 159 (1). — P. 191-197.
5. Hankey G.J., Warlow C.P., Sellar R.J. Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease // *Stroke*. — 1990. — Vol. 21 (2). — P. 209-222.
6. Wilson P.W., Hoeg J.M., D'Agostino R.B. et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis // *N Engl J Med*. — 1997. — Vol. 337 (8). — P. 516-522.
7. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context // *Lancet*. — 1990. — Vol. 335 (8693). — P. 827-838.
8. Van Merode T., Hick P., Hoeks P.G., Reneman R.S. Serum HDL/total cholesterol ratio and blood pressure in asymptomatic atherosclerotic lesions of the cervical carotid arteries in men // *Stroke*. — 1985. — Vol. 16 (1). — P. 34-38.
9. Corvol J.C., Bouzamondo A., Sirol M. et al. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a metaanalysis of randomized trials // *Arch Intern Med*. — 2003. — Vol. 163 (6). — P. 669-676.
10. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // *N Engl J Med*. — 2006. — Vol. 355 (6). — P. 549-559.
11. Corti R., Fayad Z.A., Fuster V. et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104 (3). — P. 249-252.
12. Wolf P.A., D'Agostino R.B., Kannel W.B., Bonita R., Belanger A.J. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study // *JAMA*. — 1988. — Vol. 259 (7). — P. 1025-1029.
13. Tell G.S., Polak J.F., Ward B.J. et al. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. Relation of smoking with carotid artery wall thickness and stenosis in older adults. The Cardiovascular Health Study // *Circulation*. — 1994. — Vol. 90 (6). — P. 2905-2908.
14. Esposito K., Giugliano D., Nappo F., Marfella R. Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110 (2). — P. 214-219.
15. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ*. — 2002. — Vol. 324 (7329). — P. 71-86.
16. Markus H.S., Droste D.W., Kaps M. et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial // *Circulation*. — 2005. — Vol. 111 (17). — P. 2233-2240.
17. Diener H.C., Cunha L., Forbes C. et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke // *J Neurol Sci*. — 1996. — Vol. 143 (1-2). — P. 1-13.
18. Eastcott H.H., Pickering G.W., Rob C.G. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia // *Lancet*. — 1954. — Vol. 267 (6846). — P. 994-996.

## ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

19. Hobson R.W., Weiss D.G., Fields W.S. et al. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis // N Engl J Med. – 1993. – Vol. 328 (4). – P. 221-227.

20. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis // JAMA. – 1995. – Vol. 273 (18). – P. 1421-1428.

21. Halliday A., Mansfield A., Marro J. et al. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial // Lancet. – 2004. – Vol. 363 (9420). – P. 1491-1502.

22. Barnett H.J., Taylor D.W., Eliasziw M. et al. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis // N Engl J Med. – 1998. – Vol. 339 (20). – P. 1415-1425.

23. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) // Lancet. – 1998. – Vol. 351 (9113). – P. 1379-1387.

*Полный список литературы, включающий 36 пунктов, находится в редакции.*

*Перевод подготовил Ю.Л. Чирка.*

*Статья печатается в сокращении. С полным текстом можно ознакомиться на сайте [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)*

**Міністерство охорони здоров'я України**

**Академія медичних наук України**

**Державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет»**

**Головне управління охорони здоров'я Івано-Франківської обласної державної адміністрації**

**Асоціації терапевтів і кардіологів Івано-Франківської області**

**АНОНС**

### НАУКОВО-ПРАКТИЧНА РЕГІОНАЛЬНА КОНФЕРЕНЦІЯ

**«АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ: ВИЯВЛЕННЯ, ПОШИРЕНІСТЬ, ДИСПАНСЕРИЗАЦІЯ, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ»**

#### Вельмишановні колеги!

Маємо честь запросити вас взяти участь у роботі науково-практичної конференції «Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансеризація, профілактика та лікування», затвердженої Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи, відповідно до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій МОЗ і АМН України, яка відбудеться 18 березня 2010 року на базі ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

#### Тематика основних напрямків:

1. Епідеміологія артеріальної гіпертонії.
2. Субклінічні пошкодження органів-мішеней.
3. Діагностика різних клінічних форм та профілів гіпертонії.
4. Профілактика та лікування артеріальної гіпертонії.
5. Відношення шансів щодо прогнозування ефективності різних технологій.

#### Місце проведення:

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», актовa зала університету по вул. Целевича, 34.

#### Робочі мови:

українська, російська, англійська.  
Статті будуть опубліковані у фахових журналах «Галицький лікарський вісник» та «Архів клінічної медицини», тези – у матеріалах конференції.

Кінцевий термін подання статей і тез – 01.03.2010 р.

Вартість публікацій – 20 грн за 1 сторінку.

Оплату за матеріали конференції надсилати поштовим переказом: О.Я. Жураківська, вул. Тролейбусна, 14, кв. 90, м. Івано-Франківськ, 76000. Обов'язково вказати, що кошти висилаються на публікацію статті чи тез та прізвище першого автора.

Матеріали направляти у двох примірниках з електронним носієм, направленням установи, квитанцією про оплату, а також реєстраційною карткою на адресу: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, науковий відділ, 76018. Р.В. Деніній.

#### Адреса оргкомітету:

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, 76018.

#### Контактні телефони:

(0342) 53-79-84, (067) 3431257 – проф. Середюк Нестор Миколайович;

(0342) 52-72-40, (050) 6745140 – проф. Оринчак Марія Андріївна.

e-mail: nauka@ifdmu.edu.ua

E.I. Levy<sup>1, 2, 3</sup>, J. Mocco<sup>1, 3</sup>, R.M. Samuelson<sup>1, 3</sup>,  
R.D. Ecker<sup>1, 3</sup>, B.S. Jahromi<sup>1, 3</sup>, L.N. Hopkins<sup>1, 2, 3</sup>

# Выбор оптимального метода лечения атеросклеротических стенозов внечерепных отделов сонных артерий

**З**аболевания внечерепных отделов сонных артерий являются причиной 25% ишемических инсультов. Несмотря на то что каротидная эндартерэктомия (КЭА) является «золотым стандартом» ревазуляризации, непрерывно совершенствуются каротидная ангиопластика (КАП) и каротидное стентирование (КС) как более безопасные и эффективные методы профилактики инсульта. Защита от эмболии, улучшенный дизайн стентов и увеличивающийся опыт хирургов делают КС равноценным, а возможно, и более эффективным вмешательством по сравнению с КЭА. Современные данные в отношении КС дают все больше оснований для того, чтобы считать этот метод первоочередным в лечении каротидного стеноза. В этом обзоре анализируются современные литературные данные о КС.

## Введение

Показания к проведению КЭА и исходы этих операций всесторонне изучались в крупных мультицентровых рандомизированных исследованиях, таких как NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), ECST (European Carotid Surgery Trial), ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) и ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial). В NASCET и ECST были получены доказательства класса IA, обосновывающие применение КЭА у симптомных пациентов, которые соответствуют ряду критериев. Тем не менее, важно понимать, что между лицами общей популяции и пациентами, отобранными для трайлов, имеются существенные демографические отличия. Например, в NASCET не включались пациенты старше 79 лет, а также те, у которых имелись тяжелые поражения внутричерепных участков сонных артерий (неподходящих для хирургического лечения), недостаточность почек, печени или легких, нарушения сердечного ритма или патология сердечных клапанов, ипсилатеральная КЭА в анамнезе, неконтролируемая гипертензия или диабет, недавно перенесенный ИМ или хирургическая операция. Считалось, что эти

пациенты имеют более высокую частоту развития периоперационных осложнений (то есть более высокий риск). С момента публикации данных NASCET пациентов, которым планируется проведение каротидной ревазуляризации, часто делят на группы низкого и высокого риска. Более того, в трайлах по изучению КС такую стратификацию риска применяли как интегральную часть дизайна.

В ACAS и ACST изучалось значение КЭА у асимптомных пациентов. Благоприятные эффекты вмешательства у таких пациентов существенно менее выражены, чем у симптомных, и показания к проведению операции все еще остаются предметом споров. В этих двух трайлах было показано абсолютное снижение риска на 5,4% и 5,9% соответственно в течение 5 лет. Таким образом, оценка перипроцедурального риска крайне важна при анализе лечения асимптомных пациентов (если этот показатель превышает 3%, то всякий потенциальный положительный эффект нивелируется). Несмотря на полученные в ходе ACAS данные, 75% КЭА в США проводятся асимптомным пациентам.

В ходе вышеупомянутых трайлов вмешательства проводились опытными хирургами в крупных медицинских центрах. При этом в общей популяции частота развития осложнений и летальных исходов выше, чем та, что имела место в трайлах NASCET и ACAS. Так, частота развития инсульта и смерти в периоперационном периоде варьирует по разным данным от 0 до 11,1% у симптомных пациентов и от 0 до 5,5% у асимптомных пациентов. Более того, по данным Medicare, о летальности в клиниках, где проводились NASCET и ACAS, периоперационная летальность составляет 1,4%, в то время как в упомянутых трайлах этот показатель равен 0,6% и 0,1% соответственно. Летальность, связанная с КЭА, выше в центрах с меньшим объемом пациентов (2,5%), хотя данные ряда трайлов указывают на несущественность таких отличий.

Очевидно, что особенности лечения зависят от факторов, специфических для каждого конкретного

<sup>1</sup> Departments of Neurosurgery and Toshiba Stroke Research Center, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York.

<sup>2</sup> Department of Radiology, School of Medicine and Biomedical Sciences, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York.

<sup>3</sup> Department of Neurosurgery, Millard Fillmore Gates Hospital, Kaleida Health, Buffalo, New York.

пациента. Наличие сопутствующих заболеваний сильно влияет на исход КЭА. Частота развития периоперационного инсульта и летального исхода при типичных сопутствующих заболеваниях следующая: сердечная недостаточность – 8,6%; возраст более 75 лет – 7,5%; рестеноз после КЭА – 10,8%; ипсилатеральный стеноз каротидного сифона – 13,9%; интралюминальный тромб – 10,7-17,9%; контралатеральная каротидная окклюзия – 14,3%; КЭА в сочетании с bypass-графтингом коронарных артерий – 16,4-26,2%. Потому ясно, что наличие сопутствующих заболеваний делает естественное течение каротидного стеноза более неблагоприятным.

Следует отметить, что с момента начала вышеупомянутых трайлов по КЭА появились новые методы консервативного лечения. Для сравнения в ходе NASCET первичной медицинской интервенцией являлось назначение аспирина в дозе 1300 мг/день. В настоящее время такие дозы не применяют, так как было показано, что меньшие дозы так же эффективны, но лучше переносятся. Кроме того, стали применяться такие антиагреганты, как клопидогрель и тиклопидин. Данные трайлов показали, что комбинация аспирина-дипиридамола более эффективна, чем монотерапия аспирином. Не уточнялись также методы контроля артериального давления (АД), хотя сегодня хорошо известно, что относительное снижение АД на 10 мм рт. ст. приводит к 31%-му снижению риска развития инсульта. Наконец была показана эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и их комбинаций с диуретиками как средств вторичной профилактики инсульта и статинов, которые существенно снижают частоту развития инфаркта миокарда (ИМ), инсультов и смерти у лиц с тяжелым каротидным стенозом. Потому по мере развития методов консервативной терапии следует повторно взвешивать риски и потенциальную пользу хирургического лечения.

Принимая во внимание трудности оценки рисков у пациентов этой непростой популяции, ясно, что современные стандарты направлены на минимизацию общего хирургического риска с тем, чтобы благоприятный эффект интервенции был максимальным. Сегодня, согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца (АНА) и Канадского нейрохирургического общества (СНС), предельный периоперационный риск для симптомных пациентов должен составлять не более 6%, а для асимптомных – не более 3%. При этом ожидаемая продолжительность жизни составляет более 5 лет.

### Опубликованные данные по КС

Первым рандомизированным трайлом, в котором сравнивалось хирургическое и эндоваскулярное лечение, был CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study): с 1992 по 1997 г. были включены 504 пациента, которым проводилась КЭА или КАП/КС. Его результаты были опубликованы в 2001 г. Стенты применялись лишь в 26% случаев, так как тогда они только стали доступны. Как и в других исследованиях, исключались пациенты высокого

риска. Не было выявлено статистически значимой разницы между группами – частота инсульта или смерти в течение 30 дней составила 6,4% для КАП и 5,9% для КЭА. При этом также не было выявлено значимой разницы в частоте развития ипсилатерального инсульта в течение последующих трех лет. Эти данные послужили причиной большого интереса к методике КС, что стимулировало дальнейшие исследования.

В исследовании The Wallstent Trial сравнивали эффективность КЭА и КС. Оно было преждевременно остановлено, поскольку частота развития инсульта и летальных исходов в группе КС была существенно выше таковой в группе КЭА (12,1% и 4,5% соответственно), как и долгосрочные последствия интервенции. Однако критичным для интерпретации этих данных является то, что дистальная защита не применялась, а атероматозная эмболизация являлась основной причиной осложнений. Введение в практику «ловушек» для предотвращения эмболии («эмболическая защита») существенно увеличило безопасность процедуры.

Одним из первых трайлов, в котором оценивалась роль защиты от эмболии, был CaRESS (Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems). Важной особенностью этого исследования было то, что метод лечения выбирался врачом и пациентом, а не случайным образом. Не было выявлено статистически значимой разницы в отношении частоты развития инсульта и смерти на 30-й день и через год в группах КС и КЭА (2,1% и 3,6%; 10% и 13,6% соответственно).

Цель мультицентрового рандомизированного трайла SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) – показать по крайней мере не меньшую эффективность (noninferiority) КС по сравнению с КЭА у пациентов группы высокого риска. Пациенты, принявшие участие в исследовании, имели симптомный стеноз > 50% или асимптомный > 80%. Частота развития ИМ, инсульта или смерти на 30-й день составила 4,8% для КС и 9,8% для КЭА. В значительной мере это отличие объяснялось ИМ в группе КЭА, с учетом чего упомянутый показатель составил 5,6% в группе КЭА, что не упоминалось в SAPHIRE. В течение года наблюдения у 12,2% пациентов группы КС случился инсульт, ИМ или летальный исход, аналогичный показатель в группе КЭА составил 20,1%. Показатели частоты развития ИМ и ипсилатерального инсульта были существенно лучше в группе КС (2,5% и 8,1% для КЭА). Таким образом, данные трайла SAPHIRE четко показали, что КС для пациентов группы высокого риска не хуже КЭА.

В исследовании SPACE (Stent-supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid artery versus Endarterectomy), как и в SAPHIRE, сравнивались методы КС и КЭА, но у пациентов группы низкого риска. В трайле приняли участие 1 183 пациента, которые имели симптомный каротидный стеноз (> 70% по данным ультразвуковой графики, > 50% по критериям NASCET или > 70% по критериям ECST). Частота развития инсульта или смерти на 30-й день составила 6,34% для пациентов

группы КЭА и 6,84% для больных группы КС. Хотя защита от эмболии применялась лишь в 27% случаев, анализ подгрупп не выявил существенных отличий между пациентами, оперированными с или без защиты. Несмотря на эти результаты, исследование SPACE не доказало, что КС лучше КЭА. Дело в том, что трайл был преждевременно остановлен по официальной причине «нехватки средств», так как для достоверного обоснования результатов надо было набрать еще хотя бы 2 500 пациентов.

К сожалению, другое мультицентровое рандомизированное исследование EVA-3S (Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) было преждевременно остановлено после промежуточного анализа, который показал существенно большую частоту развития инсультов и летальных исходов у пациентов группы КС (9,6%) по сравнению с пациентами группы КЭА (3,9%). Важно, что в начале трайла не требовалось применение защиты от эмболии. У пациентов, оперированных без защиты, инсульт или летальный исход в течение 30 дней имел место в 25% случаев (5 из 20 человек). В результате этого комитетом по безопасности были внесены изменения в протокол EVA-3S. В этом исследовании также сравнивались результаты в зависимости от опыта врача. Любопытно, что частота развития инсульта и смертельных исходов в EVA-3S при проведении КС существенно выше, чем в других трайлах, поэтому сложно принять данный показатель как репрезентативный для этого метода. Вероятно, что данные EVA-3S скорее свидетельствуют о важной роли защиты от эмболии, а также о необходимости эффективного обучения врачей-интервенционистов, проводящих КС. Важность защиты была в дальнейшем многократно подтверждена радиологическими исследованиями, в которых оценивали частоту развития ишемических поражений по данным постоперационной диффузно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (МРТ). Эти трайлы показали меньшее число ишемических очагов, выявляемых при МРТ у пациентов, оперированных с защитой от эмболии (49% и 67% соответственно). При этом показатель был ниже у пациентов, которым выполняли КЭА, чем у тех, которым проводили КС (11,6% и 42,6% соответственно без существенных клинических отличий). Современные системы защиты, такие как NeuroProtection System (W.L. Gore & Associates, Flagstaff, Arizona), более эффективны и позволяют уменьшить частоту появления ишемических поражений до показателей, сравнимых с таковыми при обычной диагностической церебральной ангиографии (18,2% и 11,5% соответственно).

Многочисленные каротидные регистры, такие как CABERNET (Carotid Artery Revascularization using the Boston Scientific FilterWire EX/EZ and the EndoTex NexStent), ARChER (ACCULINK for Revascularization of Carotids in High-Risk patients), CREATE (Carotid Revascularization with ev3 Arterial Technology Evolution), CAPTURE (Carotid Acculink/Accunet Post Approval Trial to Uncover Unanticipated or Rare Events), BEACH (Boston Scientific EPI: A Carotid Stenting Trial for High-Risk Surgical Patients), CASES-PMS (Carotid Artery Stenting

with Emboli protection Surveillance – Post Marketing Study), ALKK (Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte) и другие, представляют собой нерандомизированные базы данных, которые содержат информацию об исходах КС у асимптомных и симптомных пациентов группы высокого риска. Несмотря на то что в регистрах не производится прямое сравнение данных, они позволяют установить истинные показатели частоты развития осложнений у пациентов высокого риска, которым проводили КС, и улучшить наше понимание рисков, связанных с этой интервенцией. Так, по данным авторов CABERNET, инсульт или смерть в течение 30 дней после КС имела место у 3,9% пациентов. Согласно ARChER, этот показатель составил 6,9%, CREATE – 6,2%, CAPTURE – 6,3%, BEACH – 5,8%, CASES-PMS – 5,0%. По данным немецкого регистра ALKK (1 888 пациентов группы «стандартного» риска) внутригоспитальные инсульты и летальные исходы имели место в 3,8% случаев. Однако интересно, что при стратификации по времени оказалось, что в 1996 г. этот показатель составлял 6,3%, а в 2004 г. – 1,9%. Ведение подобных регистров помогает понять, как верно отбирать пациентов и оценивать риск интервенции.

#### Текущие исследования

В настоящее время проходят 2 крупных трайла, в которых КЭА сравнивается с КС, – CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial) и ICSS (International Carotid Stenting Study). Первое представляет собой мультицентровое рандомизированное исследование, в котором должны принять участие 2 500 пациентов с симптоматическим каротидным стенозом > 50% или асимптомным стенозом > 70%. Эти пациенты будут случайным образом разделены на две группы для проведения КЭА или КС. Первичные конечные точки включают летальный исход, инсульт или ИМ в течение 30 дней после вмешательства и ипсилатеральный инсульт в течение 60 дней. В ходе вводной фазы (lead-in phase) частота развития инсультов и летальных исходов на 30-й день составляла 4,6% (5,7% для симптомных и 3,5% для асимптомных пациентов). Аналогичные показатели имели место и при использовании защиты от эмболии как у мужчин, так и у женщин. Однако у пациентов ≥ 80 лет инсульт и летальный исход встречались существенно чаще, чем в других возрастных группах (1,3% для 60-69 лет и 5,3% для 70-79 лет).

Позитивные результаты CAVATAS послужили толчком к проведению трайла ICSS, который также известен как CAVATAS-2. В этом мультинациональном проспективном исследовании пациенты с симптомным каротидным стенозом были разделены на две группы для проведения КЭА и КС при условии, что любой из двух методов является подходящим для них. Кроме того, обязательным требованием было посещение хирургами курсов по КС и контроль работы центров с ограниченным опытом, которые включались в трайл в испытательном статусе. Также защиту от эмболии применяли во всех случаях, когда установка устройства была безопасной (по мнению врача-интервенциониста).

Еще одним текущим трайлом является АСТ I (Asymptomatic Carotid Stenosis, Stenting versus Endarterectomy Trial) – рандомизированное исследование пациентов группы низкого риска с асимптомным стенозом 80-99%. В трайле ТАСІТ (Transatlantic Asymptomatic Carotid Intervention Trial) больных со стандартным и высоким риском разделят на 3 группы: только консервативной терапии (антиагреганты, гиполипидемические, антигипертензивные препараты, контроль гликемии и отказ от курения), консервативной терапии + КЭА или консервативной терапии + КС с защитой от эмболии. Планируется набрать 2 400 пациентов, первичной конечной точкой считается инсульт или смерть в течение трех лет. Вторичные конечные точки включают частоту развития транзиторных ишемических атак, ИМ, экономические показатели, анализ качества жизни, нейрокогнитивных функций и частоты развития каротидного рестеноза. Данные этих трайлов позволят лучше понять показания и противопоказания КЭА и КС.

### Выбор оптимального метода лечения

Принимая во внимание наличие хирургических и эндоваскулярных методов лечения пациентов с каротидным стенозом, выбор подходящего метода для каждого конкретного пациента должен обеспечивать наименьшие риски при наилучших предполагаемых результатах. Фундаментальным моментом в выборе терапии является понимание демографии для отбора пациентов высокого риска, что было хорошо освещено такими крупными хирургическими исследованиями, как NASCET и ACAS. Эти критерии включают:

1. Анатомические заболевания:
  - рестеноз после КЭА;
  - контралатеральная окклюзия сонной артерии;
  - предшествующие операции в области шеи или радиотерапия;
  - хирургически недоступные поражения (например, выше уровня С2 или под ключицей);
  - неподвижность шеи;
  - трахеотомия;
  - контралатеральный паралич гортани;
  - билатеральные тяжелые стенотические поражения, требующие лечения;
  - тяжелый стеноз внутричерепной части сонной артерии.
2. Сопутствующие заболевания:
  - нестабильная стенокардия;
  - маленькая фракция выброса;
  - сердечная недостаточность;
  - планируемая bypass-операция (шунтирование) на коронарных артериях;
  - обструктивное заболевание легких;
  - возраст > 75 или 80 лет (в зависимости от трайла).

Принимая во внимание существующие и появляющиеся доказательства, кажется логичным применять КС, а не КЭА у симптомных или асимптомных лиц группы высокого риска (которые имеют вышеупомянутые критерии). Тем не менее, следует помнить и о других факторах. Например, пациентам с выраженным

кальцинозом бляшек, сложной аортальной дугой, чрезмерно извитыми сосудами или с просветом сонной артерии < 3 мм следует рекомендовать КЭА. Эндоваскулярная реваскуляризация часто бывает неэффективной при выраженном кальцинозе бляшек, так как они рефрактерны к моделированию баллоном, сосудистые петли и чрезмерная извитость создают технические трудности при эндоваскулярной операции, а просвет сосуда < 3 мм делает постановку дистальной защиты небезопасной.

### Выводы

Стентирование становится все более безопасной и эффективной методикой лечения внечерепных стенозов сонных артерий. Большое количество данных (что подтверждается обзором Cochrane) указывает на отсутствие существенной разницы между КЭА и КС. Тем не менее, КС остается развивающейся методикой, многие вопросы еще ждут своих ответов, которые, вероятно, дадут новые исследования. Вопрос, который мы должны ставить в будущем, – «какой метод лечения оптимален для данного пациента?», но не «каков оптимальный метод лечения каротидного стеноза?». Врачи-интервенционисты должны извлечь уроки из проведенных исследований. Такие трайлы, как CREST, позволят лучше понять особенности специфических индивидуальных факторов. Комплементарное (а не конкурентное) применение КС и КЭА на фоне оптимизации консервативного лечения обеспечит максимальное уменьшение частоты развития неблагоприятных исходов.

### Литература

1. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis // N Engl J Med. – 1991. – Vol. 325. – P. 445-453.
2. Barnett H.J., Taylor D.W., Eliasziw M. et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators // N Engl J Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 1415-1425.
3. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis // Lancet. – 1991. – Vol. 337. – P. 1235-1243.
4. MRC European Carotid Surgery Trialists. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 1379-1387.
5. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis // JAMA. – 1995. – Vol. 273. – P. 1421-1428.
6. Halliday A., Mansfield A., Marro J. et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 1491-1502.

*Полный список литературы, включающий 86 пунктов, находится в редакции. Перевод подготовил К. Кремец. Статья печатается в сокращении. С полным текстом можно ознакомиться на сайте [www.content.onlinejacc.org](http://www.content.onlinejacc.org)*

# Стратегии дальнейшего снижения сердечно-сосудистого риска. Велика ли роль холестерина липопротеидов низкой плотности?

## Остаточный (резидуальный) риск ишемической болезни сердца у пациентов после статинотерапии

Значительный кардиоваскулярный риск наблюдается у пациентов после проведения статинотерапии, о чем свидетельствуют многие результаты исследований. Несмотря на то что применение статинов очень эффективно, они не в полном объеме снижают риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) при сахарном диабете (СД) [1, 3, 9-14]. Остаточный кардиоваскулярный риск был хорошо проиллюстрирован в Cholesterol Treatment Trialists (CTT). При проведении метаанализа 14 исследований (90 056 пациентов) было выявлено, что остаточный риск ИБС оставался высок у больных, которым проводилась моно-терапия статинами. Данный метаанализ демонстрирует безопасность и эффективность статинотерапии, что подтверждается уменьшением случаев основных сердечно-сосудистых заболеваний. Снижение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) до 39 мг/дл связано с 20% снижением несмертельных случаев инфаркта миокарда (ИМ), коронарной реваскуляризации и коронарной смерти [15]. Этот метаанализ подтвердил значительное сокращение случаев основной сосудистой патологии после статинотерапии у пациентов с СД или без него. Однако, как показало данное исследование, у пациентов с СД, которым проводилась статинотерапия, наблюдалось большее количество случаев возникновения ИБС, чем у пациентов группы плацебо, не страдающих СД [15]. Такие результаты были продемонстрированы при анализе подгруппы 18 686 пациентов с СД и 71 370 пациентов без данной патологии при продолжительности наблюдения 4,3 года.

## Атерогенная дислипидемия

Такие патологии, как СД и метаболический синдром ассоциированы с атерогенной дислипидемией, которая характеризуется высоким уровнем триглицеридов (ТГ), повышением уровня ХС ЛПНП и снижением холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Такая дислипидемия приводит к повышению риска развития ИБС [16]. Согласно рекомендациям Национальной образовательной программы по холестерину США (NCEP ATR III), повышение уровня ТГ является маркером атерогенных остаточных липопротеидов [6]

и наиболее простой мерой данного атерогенного остаточного липопротеида являются липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП). Комбинация ТГ и ЛПОНП образует холестерин нелипопротеидов высокой плотности (ХС не-ЛПВП).

Также в руководстве NCEP III утверждается, что уровень ХС не-ЛПВП определяется путем вычитания ХС ЛПВП от общего ХС и должен учитываться, если уровень ТГ > 200 мг/дл.

Все три компонента атерогенной дислипидемии (ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ) связаны между собой, и каждое из значений является предиктором развития ИБС.

## Холестерин ЛПНП

Понятия «ХС ЛПНП» и «ЛПНП» не являются синонимами. Холестерин ЛПНП – это комбинация ЛПНП и липидного холестерина.

ХС находится в липопротеидах в виде эфира холестерина, что и образует ХС ЛПНП. Липопротеиды различаются по размеру и содержанию эфира холестерина. Поэтому количество мелких плотных ЛПНП может быть повышено при одинаковом уровне ХС крови. Количество частиц ЛПНП является важным фактором риска при наличии мелких частиц ЛПНП. ХС ЛПНП определяется в стандартном липидном профиле, но данный профиль не имеет информации о размере частиц ЛПНП. Например, пациент с нормальным уровнем ХС ЛПНП может иметь увеличенное количество мелких плотных ЛПНП, что повышает риск развития ИБС [17].

## Холестерин ЛПВП

Понятия «ХС ЛПВП» и «ЛПВП» не являются синонимами. ЛПВП – это липопротеид высокой плотности, который помогает липидам транспортироваться обратно в печень. ХС ЛПВП представляет частицы ЛПВП с эфиром холестерина внутри. Снижение ХС ЛПВП является другим независимым риском по развитию ИБС. Это серьезный фактор риска, который имеет обратную связь с риском развития ИБС [6]. При наблюдательном исследовании было выявлено, что 2-3%-е снижение риска развития ИБС связано с повышением уровня ЛПВП на 1 мг/дл [18]. Другое исследование TNT (Treating to New Targets) продемонстрировало снижение риска развития ИБС в группе пациентов

<sup>1</sup> Medical Center of South Arkansas, El Dorado, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR, USA.

<sup>2</sup> Bayfront Medical Center, University of South Florida, St. Petersburg, FL, USA.

с повышенным уровнем ЛПВП [19]. Хотя данный механизм до конца не изучен, считается, что антиатерогенный эффект ХС ЛПВП может быть результатом и обратного холестерина транспорта (RCT), антиоксидантных и противовоспалительных свойств [20]. Кроме того, имеет значение размер частиц ХС ЛПВП. Действие белка-переносчика эфиров холестерина (БПЭХ) играет огромную роль в определении размера частиц ХС ЛПВП. БПЭХ – это белок плазмы, который синтезируется в печени. Белок, переносящий эфиры холестерина, осуществляет удаление из ЛПВП эфиров холестерина, образующихся там в результате действия ЛХАТ (лецитилхолестеролацилтрансферазы), и таким образом поддерживается непрерывность движения ХС из гепатоцитов в плазму. Это облегчает обмен ТГ, входящих в состав ЛПОНП, на эфиры холестерина из ЛПВП, в результате образуются еще более мелкие ЛПВП. Мелкие частицы ХС ЛПВП легко выводятся через почки, что приводит к снижению количества частиц ХС ЛПВП.

### Триглицериды

Независимое прогностическое значение ТГ было продемонстрировано в исследовании PROVE IT-TIMI-22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infectious Therapy-Thrombolysis in Myocardial infarction) [8].

Данные исследования показывают роль интенсивной статинотерапии у пациентов с острым коронарным синдромом в условиях стационара. За 2 года наблюдений отмечено значительное снижение случаев заболевания у пациентов с ХС ЛПНП < 70 мг/дл. Была продемонстрирована связь ЛПНП и ТГ при определении их влияния на возникновение ИБС. После проведения многоуровневой проверки выявлено значительное уменьшение количества зафиксированных случаев заболевания в группе пациентов с уровнем ТГ < 150 мг/дл в сравнении с группой пациентов с уровнем ТГ > 150 мг/дл [8]. Также уровень ТГ < 150 мг/дл был связан со снижением риска развития ИБС независимо от уровня ХС ЛПНП. Достижение оптимального уровня ЛПНП и ТГ является существенным моментом в лечении пациентов с острой коронарной патологией.

### Терапия, направленная на нормализацию ХС ЛПНП

Согласно NCEP и Американской ассоциации сахарного диабета (ADA), ХС ЛПНП является первичной целью при нормализации липидного статуса. Как было описано выше, есть несколько других атерогенных частиц, которые относятся к факторам риска развития ИБС. Вторичной терапевтической целью является ХС не-ЛПВП [6, 21]. Американская коллегия кардиологов (ACC) и ADA утверждают, что факторами, повышающими риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) у пациентов с СД с патологией ССС или же без нее являются курение, АГ, генетическая предрасположенность к заболеваниям ССС. Согласно Консенсуса ACC/ADA (2008), определены специфические липидно/липопротеиновые значения, основанные на сердечно-сосудистом риске, который базируется на нарушениях липопротеинового обмена и кардиометаболическом риске. Значения в группе высокого риска: ЛПНП – < 70 мг/дл, ХС не-ЛПВП – < 100 мг/дл и аполипопротеин В (Апо В) – < 80 мг/дл [22].

Хотя статины являются препаратами выбора, комбинированная терапия может быть необходима для нормализации всего липидного профиля.

### Модифицирование остаточного кардиоваскулярного риска по ЛПНП с помощью статинов

Как уже упоминалось ранее, влияние на все атерогенные факторы является необходимым моментом при лечении пациентов с атеросклеротическими изменениями сосудов.

Кроме статинов, применяются следующие препараты:

1. Омега-3 жирные кислоты.
2. Ниацин.
3. Фибраты.
4. Комбинации статинов и ниацина.
5. Комбинации статинов и фибратов.

### Омега-3 жирные кислоты

В 2007 г. Национальная ассоциация липидов (National Lipid Association, NLA) пришла к заключению, что омега-3-терапия является безопасной терапевтической манипуляцией для снижения уровня ТГ [23]. Обсервационные исследования показали несколько кардиоваскулярных улучшений, таких как снижение сердечной аритмии, внезапной сердечной смерти и АД [24]. Механизм действия омега-3 жирных кислот для снижения уровня ТГ точно не ясен. Есть данные о том, что омега-3 жирные кислоты увеличивают уровень ТГ из циркулирующих ЛПОНП путем повышения активности липопротеидлипазы. Некоторые исследования показывают увеличение уровня ХС ЛПВП при применении высоких доз омега-3 жирных кислот. В исследовании JELIS (Japan Era Lipid Intervention Study) комбинированное лечение статинами и омега-3 жирными кислотами сравнивали с монотерапией. При комбинированной терапии в сравнении с монотерапией статинами наблюдалось снижение основных коронарных событий в 19% случаев [25].

Другое исследование COMBOS (COMBination of prescription Omega-3 plus Simvastatin) также показывает, что применение комбинированной терапии омега-3 жирными кислотами и симвастатином снижает уровни ХС не-ЛПВП, ТГ и увеличивает уровень ЛПВП в сравнении с монотерапией [26]. Исследование AFFORD (Atorvastatin Factorial with Omega-3 fatty acids Risk Reduction in Diabetes) [27] не показало каких-либо выгод для снижения остаточного кардиоваскулярного риска в популяции пациентов с СД. Важно отметить, что пищевые добавки омега-3 жирных кислот не являются предметом регулирования Федеральному управлению по контролю над качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). В исследованиях использовали лекарственные препараты, содержащие омега-3 жирные кислоты (Омакор или Ловаза).

### Ниацин

Никотиновая кислота уже давно известна своими липидомодифицирующими свойствами. Она имеет хорошо разработанный профиль, основанный на данных клинических испытаний в течение 20 лет. Является наиболее эффективным средством для повышения уровня ХС ЛПВП, и успешно использовалась в течение последних пяти десятилетий [28]. Основные проведенные исследования не имеют каких-либо данных по потенциальному взаимодействию ниацина и статинов.

Проект The Coronary Drug Project (CDP) был проведен в период с 1966 по 1975 г. как рандомизированное исследование пациентов с ОИМ в анамнезе [29].

Первичная смертность не снижалась в группе ниацина. Однако наблюдалось значительное уменьшение комбинированных исходов, таких как смерть от ИБС, нефатальный ИМ и цереброваскулярная патология. Также отмечалось значительное снижение случаев кардиоваскулярной хирургии (47%) в группе ниацина [29, 30]. Также нужно добавить, что в течение следующих 9 лет после окончания исследования было отмечено снижение смертности на 11% ( $p = 0,0004$ ) в группе ниацина в сравнении с группой плацебо [31].

Ниацин снижает синтез ТГ в печени, что приводит к уменьшению синтеза частиц ЛПОНП, и увеличивает снижение АРО-В и снижает катаболизм АРО-А [32, 33]. Недавние исследования показывают, что повышение уровня АРО А-1 влияет на повышение ХС ЛПВП [34]. Это может снизить уровень АВС А-1 (АТФ-связывающая кассета) транспортеров, что приведет к ЛПВП-медирированной эманации холестерина из периферических клеток. [35] Сравняя монотерапию с комбинированной терапией (статины + ниацин), последняя показала большую безопасность у пациентов с дислипидемией. Безопасность и эффективность были проверены в исследованиях SEACOAST (Safety and Efficacy of a combination of Extended Release Niacin and Simvastatin trial) и OCEAN (Open label Evaluation of the safety and Efficacy of a combination of Niacin ER and Simvastatin) [36, 37]. В трайле SEACOAST сравнивали безопасность и эффективность монотерапии симвастином с применением фиксированных доз комбинации симвастина и ниацина ER у пациентов со смешанной дислипидемией.

Исследование SEACOAST-I по применению комбинации фиксированной дозы ниацина ER и симвастина (1000/20 и 2000/20) показало значительное улучшение при патологиях ХС не-ЛПВП, ЛПВП, ТГ и липопротеина (а) по сравнению с результатами после применения монотерапии симвастином. Наиболее показательными результатами в группе комбинированного лечения (ниацин/симвастин) было увеличение ХС ЛПВП на 24%, снижение уровня ТГ на 38% и уровня липопротеина (а) – на 25% [36].

В следующем исследовании SEACOAST-II было показано снижение ХС не-ЛПВП в 17,1% случаев в группе ниацин/симвастин 2000/40 в сравнении с 10,1% в группе монотерапии 80 мг ниацина. Исследование OCEAN было рандомизированным открытым мультицентровым, что позволило подтвердить безопасность и эффективность применения фиксированных доз комбинации ниацин/симвастин у пациентов с повышенным уровнем ХС не-ЛПВП [37].

Главной целью исследования было определение долгосрочной безопасности применения препарата, вторичной – определение серологического уровня ХС не-ЛПВП, ХС ЛПНП и ТГ.

В субгруппах пациентов, которые применяли симвастин, стабилизации ХС не-ЛПВП достигли 82% больных, стабилизации уровня ЛПВП – 85%, стабилизации уровня ТГ – 64%, стабилизации всех параметров – 65% [37].

Другое клиническое исследование (HATS) продемонстрировало эффективность применения комбинации ниацин/симвастин. Это двойное слепое контролируемое плацебо испытание, в котором 160 пациентов были с низким уровнем ЛПВП и ЛПНП < 145 мг/дл. Коронарная

ангиография была проведена на базовом визите и в течение следующих 2 лет. В конце исследования были оценены изменения результатов коронарной ангиографии и возникновения первого кардиоваскулярного события, такого как ИМ, смерть, коронарная реваскуляризация или инсульт. Был отмечен некоторый прогресс по результатам ангиографии в группе плацебо (3,9%) и регресс (0,4%) в группе ниацин/симвастин. Авторы пришли к выводу, что лечение пациентов с патологией коронарной артерии с низким уровнем ЛПВП привело к легкой регрессии атеросклероза, но при этом уменьшило количество клинических осложнений на 90% в течение 3-летнего периода [38].

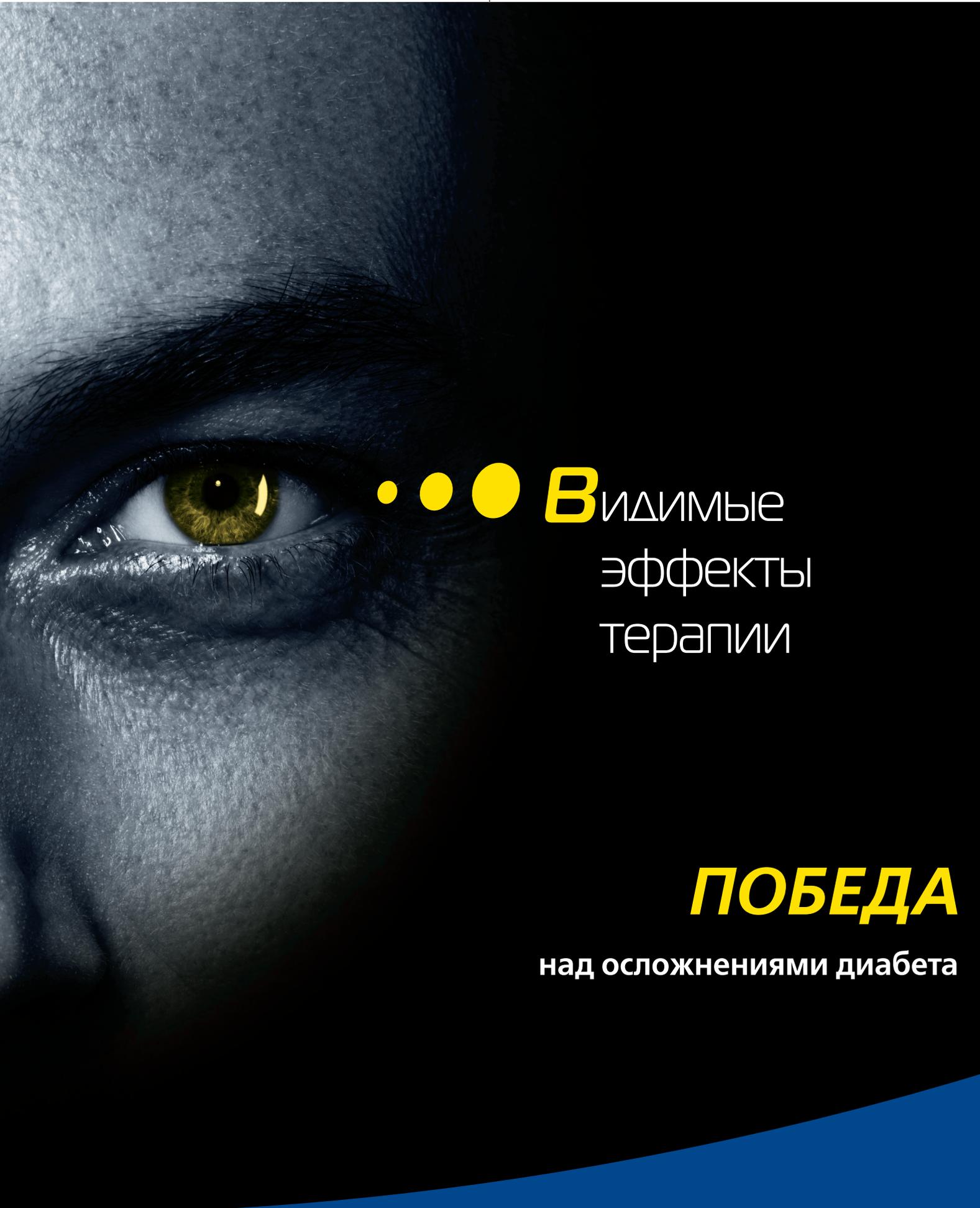
Более того, в трайле ARBITER (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing cholesterol) оценивали эффективность применения ниацина ER вместе со статинотерапией. В данном двойном слепом контролируемом плацебо исследовании изучали применение 100 мг ниацина ER один раз в день у 167 пациентов с патологией коронарной артерии с низкими уровнями ХС ЛПВП. Главной целью исследования было изменение толщины интимы (СИМТ) в течение 12 месяцев. В группе плацебо изменение толщины СИМТ составило 0,044 мм, в группе ниацина – 0,023 мм. Субгрупповой анализ данного исследования также показывает, что пациенты, применяющие статинотерапию, имеют схожий прогресс СИМТ независимо от статуса инсулинорезистентности. В трайле ARBITER-2 130 пациентов прошли 12-месячное слепое исследование и были переведены в следующее 12-месячное расширенное исследование ARBITER-3 [40]. Пациенты в исследовании ARBITER-3, включая пациентов из ARBITER-2, которые были на комбинированной терапии (ниацин/статин), продолжили свой режим в течение следующих лет. Сюда также были включены пациенты из исследования ARBITER-2, которые применяли только статин, и перешли на режим статин/ниацин на следующие 12 месяцев.

Была отмечена значительная регрессия атеросклероза в обеих группах 12 и 24 месяцев лечения в сравнении с монотерапией [40].

Дискуссия по ниацину не может быть завершена без упоминания о наличии его побочного эффекта – гиперемии. Побочные эффекты ниацина наблюдались в 80% пациентов, которые проходили через некоторое время. Последние данные свидетельствуют о том, что гиперемия может быть маркером высокого липидного ответа на ниациновую терапию [41]. Это было отмечено в субгруппе из 77 пациентов в исследовании ARBITER-2. Интересно, что пациенты, которые сообщили о гиперемии, имели значительно больший ответ по увеличению ХС ЛПВП, чем у пациентов без гиперемии. Если эти результаты будут подтверждены в большем количестве исследований, пациенты смогут продолжать лечение ниацином, не рассматривая гиперемии как серьезный побочный эффект.

#### Фибраты и фенофибраты

В нескольких исследованиях подтверждены преимущества терапии фибратами при кардиоваскулярных заболеваниях. В исследовании HHS (Helsinki Heart Study) [42] показано 71%-е снижение возникновения ИБС у пациентов, принимающих гемфиброзил, по сравнению с пациентами группы плацебо. Аналогичные результаты наблюдались в трайле VA-HIT (Veterans Affairs-High density



**В**ИДИМЫЕ  
ЭФФЕКТЫ  
ТЕРАПИИ

**ПОБЕДА**  
над осложнениями диабета

1. FIELD Study Investigators. Lancet. 2005; 366(9500): 1849-61.  
2. FIELD Study Investigators. EASD 2008. A-08-2498-EASD.  
3. FIELD Study Investigators. Lancet. 2007; 370(9600): 1687-97.

PC № UA/7921/01/01 от 13.03.08

Реклама: лекарственный препарат. Отпускается по рецепту.  
Перед употреблением внимательно ознакомиться с инструкцией.  
Хранить в недоступном для детей месте.  
За более подробной информацией обращайтесь в представительство.



**SOLVAY  
PHARMA**

Адрес представительства в Украине:  
04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 63,  
тел.: (044) 224-53-00, факс: (044) 224-53-01,  
[www.solvay-pharma.com.ua](http://www.solvay-pharma.com.ua)

**ТРАЙКОР 145 мг**  
ФЕНОФИБРАТ

lipoprotein Intervention Trial) [37], где отмечено 41%-е снижение риска развития ИБС и инсульта у пациентов группы гемфиброзила в сравнении с подгруппой больных СД, которые принимали плацебо. В трайле VIP [43] (Bezafibrate Infarction Prevention) оценивали долгосрочное влияние безафибрата на ССС. Данное исследование демонстрирует значительную долгосрочную кардиоваскулярную протекцию, которая была ослаблена вследствие применения недостаточно изученных гиполипидемических препаратов. Фибраты действуют путем активирования альфа-рецепторов пероксисом (PPRA), которые модулируют несколько аспектов липидного метаболизма, путем повышения экспрессии APO A-1, APO-11 и ABCA1 и путем снижения экспрессии APO C-111. Они также увеличивают количество частиц ХС ЛПВП. Фибраты увеличивают синтез липопротеидлипазы, что приводит к снижению ТГ и продукции ЛПОНП [44, 45]. Терапия фенофибратами была протестирована в исследовании FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) [46]. Данное исследование планировалось как изучение долгосрочного эффекта фенофибрата с участием большого количества пациентов (9 795) с СД 2-го типа в течение 5-летнего периода. Применение фенофибрата показало 11%-е снижение риска развития ИБС, 24%-е снижение возникновения нефатального ИМ и 21%-е снижение коронарной реваскуляризации.

Интересным аспектом этого исследования было определение воздействия СД на микрососудистые осложнения, такие как микроальбуминурия, диабетическая ретинопатия и ампутации. В общем анализе заданных целей была отслежена регрессия микроальбуминурии в группе фенофибрата [46].

Был также отмечен положительный эффект в подгруппе с диабетической ретинопатией. Группа фенофибрата показала 31%-е снижение в потребности первичного лазерного лечения по сравнению с группой плацебо [47]. Применение фенофибрата также сократило число не-травматических ампутаций у больных СД. Это свидетельствует о благотворном влиянии фенофибрата в предотвращении макро- и микрососудистых осложнений СД.

#### Комбинация фибратов и статинов

Так как фибраты влияют на все аспекты дислипидемии, их использование в комбинации со статинами является очень привлекательным [48]. Обе группы препаратов приводят к развитию миопатии, и риск возникновения неблагоприятных событий зависит от их фармакокинетического взаимодействия [49-53]. Несколько исследований показывают, что применение гемфиброзила воздействует на метаболизм статинов путем ингибирования глюкоронидации. Эта особенность может увеличивать концентрацию статинов, что в свою очередь может привести к развитию миозитов [48, 49]. В противоположность этому – фенофибрата не влияют на метаболизм статинов и поэтому их применение безопасно в комбинации со статинами [49].

Вследствие данных особенностей фармакокинетики NLA рекомендует избегать использования гемфиброзила в комбинации со статинами, и применение фенофибрата предпочтительно в комбинации со статинами [54]. Согласно обновленным NCEP АТР-III (2004), также было установлено, что, в отличие от гемфиброзила, фенофибрата не повышают уровень миозитов в комбинации со статинами [55].

#### Выводы

Крупные исследования показали преимущества снижения уровня ХС ЛПНП с целью уменьшения риска сердечно-сосудистых заболеваний, однако остается значительный остаточный риск, особенно у пациентов с СД. Остаточный риск возникает в основном из-за низкого уровня ХС ЛПВП и высокого уровня ТГ. NCEP рекомендует применять фибраты или ниацин как дополнительную терапию при комбинированной дислипидемии. Продолжающиеся исследования должны продемонстрировать преимущества применения комбинированной терапии при кардиоваскулярных заболеваниях.

#### Литература

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. 1994; 344 (8934): 1383-1389.
2. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group // *N Engl J Med*. 1998; 339 (19): 1349-1357.
3. Sacks F.M. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators // *N Engl J Med*. 1996; 335 (14): 1001-1009.
4. Shepherd J. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group // *N Engl J Med*. 1995; 333 (20): 1301-1307.
5. Downs J.R. et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998; 279 (20): 1615-1622.
6. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // *Circulation*. 2002; 106 (25): 3143-3421.
7. Chapman M.J. et al. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid – a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C // *Curr Med Res Opin*. 2004; 20 (8): 1253-1268.
8. Miller M. et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial // *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (7): 724-730.
9. Shepherd J. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2002; 360 (9346): 1623-1630.
10. Sever P.S. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet*. 2003; 361 (9364): 1149-1158.
11. Davidson M.H. Reducing residual risk for patients on statin therapy: the potential role of combination therapy. *Am J Cardiol*. 2005; 96(9A): 3K-13K; discussion 34K-35K.
12. Collins R. et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. 2003; 361 (9374): 2005-2016.
13. Shepherd J. et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study // *Diabetes Care*. 2006; 29 (6): 1220-1226.
14. Kearney P.M. et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis // *Lancet*. 2008; 371 (9607): 117-125.
15. Baigent C. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet*. 2005; 366 (9493): 1267-1278.

16. Garvey W.T. et al. Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance // *Diabetes*. 2003; 52 (2): 453-462.
17. Otvos J.D. et al. Measurement issues related to lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol*. 2002; 90 (8A): 22i-29i.
18. Gordon D.J. et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies // *Circulation*. 1989; 79 (1): 8-15.
19. Barter P. et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events // *N Engl J Med*. 2007; 357 (13): 1301-1310.
20. Berliner J.A. et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation*. 1995; 91 (9): 2488-2496.
21. Grundy S.M. Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2002; 106 (20): 2526-2529.
22. Brunzell J.D. et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation // *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (15): 1512-1524.
23. Bays H.E. Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy // *Am J Cardiol*. 2007; 99 (6A): 35C-43C.
24. Bays H.E. et al. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008; 6 (3): 391-409.
25. Yokoyama M. et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007; 369 (9567): 1090-1098.
26. Davidson M.H. et al. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Clin Ther*. 2007; 29 (7): 1354-1367.
27. Holman R.R. et al. Atorvastatin in Factorial with Omega-3 EE90 Risk Reduction in Diabetes (AFORRD): a randomised controlled trial // *Diabetologia*. 2009; 52 (1): 50-59.
28. Brown B.G. Expert commentary: niacin safety // *Am J Cardiol*. 2007; 99 (6A): 32C-34C.
29. The Coronary Drug Project Research Group: Clofibrate and niacin in coronary artery disease. *JAMA*. 1975; 231: 360-381.
30. Gans D.J. Letter: Coronary drug project // *JAMA*. 1975; 234 (1): 21-22.
31. Canner P.L. et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin // *J Am Coll Cardiol*. 1986; 8 (6): 1245-1255.
32. McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders // *Arch Intern Med*. 2004; 164 (7): 697-705.
33. Ganji S.H. et al. Niacin and cholesterol: role in cardiovascular disease (review) // *J Nutr Biochem*. 2003; 14 (6): 298-305.
34. Lamon-Fava S. et al. Extended-release niacin alters the metabolism of plasma apolipoprotein (Apo) A-I and ApoB-containing lipoproteins // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28 (9): 1672-1678.
35. Rubic T. et al. Stimulation of CD36 and the key effector of reverse cholesterol transport ATP-binding cassette A1 in monocytoid cells by niacin. *Biochem Pharmacol*. 2004; 67 (3): 411-419.
36. Ballantyne C.M. et al. Comparison of the safety and efficacy of a combination tablet of niacin extended release and simvastatin vs simvastatin monotherapy in patients with increased non-HDL cholesterol (from the SEACOAST I study) // *Am J Cardiol*. 2008; 101 (10): 1428-1436.
37. Karas R.H. et al. Long-term safety and efficacy of a combination of niacin extended release and simvastatin in patients with dyslipidemia: the OCEANS study // *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008; 8 (2): 69-81.
38. Brown B.G. et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease // *N Engl J Med*. 2001; 345 (22): 1583-1592. *Vascular Health and Risk Management* 2009;5
39. Taylor A.J. et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins // *Circulation* 2004; 110 (23): 3512-3517.
40. Taylor A.J. et al. The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3 // *Curr Med Res Opin*. 2006; 22 (11): 2243-2250.
41. Taylor A.J. et al. HDL-C response to extended release Niacin // *J Clin Lipidol*. 2008; 2: 285-288.
42. Manninen V. et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment // *Circulation*. 1992; 85 (1): 37-45.
43. Goldenberg I. et al. Secondary prevention with bezafibrate therapy for the treatment of dyslipidemia: an extended follow-up of the BIP trial // *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (4): 459-465.
44. Fruchart J.C. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis // *Curr Opin Lipidol*. 1999; 10 (3): 245-257.
45. Barbier O. et al. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22 (5): 717-726.
46. Keech A. et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // *Lancet*. 2005; 366 (9500): 1849-1861.
47. Keech A.C. et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2007; 370 (9600): 1687-1697.
48. Grundy S.M. et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management // *Circulation*. 2004; 109 (4): 551-556.
49. Davidson M.H. Combination therapy for dyslipidemia: safety and regulatory considerations. *Am J Cardiol*. 2002; 90 (10B): 50K-60K.
50. Martin P.D. et al. An open-label, randomized, three-way crossover trial of the effects of coadministration of rosuvastatin and fenofibrate on the pharmacokinetic properties of rosuvastatin and fenofibric acid in healthy male volunteers // *Clin Ther*. 2003; 25 (2): 459-471.
51. Bergman A.J. et al. Simvastatin does not have a clinically significant pharmacokinetic interaction with fenofibrate in humans // *J Clin Pharmacol*. 2004; 44 (9): 1054-1062.
52. Backman J.T. et al. Rifampin markedly decreases and gemfibrozil increases the plasma concentrations of atorvastatin and its metabolites // *Clin Pharmacol Ther*. 2005; 78 (2): 154-167.
53. Schneck D.W. et al. The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 75 (5): 455-463.
54. Davidson M.H. et al. Safety considerations with fibrate therapy // *Am J Cardiol*. 2007; 99 (6A): 3C-18C.
55. Grundy S.M. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // *Circulation*. 2004; 110 (2): 227-239.
56. Cannon C.P. Combination therapy in the management of mixed dyslipidaemia // *J Intern Med*. 2008; 263 (4):353-365.
57. Devine P.J. et al. Design and rationale of the ARBITER 6 trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol)-6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis (HALTS) // *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007; 21 (3): 221-225.
58. Brousseau M.E. et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol // *N Engl J Med*. 2004; 350 (15): 1505-1515.
59. Nissen S.E. et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2003; 290 (17):2292-2300.

*Перевод підготувала Ольга Денисюк.*

*Статья печатается в сокращении.*

*Впервые опубликована в журнале Vascular Health and Risk Management, 2009, Vol. 5, P. 793-799.*

С.П. Московко, С.М. Стаднік,  
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

# Нейропротекція як складова інтенсивної терапії при гострій ішемії мозку

**В**елике медичне та соціальне значення гострої судинної патології головного мозку забезпечує пріоритетність наукових досліджень, пов'язаних із пошуком нових шляхів ранньої діагностики, створення оптимальних схем надання екстреної допомоги і курсового лікування. Існуюче незадоволення результатами сучасної терапії гострої ішемії мозку пояснюється збереженням високого рівня летальності, значною інвалідизацією та соціальною дезадаптацією пацієнтів, які перенесли інсульт. Це змушує глибше вивчати механізми патогенезу пошкодження церебральних структур [6, 8].

Найбільш істотним результатом фундаментальних досліджень, проведених в останні десятиліття, є створення концепції, яка демонструє гетерогенність і відтермінованість клітинних пошкоджень при ішемії мозку та пояснює «мерехтіння» клінічної картини в гострому періоді її прогресивності при несприятливому розвитку процесу [3, 10]. Сьогодні доведено стадійність гемодинамічних і метаболічних змін, які відбуваються в тканині мозку на різних етапах недостатності його кровопостачання, встановлено закономірні й універсальні механізми загибелі нейронів, що складаються в певну послідовність змін у нейрональному пулі (астроцитоз, мікрогліальна активація, дисфункція трофічного забезпечення мозку тощо). Ці зміни призводять до формування інфаркту мозку, що реалізується двома основними шляхами: некротична загибель нейронів і апоптоз [10, 14]. Встановлено закономірності розвитку ішемічного пошкодження в часі. Так, формування більшої частини інфаркту відбувається вже через 3-6 годин від моменту появи перших симптомів інсульту, а подальше «доформування» вогнища пошкодження триває протягом 48-72 годин і більше, що залежить від термінів відновлення системної гемодинаміки, виразності супутнього набряку мозку й інших патогенних чинників [3, 5, 6].

Розглядаючи ішемічний процес як універсальний механізм, що включає каскад гіпоксії «кальцієвої» загибелі клітин, можна припустити, що процес програмованої загибелі нейронів відіграє провідну роль у регуляції клітинного гомеостазу зрілої мозкової тканини [1, 2, 4, 12]. Ще більше підстав передбачати наявність нейронального апоптозу у випадках безінсультного перебігу цереброваскулярного захворювання, короткочасної ішемії при ангіоспазмі або тромбоемболії, що проявляються зворотнім або ремітуючим неврологічним дефіцитом [4, 10, 14].

Головною метою і підсумком діяльності неврології, кардіології та реаніматології є не тільки підтримка основних життєвих функцій, але й збереження людини як соціальної особистості, а не вегетативної субстанції. Жодне відділення реанімації не має можливостей ефективно лікувати пацієнтів з персистуючим вегетативним станом, що розвинувся в результаті дифузної гіпоксичної агресії. Ці пацієнти тяжким і безнадійним вантажем потрапляють у руки персоналу неврологічних або нейрореанімаційних відділень, а хворі, що перенесли церебральний інсульт зі стійким вогнищевим дефіцитом, – в руки родичів. Втрачений на ранніх етапах терапії час некоригованої гіпоксії та ішемії обертається на місяці і роки безперспективного лікування [4, 13, 14]. Усе вищезазначене робить зрозумілими безперечні положення про те, що провідним чинником збереження нейрогліальних структур в умовах ішемії та гіпоксії є підтримка стабільного церебрального кровотоку, оксигенації та створення умов активації утилізації кисню і глюкози. Дотримання цих положень і слід вважати дійсною нейропротекцією.

Клінічні дослідження, що вивчають з позицій доказової медицини численні потенційні нейропротекторні агенти, розроблені практично для всіх етапів патобіохімічного каскаду, відверто розчаровують. Метааналіз міжнародних досліджень нейропротекції, проведений у США в 2004 р., виявив тільки два ефективні нейропротектори – церебролізін і цитиколін, при призначенні яких спостерігалась позитивна тенденція впливу на наслідки церебральної ішемії [7, 9, 11, 17].

Незважаючи на достатній обсяг клінічних досліджень ефективності цитиколіну та церебролізіну за межами України, цікавим являється порівняльний аналіз результатів використання даних препаратів.

## Матеріал і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 66 хворих з ішемічним інсультом (II) для вивчення порівняльної ефективності нейропротективної терапії. Пацієнти були поділені на три групи. До 1-ї групи увійшов 21 хворий, що отримували церебролізін протягом 10 днів в дозі 10 мл/добу внутрішньовенно, в 2-гу – 19 хворих, лікованих цераксоном протягом 10 днів у дозі 2 г/добу внутрішньовенно. Групу контролю (3-тя група) склали 26 пацієнтів, що отримували стандартну базисну терапію II, що виключала нейропротекцію.

Критерії включення хворих у дослідження із вивчення порівняльної ефективності нейропротективної терапії:

- вік 40-75 років;
- II тривалістю до 24 годин, що виник вперше та підтверджений комп'ютерно-томографічним дослідженням;
- тяжкість інсульту за шкалою Національного інституту здоров'я (NIHSS) 2-20 балів включно.

Критерії виключення:

- повний регрес неврологічної симптоматики протягом 1 години від моменту розвитку захворювання;
- повторний інсульт;
- геморагічний інсульт;
- тривалість інсульту більше 24 годин;
- тяжкість інсульту за шкалою NIHSS за межами інтервалу 2-20 балів;
- індивідуальна непереносимість препаратів, що вивчаються;
- вагітність і лактація;
- інші захворювання центральної нервової системи у стадії декомпенсації;
- хворі з гострим інфарктом міокарда, вираженою серцевою, нирковою та печінковою недостатністю;
- пацієнти з іншими захворюваннями, що супроводжуються грубими порушеннями метаболізму та системної гемодинаміки.

Усі хворі отримували максимально уніфіковану базисну терапію II (відповідно до рекомендацій Європейської ініціативної групи з проблеми інсульту [2003]), направлену на нормалізацію гомеостазу, центральної та церебральної гемодинаміки. Групи були співставлені за віком, статтю, тяжкістю стану на момент включення (шкала NIHSS) і фоновим захворюванням.

Усім хворим здійснювали дослідження соматичного та неврологічного статусу за загальноприйнятими методиками на першу добу захворювання (під час госпіталізації), на 4-ту, 7-му і 21-шу добу від початку розвитку інсульту. Для об'єктивізації тяжкості стану, виразності вогнищового неврологічного дефіциту та оцінки динаміки клінічних показників використовувалися бална шкала NIHSS та шкала соціальної адаптації Бартела. Крім того, здійснювався порівняльний аналіз динаміки основних неврологічних ознак (рівень свідомості, рухова активність руки та ноги, а також мовна функція), виміряних за шкалою NIHSS.

Статистична обробка отриманих даних здійснювалася відповідно до загальноприйнятих методик варіаційної статистики з визначенням середньої величини, стандартних відхилень, довірчого інтервалу, величини статистичної значущості відмінностей (p). Для достовірності відмінностей між групами застосовували критерій Стюдента (t). Відмінності між групами визнавалися достовірними при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

У групі хворих, що отримували церебралізін, летальність склала  $3,45 \pm 6,38\%$ , у групі цераксону –  $4,67 \pm 8,84\%$ , у групі контролю –  $8,65 \pm 9,41\%$ . Відмінності між групами були статистично незначимі.

При вивченні динаміки неврологічного дефекту за шкалою NIHSS при лікуванні II церебралізином і цераксоном порівняно з групою контролю виявилось, що всі досліджувані групи демонструють тенденцію до кращого відновлення неврологічних функцій у найгострішому (до 5 діб) і гострому періодах (таблиця). Проте рівня достовірності було досягнуто лише на 21-шу добу при використанні і цераксону, і церебралізіну. На 21-шу добу захворювання середній бал за шкалою NIHSS у групі хворих, що отримували цераксон, склав  $4,39 \pm 1,26$  проти  $7,42 \pm 0,8$  у групі контролю ( $t = 2,19$ ;  $p = 0,0337$ ), у групі пацієнтів, що отримували церебралізін, –  $5,2 \pm 0,8$  проти  $7,42 \pm 0,8$  у групі контролю ( $t = 2,4$ ;  $p = 0,0204$ ). При цьому статистично значимих відмінностей між двома групами нейропротекторів отримано не було.

При вивченні динаміки індексу соціальної адаптації Бартела при лікуванні II церебралізином і цераксоном порівняно з групою контролю з'ясувалось, що в усіх трьох групах виявлено тенденцію до кращого відновлення рівня самообслуговування (таблиця). Проте рівня достовірності не було досягнуто в жодній із контрольних точок дослідження. Найбільш близькими до рівня достовірності на 21-шу добу захворювання виявилися результати в групі хворих, що отримували цераксон ( $71 \pm 7,56$  проти  $49 \pm 6,07$  у групі контролю при  $t = 1,86$  і  $p = 0,0686$ ). При цьому статистично значимих відмінностей між групами отримано не було.

При порівняльному аналізі рівня свідомості, виміряного за шкалою NIHSS, достовірних статистичних відмінностей між групами не виявлено.

Вивчення рухової активності руки (шкала NIHSS) показало, що на 4-ту добу показники хворих, що отримували церебралізін, достовірно відрізнялися від показників пацієнтів групи контролю ( $1,83 \pm 0,35$  проти  $2,6 \pm 0,3$  при  $t = 1,75$  і  $p = 0,0420$ ). Аналогічна картина спостерігалася в групі хворих, що отримували цераксон, –  $1,68 \pm 0,29$  проти  $2,4 \pm 0,2$  ( $t = 1,87$ ;  $p = 0,0330$ ). На 7-му добу достовірні відмінності зберігалися лише в групі пацієнтів, що отримували цераксон, –  $1,51 \pm 0,03$  проти  $2,4 \pm 0,16$  в групі контролю ( $t = 2,18$ ;  $p = 0,0170$ ). На 21-шу добу достовірних статистичних відмінностей між групами виявлено не було.

Вивчення рухової активності ноги (шкала NIHSS) показало, що достовірні відмінності з показниками групи контролю спостерігалися при лікуванні цераксоном із 4-ї доби

Таблиця. Динаміка неврологічного дефекту за шкалою NIHSS та індексом Бартела при лікуванні II різними нейропротективними препаратами

Характеристика	1-ша група (церебралізін)	2-а група (цераксон)	3-тя група (контрольна)
Вік, роки	$65,423 \pm 1,65$	$66,23 \pm 1,73$	$66,79 \pm 1,48$
<b>Середній бал NIHSS</b>			
1-ша доба	$9,56 \pm 0,75$	$9,56 \pm 0,75$	$9,45 \pm 0,67$
4-та доба	$8,02 \pm 0,43$	$7,21 \pm 0,51$	$9,45 \pm 0,67$
7-ма доба	$6,71 \pm 0,36$	$6,25 \pm 0,3$	$8,82 \pm 0,65$
21-ша доба	$5,2 \pm 0,8$	$4,39 \pm 1,26$	$7,42 \pm 0,8$
<b>Індекс Бартела</b>			
1-ша доба	$36 \pm 5,38$	$44 \pm 4,84$	$33 \pm 5,22$
4-та доба	$48 \pm 4,52$	$52 \pm 4,8$	$33 \pm 5,22$
7-ма доба	$55 \pm 5,5$	$60 \pm 3,42$	$42 \pm 6,1$
21-ша доба	$68 \pm 6,45$	$71 \pm 7,56$	$49 \pm 6,07$

захворювання. На 21-шу добу середній бал активності ноги в групі хворих, що отримували цераксон, склав  $0,73 \pm 0,24$  проти  $1,66 \pm 0,3$  ( $t = 2,71$ ;  $p = 0,0040$ ). У групі пацієнтів, що отримували церебролізін, статистично значимі відмінності мали місце лише на 7-му добу захворювання.

У динаміці мовних порушень за шкалою NIHSS достовірні відмінності з групою контролю при лікуванні цераксоном встановлені лише на 21-шу добу захворювання –  $0,28 \pm 0,13$  проти  $0,7 \pm 0,28$  при  $t = 1,72$  і  $p = 0,045$ . Важливо, що для цих хворих було характерне початково нижче значення тяжкості мовних порушень, що статистично не відрізнялося від групи контролю, але було достатнім, щоб вплинути на відмінності надалі.

### Висновки

Спроби структурно-морфологічного та біохімічного обґрунтування теорії «терапевтичного вікна» дозволяють закласти основу для створення алгоритмів диференційованого лікування. Уточнення поглядів на патокінез інсульту визначає ставлення до інсульту як до стану, що вимагає негайної медичної допомоги в умовах спеціалізованої палати або блоку інтенсивної терапії з можливістю швидкого вирішення головних питань – призначення тромболітичної (реологічної) терапії та повне збереження маси мозкової речовини (нейропротекторна, нейрометаболічна терапія). Своєчасне втручання в етапи патологічного процесу за допомогою нових фармакологічних форм дає можливість оптимізувати весь комплекс лікування хворих з інсультами – продуктивніше надати екстрену допомогу, зменшити летальність, скоротити тривалість гострого періоду, раніше активізувати хворих, зменшити інвалідизуючі наслідки захворювання.

Використання цитиколіну (цераксону) в добовій дозі 2 г і церебролізину в добовій дозі 10 мл протягом 10 днів від моменту розвитку ІІ приводить до достовірно кращого регресу тяжкості неврологічної симптоматики на 21-шу добу захворювання порівняно з групою контролю. При лікуванні цитиколіном має місце краще відновлення рухової активності ноги, при цьому індекс соціальної адаптації Бартела достовірно не відрізнявся в групах терапії нейропротективними препаратами і в групі контролю. Також не отримано достовірних міжгрупових відмінностей при порівнянні пацієнтів, що отримували цитиколін (цераксон) і церебролізін. Препарати цитиколін (цераксон) і церебролізін можуть бути рекомендовані до використання в лікуванні хворих у найгострішому періоді ішемічного інсульту.

### Література

1. Бурчинський С.Г. Сучасні проблеми фармакопрофілактики. Ноотропні засоби // Вісн. фармакол. фарм. – 2003. – № 5. – С. 18-21.
2. Бурчинський С.Г. Современные подходы к нейропротекции // Новости медицины и фармации. – 2004. – № 5. – С. 6-7.
3. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение – СПб.: ФОЛИАНТ, 2002. – 397 с.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2000. – 328 с.
5. Дубенко Е.Г. Нейропротекция и метаболическая терапия при церебральной ишемии // Здоров'я України. – 2005. – № 9. – С. 30-31.
6. Исмагилов М.Ф. Ишемический мозговой инсульт: терминология, эпидемиология, принципы диагностики, патогенетические подтипы, терапия острого периода заболевания // Неврологический вестник. – 2005. – № 1-2. – С. 67-76.
7. Левин О.С. Применение цитиколина в лечении инсульта // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 26. – С. 1772-1777.
8. Мищенко Т.С. Лечение и вторичная профилактика ишемического инсульта // Журн. практ. лікаря. – 2005. – № 2. – С. 8-17.
9. Островая Т.В., Черний В.И., Статинова Е.А. Церебропротекция в аспекте доказательной медицины: церебролізін // Международный неврологический журнал. – 2008. – № 3 (19). – С. 58-60.
10. Скворцова В.И. Ишемический инсульт / В.И. Скворцова, М.А. Евзельман. – Орел: ОАО «Типография Труд», 2006. – 404 с.
11. Скворцова В.И. Нейропротективная терапия цитиколином в остром периоде церебрального инсульта / В.И. Скворцова, А. Бойцова // Врач. – 2007. – № 12. – С. 25-28.
12. Скоромец А.А. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта / А.А. Скоромец, Л.В. Стаховская, А.А. Белкин, К.В. Шеховцова, О.Б. Кербинов, Д.В. Буренчев, О.В. Гаврилова, В.И. Скворцова // Инсульт. Приложение к журналу неврологии и психиатрии. – 2008. – № 22. – С. 32-38.
13. Черний В.И., Островая Т.В., Андропова И.А. О целесообразности сочетанного применения нейропротекторов при острой церебральной недостаточности различной этиологии // Укр. неврол. журн. – 2008. – № 1. – С. 48-56.
14. Черний В.И., Колесников А.Н., Городник Г.А., Островая Т.В., Чернявский Р.И. Ишемия головного мозга в медицине критических состояний. Нейропротекция (патофизиология, терминология, характеристика препаратов). – Метод. рек. – К., 2007. – 72 с.
15. Hazama T. Evaluation of the effect of CDP-choline on post-stroke hemiplegia employing a double-blind controlled trial: Assessed by a new rating scale for recovery in hemiplegia / T. Hazama, T. Hasegawa, S. Ueda, A. Sakuma // Int J Neurosci. – 1980. – Vol. 11. – P. 211-225.
16. Labiche L.A. Clinical trials for cytoprotection in stroke / L.A. Labiche, J.C. Grotta // NeuroRx. – 2004. – Vol. 1. – P. 46-70.
17. Secades J. Citicoline: Pharmacological and Clinical Review, 2006 Update Methods Find Exp / J. Secades, J. Lorenzo // Clin Pharmacol. – 2006. – Vol. 27 (Suppl. B). – P. 52-56.

В.И. Черний, Н.Н. Смирнова, А.А. Егоров, Е.А. Котлова,  
Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

## Профилактика тромбоэмболических осложнений у больных, оперируемых по поводу рака щитовидной железы

**К**ровь – интегрирующая система организма, обеспечивающая обмен метаболитами и информацией между тканями и клетками, пластическую и защитную функции. Изменения в системе гемостаза являются причинами развития как геморрагических, так и тромботических осложнений, возникающих у пациентов с самыми разными заболеваниями. Исследованию гемостаза в последние годы уделяется большое внимание. Появляются новые диагностические методы, лекарственные препараты, схемы лечения больных.

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) и связанные с ним осложнения (в первую очередь, тромбоэмболия легочной артерии [ТЭЛА]) относятся к наиболее распространенным и представляющим опасность для жизни пациентов заболеваниям системы кровообращения. Ежегодно ТГВ и ТЭЛА диагностируют у 100-160 человек на 100 тыс. населения. Около 30% из них умирают в ближайший месяц, еще у 20% больных в течение последующих двух лет развивается рецидив заболевания [13, 30]. Среди факторов риска развития ТГВ особое значение имеет факт лечения больного в стационаре. Госпитализация пациента, изменение привычного образа жизни и режима питания, гиподинамия и психоэмоциональный стресс усиливают нарушения свертываемости крови, повышая риск развития тромбоэмболических осложнений более чем в 10 раз [2, 7]. Кроме того, во время оперативного вмешательства эти нарушения усиливаются еще больше за счет попадания из тканей в сосудистое русло значительного количества тканевого тромбoplastина и активированного фибринстабилизирующего фактора, а также применения миорелаксантов при общей анестезии, когда перестает функционировать мышечно-венозная помпа голени, нарушается тонус брюшной стенки и диафрагмы [15]. Учитывая столь высокую медицинскую и социальную значимость венозного тромбоза, профилактику тромбоэмболических осложнений следует рассматривать как важный и обязательный элемент повседневной работы врачей стационара. При этом необходимо учитывать рекомендации, основанные на материалах рандомизированных многоцентровых исследований [9, 11] и содержащие следующие противопоказания к назначению низкомолекулярного гепарина (НМГ):

- понижение свертывания крови различного генеза;
- эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в фазе обострения, особенно с тенденцией к возникновению кровотечения;

- септический эндокардит;
- спинальная или эпидуральная пункция;
- травмы и оперативные вмешательства на центральной нервной системе, органах зрения и слуха;
- симпатическая блокада;
- повышенная чувствительность к гепарину;
- тяжелые нарушения функции печени и почек;
- выраженная артериальная гипертензия;
- ретинопатии и кровоизлияния в стекловидное тело.

Известно, что наличие новообразования является одним из факторов риска развития венозного тромбоэмболизма (ВТЭ). Для онкологических больных были определены многие специфические механизмы тромбоза. Гиперкоагуляционный эффект опухолей обусловлен повышенным содержанием тромбoplastинов и ингибиторов протеолиза. Выделение клетками опухолей ингибиторов антитромбина, кофактора гепарина, плазминогена, а также продукция антиплазмина стимулируют активность свертывающей системы. Некоторые продукты опухолевых клеток способны одновременно с активацией коагуляционного каскада угнетать синтез тромбомодулинов эндотелиальными клетками [18]. В настоящее время тромбоз является ведущей причиной смерти онкологических пациентов, при этом риск развития ТГВ и летальной ТЭЛА при любом хирургическом вмешательстве у людей с онкологическими заболеваниями в 2-3 раза выше, чем при их отсутствии [14].

Патология щитовидной железы может значительно и разнонаправленно влиять на гемостаз. На биохимическом уровне тиреоидные гормоны вызывают протромботический и антифибринолитический эффекты [25]. Состояние тиреотоксикоза, как правило, характеризуется снижением активности фибринолиза, что проявляется снижением уровней плазминогена, тканевого активатора плазминогена (t-PA), возрастанием концентрации ингибитора t-PA (PAI-1) [20, 22]. Существуют работы, указывающие на состояние гипокоагуляции при гипертиреоидных состояниях [26, 27]. Известно, что тиреотоксикоз характеризуется повышенным потреблением витамин-К-зависимых факторов свертываемости крови II, VII, X за счет ускорения скорости метаболизма [20]. Возможно, при длительном повышении уровней тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) развивается гипокоагулемия потребления. Выраженный гипотиреоз характеризуется тенденцией к кровотечению [29]. При субклиническом и легком

гипотиреозе некоторые исследователи, напротив, отмечают увеличение риска развития тромбоза [21].

Выявляемость рака щитовидной железы (РЩЖ) составляет 0,13%, а смертность – 0,004%. Если учитывать микрокарциномы, обнаруживаемые при аутопсии (латентный рак), то РЩЖ определяется у 1-2 человек из 10. Если заболевание обнаруживается в возрасте 30-60 лет, прогноз его благоприятен. Распределение по полу 1:4-6, у женщин РЩЖ встречается чаще [5]. Среди гистологических типов рака, диагноз которого подтверждается во время операции, наиболее распространен папиллярный рак. Он составляет более 90% всех случаев заболевания дифференцированным раком. Злокачественные опухоли щитовидной железы (ЩЖ) составляют 0,5-2,2% среди всех злокачественных новообразований и редко сопровождаются изменениями гормональной активности ЩЖ [10].

Исследования, направленные на определение эффективных и безопасных доз НМГ для профилактики тромбозов при хирургических вмешательствах по поводу РЩЖ, несомненно, являются на сегодняшний день актуальными.

Принимая во внимание обилие факторов, способных влиять на функции свертывающей системы крови при различных видах хирургической патологии и разных видах анестезии, трудно предсказать общие закономерности ее изменений в периоперационном периоде. При исследовании системы гемостаза у отдельного контингента больных необходима конкретизация при определенных оперативных вмешательствах с применением одной из стандартных методик анестезии.

Цель данного исследования – изучение исходного состояния системы гемостаза и влияние на нее в периоперационном периоде различных способов профилактики тромбоэмболических осложнений с помощью НМГ у больных, оперированных по поводу РЩЖ с применением комбинированной ингаляционной анестезии севофлюраном.

### Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе отделения анестезиологии, первого торакального отделения, отделения ИТ Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения в 2008-2009 гг. В исследование были включены 66 человек (9 мужчин и 57 женщин), оперированных по поводу РЩЖ без тяжелой сопутствующей патологии (физический статус по ASA II-III). Пациенты с сахарным диабетом, нарушениями ритма и неврологическими заболеваниями исключались из трайла. Возраст больных колебался в диапазоне 16-79 лет. Объем оперативного вмешательства был распределен следующим образом: тиреоидэктомии – 26, гемитиреоидэктомии – 23, субтотальные резекции ЩЖ – 17. Все больные имели умеренную степень риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений [28].

Для исследования изменений исходного состояния системы гемостаза у больных РЩЖ и влияния на него оперативного вмешательства (травма ЩЖ) были набраны контрольная группа 1 (20 здоровых добровольцев) и

контрольная группа 2 (20 человек – больные, оперированные по поводу РЩЖ под комбинированной ингаляционной анестезией севофлюраном с миорелаксацией, интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких [ИВЛ] без применения НМГ для профилактики ВТЭ). После анализа полученных данных был сделан вывод об исходной склонности к гиперкоагуляции пациентов с РЩЖ и необходимости профилактики ВТЭ. В дальнейшем пациенты были разделены на 3 группы по применявшемуся НМГ для профилактики ТГВ и ТЭЛА. В 1-й группе (n = 20) применялся фраксипарин (дальтепарин) по 0,2 мл (2500 МЕ анти-Ха-активности) п/к за 12 часов до операции; во 2-й группе (n = 24) – фраксипарин (надропарин) в дозе 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха-активности) п/к за 12 часов до операции; в 3-й группе (n = 22) – цибор (бемипарин) в дозе 0,2 мл (2500 МЕ анти-Ха-активности) п/к за 12 часов до операции (20 человек). После операции препараты вводили один раз в сутки до активизации больного.

Вид анестезиологического пособия у всех пациентов – комбинированная ингаляционная анестезия севофлюраном с интубацией трахеи и ИВЛ. В премедикацию были включены: атропин (1 мг/10 кг в/в), сибазон (0,2 мг/кг в/в), фентанил (50 мкг в/в), димедрол (10 мг в/в), дексаметазон (4 мг). Индукция анестезии осуществлялась тиопенталом натрия (5-6 мг/кг в/в) и фентанилом (3 мкг/кг в/в).

Интубация трахеи осуществлялась после миорелаксации дитилином (2 мг/кг) с предшествующей прекураризацией ардуаном (0,01 мг/кг). Параметры ИВЛ были следующие: минутный объем дыхания определялся по величине EtCO<sub>2</sub>, соответствующей нормокапнии (33-40 мм рт. ст.), – в среднем 6-8 л/мин. Дыхательный объем составлял 6-8 мл/кг массы тела. Пиковое давление на вдохе не превышало 25 см вод. ст., FiO<sub>2</sub> составляла 0,8-0,9.

Для поддержания анестезии проводилась ингаляция паров севофлурана от 0,8 до 2,5 об. %. Доза подбиралась в зависимости от показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД). Выбиралась максимальная концентрация (но не более 1,5 МАК), не приводящая к снижению уровня АД и ЧСС более чем на 20% от исходного.

Использовался циркуляционный реверсивный дыхательный контур. В течение первых 10 минут проводилась вентиляция с газотоком O<sub>2</sub> 9 л/мин с целью денитрогенизации и насыщения организма анестетиком. В дальнейшем использовался газоток 1-1,5 л/мин O<sub>2</sub>. Ингаляция анестетика прекращалась за 10 минут до окончания операции, а газоток увеличивался до 9 л/мин O<sub>2</sub>. Поддержание анальгезии, миорелаксации и вегетативного торможения осуществлялось введением фентанила, ардуана и диазепама по стандартным методикам.

Интраоперационный мониторинг включал наблюдение за состоянием кожных покровов, величиной и фотореакцией зрачка, аускультацию дыхательных шумов в легких, измерение ЧСС, АД, SpO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub>, регистрацию фотоплетизмограммы, электрокардиограмму во втором стандартном отведении с анализом вариабельности сердечного ритма (ВСР), измерение уровня гликемии.

Кровь для анализа забирали из локтевой вены в пластиковую пробирку с цитратом натрия (1 часть цитрата натрия на 9 частей крови).

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), концентрацию растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), концентрацию фибриногена определяли с помощью наборов реагентов предприятия «Технология-Стандарт» (г. Барнаул, РФ) и коагулометра К-3002 ОРТИС (Польша). Концентрацию глюкозы определяли глюкозо-оксидантным методом с целью контроля степени операционного стресса.

#### **Диагностическое значение показателей коагулограммы [3, 17]**

**Укорочение АЧТВ.** Иногда определяется у больных с тромбофилией. Это может быть связано с резистентностью фактора V к активному протеину C, повышенным уровнем фактора VIII или повышением активированных факторов свертывания. Однако чаще всего укорочение АЧТВ объясняется нарушениями работы с кровью на преаналитическом этапе.

**Удлинение АЧТВ.** Происходит при:

- врожденном или приобретенном дефиците факторов II, V, VIII, IX, X, XI, XII, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена;
- снижении активности фактора VIII на фоне болезни Виллебранда;
- лечении гепарином, гирудином;
- наличии в крови продуктов деградации фибрина (ПДФ), волчаночного антикоагулянта;
- нарушении функции печени;
- коагулопатии потребления (диссеминированное внутрисосудистое свертывание – ДВС-синдром);
- тяжелой дисфибриногемии или афибриногемии.

**Удлинение ПВ.** Происходит при:

- врожденном дефиците факторов II, V, VII, X;
- хронических заболеваниях печени с нарушением функции, дефиците витамина K (холестаз, мальабсорбция, дисбактериоз);
- лечении антикоагулянтами непрямого действия;
- гипофибриногемии (< 0,5 г/л);
- дисфибриногемии и нарушении полимеризации фибрина;
- ДВС-синдроме;
- наличии ингибиторов свертывания (гепарин, ПДФ).

**Укорочение ПВ.** Происходит при:

- состоянии гиперкоагуляции;
- массивном поступлении тканевого тромбопластина в кровотоки (травма, некроз);
- повышенной свертываемости во время беременности и после родов.

**Увеличение ТВ.** Происходит при:

- снижении концентрации фибриногена < 0,5 г/л (врожденная или приобретенная гипо-, афибриногемия);
- качественных изменениях молекулы фибриногена (дисфибриногемия);
- наличии физиологических (гепарин) и патологических (ПДФ, моноклональные белки) ингибиторов тромбина и фибринообразования;

- наличии парапротеинемии, уремии, в некоторых случаях волчаночных антикоагулянтов.

**Повышение концентрации фибриногена.** Может превышать 10 г/л при тяжелых бактериальных инфекциях, при травме и тромбозе. Повышение уровня фибриногена в острой фазе воспаления, как правило, имеет транзиторный характер. У курящих людей уровень фибриногена в плазме крови несколько выше, чем у некурящих. К значительному росту уровня фибриногена приводят заболевания почек (пиелонефрит, гломерулонефрит, гемолитико-уремический синдром), коллагенозы (ревматоидный артрит, узелковый периартериит), ночная пароксизмальная гемоглобинурия, новообразования (рак легкого). При атеросклерозе наблюдается устойчивое увеличение уровня фибриногена, трудно корригируемое лекарственными препаратами.

**Снижение концентрации фибриногена.** Наблюдается при врожденном дефиците фибриногена, печеночно-клеточной недостаточности, ДВС-синдроме, острых фибринолитических состояниях, поражениях костного мозга (лейкоз, опухолевые метастазы), при инфекционном мононуклеозе, а также при физической перегрузке. Гипофибриногемии могут вызвать такие лекарственные препараты, как вальпроат натрия, фибраты, фенобарбитал, стрептокиназа, урокиназа, L-аспарагиназа.

**Повышение концентрации РФМК.** Наблюдается при ряде форм патологии, характеризующихся активацией свертывания крови (ДВС-синдром, тромбозы, тромбофилии), происходит расширение пула фибриногена. В норме в крови из пула фибриногена присутствует практически только один фибриноген в количестве 1,8-3,5 г/л. Все остальные продукты находятся в минимальном количестве, которое практически не определяется лабораторными тестами. При ДВС-синдроме за счет свободного тромбина происходит постоянный процесс трансформации фибриногена в фибрин с появлением в крови фибринопептидов А и В, накоплением мономеров фибрина. Активация фибринолиза сопровождается повышенным образованием ПДФ. ПДФ взаимодействуют с фибрин-мономерами, увеличивая количество РФМК. РФМК – это фибрин-мономеры и олигомеры, а также их комплексы с ПДФ.

Определение ВСП признано наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма [24]. ВСП в полной мере отражает степень напряжения регуляторных систем, обусловленную возникающей в ответ на стрессорное воздействие активацией симпатoadrenalовой системы [1]. При помощи компьютерного анализа девиаций синусового сердечного ритма исследуют общую вариабельность (статистические методы) и периодические составляющие ВСП (спектральный анализ) [4].

Применялся расчет спектральных показателей ВСП при помощи реанимационно-хирургического монитора UTAS-300 встроенной программой обработки кардиоинтервалограммы:

- VLF% – процент мощности в диапазоне  $\leq 0,04$  Гц общей мощности спектра (показатель надсегментарной симпатической регуляции);
- LF% – процент мощности в диапазоне 0,04-0,15 Гц общей мощности спектра (показатель сегментарной симпатической регуляции);

## КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

• HF% – процент мощности в диапазоне 0,15-0,4 Гц общей мощности спектра (показатель вагусной регуляции);

• LF/HF – показатель симпатовагусного баланса [24].

Исследования проводились на следующих этапах:

• за сутки до операции (до введения НМГ);  
• в начале операции (через 20 мин после разреза кожи);  
• в конце операции (после наложения последнего шва на кожу);

• на следующие сутки после операции (до введения очередной дозы НМГ); ВСР на этом этапе не исследовалась.

Статистический анализ полученных данных проводился следующим образом: характер распределения данных в выборке определялся при помощи критерия Шапиро-Уилка. Учитывая малые объемы выборок, а также то, что нормальное распределение данных встречалось очень редко, для дальнейшего анализа было решено использовать непараметрические методы. Для множественных сравнений и сравнений с контрольной группой (исходные показатели) использовался анализ Крускала-Уоллиса и критерий Данна. Расчеты производились при помощи пакета статистических программ MEDSTAT [6].

### Результаты исследования и их обсуждение

Влияние операции и анестезии на свертывающую систему крови требует особого внимания анестезиолога. Поскольку оперативное вмешательство вызывает в организме стрессовое состояние, при котором всегда нарушается микроциркуляция и баланс в системе гемостаза, представляет интерес воздействие на эти процессы анестезии как средства защиты от операционной агрессии. Во время анестезии на свертывающую систему крови влияют не столько свойства анестетика, сколько степень угнетения или возбуждения симпатoadренальной активности [17].

Для того чтобы доказать отсутствие существенного влияния на свертывающую систему крови активации симпатической нервной системы, во время исследования проводился количественный мониторинг активности автономной нервной системы при помощи спектрального анализа ВСР. Также измерялся уровень одного из плазменных маркеров стресса – глюкозы. Продукция глюкозы увеличивается за счет гликогенолиза в печени, индуцируемого симпатической адренергической стимуляцией [8].

Не было найдено статистически значимого различия в показателях спектрального анализа ритма сердца (VLF, LF, HF) и уровня глюкозы плазмы крови на всех этапах наблюдения в сравнении с исходным уровнем, определенным за сутки до операции. Результаты представлены в таблицах 1 и 2. Это дало основание полагать, что проводимая анестезия была адекватна хирургической агрессии. Следовательно, полученные в результате исследования изменения показателей коагулограммы во время операции не были обусловлены самой операцией и проводимой анестезией. Об этом также свидетельствует и тот факт, что в контрольной группе 2 не было обнаружено статистически значимых изменений АЧТВ, ПВ и ТВ во время операции в сравнении с исходным уровнем (табл. 3).

**Таблица 1. Концентрация глюкозы (ммоль/л) в плазме крови у больных, оперированных по поводу РЩЖ под комбинированной ингаляционной анестезией севофлюраном с применением различных НМГ для профилактики тромбоэмболических осложнений (медиана, I-III кватили)**

До операции	Начало операции	Конец операции	Сутки после операции	Значимость различий с исходным уровнем, p
<b>Фрагмин</b>				
5,1 (4,8-5,8)	6,5 (6,1-6,6)	6,6 (5,9-6,9)	5,6 (5,3-6)	0,085
<b>Фраксипарин</b>				
6,7 (6,1-7,1)	6,2 (5,9-7,6)	6,8 (5,8-8,2)	5,4 (5,3-6)	0,07
<b>Цибор</b>				
5,6 (5,4-6,7)	6,1 (6-7,8)	6,9 (6-8,4)	5,8 (5,7-6,1)	0,381

**Таблица 2. Показатели спектральной мощности ВСР у больных, оперированных по поводу РЩЖ под комбинированной ингаляционной анестезией севофлюраном с применением различных НМГ для профилактики тромбоэмболических осложнений (медиана, I-III кватили)**

Показатель ВСР	Сутки до операции	Начало операции	Конец операции	Значимость различий с исходным уровнем, p
<b>Фрагмин</b>				
VLF, мс <sup>2</sup>	358 (34-1916)	139 (60-370)	97 (37-148)	0,424
LF, мс <sup>2</sup>	138 (65-753)	83 (22-548)	146 (59-332)	0,846
HF, мс <sup>2</sup>	125 (17-1646)	436 (46-718)	348 (129-429)	0,71
LF/HF	1,53 (0,95-1,68)	0,95 (0,56-1,19)	0,52 (0,25-1,09)	0,132
<b>Фраксипарин</b>				
VLF, мс <sup>2</sup>	507 (43-1413)	186 (52-456)	121 (55-434)	0,927
LF, мс <sup>2</sup>	602 (30-3510)	119 (48-2903)	343 (92-1575)	0,884
HF, мс <sup>2</sup>	3039 (139-5368)	379 (227-6173)	310 (65-5904)	0,414
LF/HF	0,53 (0,45-1,2)	0,39 (0,17-0,67)	0,5 (0,22-1,37)	0,805
<b>Цибор</b>				
VLF, мс <sup>2</sup>	271 (174-671)	124 (61-139)	393 (132-720)	0,065
LF, мс <sup>2</sup>	471 (170-2087)	266 (71-492)	1124 (147-3341)	0,546
HF, мс <sup>2</sup>	476 (156-2881)	389 (213-1693)	1825 (378-4398)	0,369
LF/HF	0,56 (0,43-1,22)	0,65 (0,24-1,91)	0,59 (0,43-1,48)	0,897

**Таблица 3. Показатели коагулограммы у больных контрольной группы 2 (медиана, I-III кватили)**

Показатель, с	До операции	Начало операции	Конец операции	Значимость различий с исходным уровнем, p
ПВ	14,7 (13,3-16,2)	13,25 (12,5-15,3)	13,6 (12,4-14,9)	0,163
ТВ	13,2 (12,4-15)	14,1 (12,5-15,7)	14,5 (13-15,6)	0,318
АЧТВ	35,6 (34,5-36,6)	36,6 (34,9-41,3)	36,3 (35,5-40,5)	0,247

При сравнении исходного состояния системы гемостаза пациентов с РЩЖ и здоровых добровольцев (контрольная группа 1) было выявлено укорочение ТВ и повышение концентрации РФМК (табл. 4). Это дало основание предполагать сдвиг механизмов системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции у больных РЩЖ. Далее было выявлено, что длительность ТВ не меняется статистически значимо у данного контингента больных во время операции без применения НМГ (табл. 3). Таким образом, у больных, оперированных по поводу рака ЩЖ под комбинированной ингаляционной анестезией севофлюраном с миорелаксацией, интубацией трахеи и ИВЛ без применения НМГ для профилактики ВТЭ, сохраняется исходная тенденция к гиперкоагуляции в течение всего оперативного вмешательства.



Данное обстоятельство послужило поводом для включения НМГ в методику анестезиологического пособия у больных РЩЖ. Следует также отметить, что аналогичные результаты о состоянии системы гемостаза больных РЩЖ в предоперационном периоде были получены в последующем, при объединении данных по показателям коагулограммы в трех исследуемых группах пациентов (общее количество – 66 человек).

**Таблица 4. Показатели коагулограммы у больных, оперированных по поводу РЩЖ под комбинированной ингаляционной анестезией севофлюраном без применения НМГ для профилактики ВТЭ (медиана, I-III квартили)**

Показатель	Контрольная группа (здоровые, n = 20)	Больные РЩЖ (n = 20)	Значимость различий, p
ПВ, с	14 (12-15,5)	14,7 (13,35-16,2)	0,121
ТВ, с	15 (14,5-16)	13,2 (12,4-15)	0,02
АЧТВ, с	36 (33-38)	35,6 (34,15-36,65)	0,592
РФМК, мг/дл	2,5 (1,5-3)	5,25 (4-9,5)	0,002
Фибриноген, г/л	2,95 (2,5-3,65)	2,72 (2,4-3,2)	0,409

В дальнейшем представляло интерес обоснование выбора НМГ у данного контингента больных. С этой целью были изучены показатели коагулограммы в трех группах пациентов с применением для профилактики ВТЭ различных НМГ: одного из первых, появившихся на рынке, – фраксипарина, более современного – фрагмина и НМГ второго поколения – цибора.

Нами был выбран предоперационный старт тромبو-профилактики. Мы опирались на тот факт, что процесс тромбообразования у больных, склонных к ВТЭ, начинается во время оперативного вмешательства. Этому способствуют попадание при хирургической травме из тканей в сосудистое русло значительного количества тканевого тромбопластина и активированного фибрин-стабилизирующего фактора, а также применение миорелаксантов при общей анестезии, когда перестает функционировать мышечно-венозная помпа голени, нарушается тонус брюшной стенки и диафрагмы [15].

Как показывает практика, основной проблемой, с которой сталкиваются врачи при профилактическом предоперационном назначении НМГ, – это возможный риск интраоперационной кровоточивости.

При назначении НМГ с целью профилактики тромбоэмболических осложнений в общей хирургии за 2 часа до операции, согласно официальным рекомендациям фирм-производителей, мы наблюдали повышенную кровоточивость у части пациентов после операций по поводу РЩЖ (обильное промокание послеоперационной повязки).

В связи с этим мы применяли и считаем оправданным введение НМГ с учетом динамики анти-Па- и анти-Ха-активности. Известно, что анти-Па-активность НМГ менее длительна, чем анти-Ха-активность. Так, у клексана максимум анти-Па-активности развивается через 4 часа после подкожной инъекции и наблюдается еще в течение 5 часов. Максимум анти-Ха-активности клексана развивается через 5 часов после подкожной инъекции и наблюдается еще в течение 19 часов [16]. Таким образом, оправдан опыт применения клексана за 12-16 часов

до плановой операции. Это позволяет начать операцию на фоне отсутствия анти-Па-активности, то есть с минимальным риском развития кровотечения. Продолжающееся действие на фактор Ха позволит снизить интраоперационное тромбообразование. Сходная фармакокинетика была выявлена при изучении фраксипарина [23]. В медицинской инструкции по применению фрагмина с целью профилактики ТГВ и ТЭЛА у онкологических больных рекомендуется старт терапии вечером накануне операции.

Назначение НМГ второго поколения цибора для профилактики ТГВ и ТЭЛА при общехирургических вмешательствах с умеренным риском возникновения ВТЭ в соответствии с инструкцией фирмы-производителя (2500 МЕ за 2 часа до операции) вызвало негативную оценку хирургов по причине повышенной интраоперационной кровоточивости. По-видимому, не последнюю роль в повышении кровоточивости играет характер оперируемой ткани – щитовидная железа. Учитывая наибольшую анти-Ха-активность цибора в сравнении с другими НМГ, а также наибольший период полувыведения при подкожном введении (5-6 часов) [19], мы считаем целесообразным старт терапии за 12 часов до плановой операции, несмотря на то, что производитель отрицает наличие анти-Па-активности при использовании профилактических доз препарата (2500 и 3500 МЕ).

Обоснованность нашего решения подтверждается данными M. Borrel et al. (2001), которые провели сравнительное исследование профиля фармакокинетики (Anti-FXa activity) бемипарина (3500 МЕ) и эноксапарина (4000 МЕ). Кривая анти-Ха-фактора активности первые 6 часов после введения НМГ была идентичной, а с 6 до 24 часа кривая анти-Ха-фактора активности была несколько лучше у бемипарина. Таким образом, если оправдан опыт применения клексана за 12 часов до плановой операции [26], то по данным профиля фармакокинетики (Anti-FXa activity) бемипарина, его использование тем более оправдано.

Считается, что применение НМГ в профилактических дозах не требует контроля коагулограммы и незначительно влияет на АЧТВ, ПВ и ТВ. Однако, учитывая все многообразие факторов, способных влиять на систему гемостаза во время операции и анестезии, а также индивидуальную чувствительность пациента к НМГ, мы считаем целесообразным измерение коагулограммы у больных с умеренным и высоким риском развития тромбоэмболических осложнений, профилактически получающих НМГ.

При исследовании параметров коагулограммы в предоперационном периоде в группах больных, получавших с целью профилактики ТГВ и ТЭЛА различные НМГ, были получены следующие результаты.

При использовании фрагмина (дальтепарина) было выявлено статистически значимое удлинение ТВ во время оперативного вмешательства по сравнению с исходным уровнем. Аналогичные результаты получены и у пациентов, получавших цибор (бемипарин). Применение фраксипарина (надропарина) вызывало сходную тенденцию, однако статистически значимых результатов получено не было (рис. 1).

Сравнение ТВ во время оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде в группах

## КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

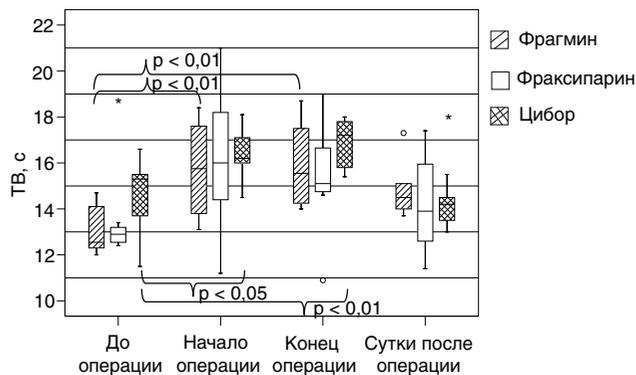


Рис. 1. Изменение ТВ в периоперационном периоде у больных, оперированных по поводу РЩЖ при использовании для профилактики ВТЭ фраксипарина, фрагмина и цибора (медиана, I-III квантили, минимум и максимум значений)

фраксипарина и фрагмина с контрольной группой не выявило статистически значимых отличий. В группе цибора ТВ во время операции было статистически значимо выше, чем в контрольной (табл. 5).

Таким образом, выявленное у данного контингента больных исходное укорочение длительности ТВ в предоперационном периоде в сравнении с контрольной группой (что наряду с повышением концентрации РФМК мы расценили как склонность к гиперкоагуляции) исчезает во время операции и длится, по крайней мере, до начала первых суток после операции при использовании фраксипарина, фрагмина и цибора для профилактики ТГВ и ТЭЛА за 12 часов до хирургического вмешательства по поводу РЩЖ.

При исследовании АЧТВ не было найдено статистически значимого различия на всех этапах наблюдения. Но при сравнении у пациентов всех трех групп на каждом из этапов наблюдения была выявлена разница между длительностью АЧТВ в первые сутки после операции. В группе пациентов, получавших фрагмин, АЧТВ было длиннее, чем у больных, которым назначался цибор (рис. 2).

Результаты исследования ПВ, концентрации РФМК и фибриногена в изучаемых группах больных представлены на рис. 3, 4 и 5. Не было олучено статистически значимых различий ни во время сравнения данных показателей на этапах наблюдения с исходным уровнем внутри каждой группы, ни при сравнении между группами на каждом из этапов.

Таблица 5. Длительность ТВ\* у больных, оперированных по поводу РЩЖ под комбинированной ингаляционной анестезией севофлюраном с применением для профилактики тромбоэмболических осложнений различных НМК (медиана, I-III квантили)

Контрольная группа	До операции	Начало операции	Конец операции	Сутки после операции
15 (14,5-16)	<b>Фрагмин</b>			
	12,5 (12,3-14,1)**	15,7 (13,8-17,6)	15,5 (14,2-17,5)	14,5 (14-15,1)
	<b>Фраксипарин</b>			
	12,9 (12,5-13,4)**	16 (14,2-18,4)	15,1 (14,6-17)	13,9 (12,1-17,2)
	<b>Цибор</b>			
	15,3 (13,7-15,5)	16,2 (16-17,1)**	17,2 (15,8-17,8)**	14,2 (13,5-14,5)

Примечания: \* – измеряется в секундах; \*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой.

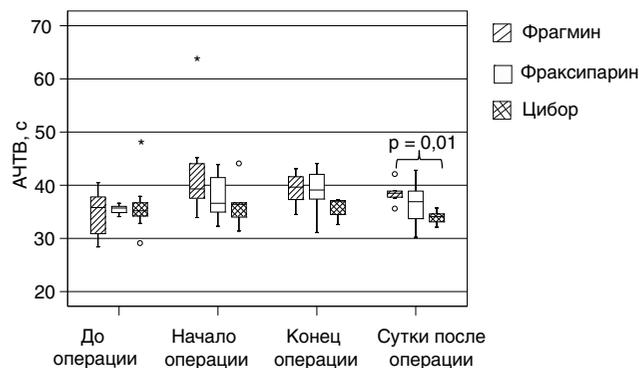


Рис. 2. Изменение АЧТВ в периоперационном периоде у больных, оперированных по поводу РЩЖ с использованием фрагмина, фраксипарина и цибора для профилактики ВТЭ (медиана, I-III квантили, минимум и максимум значений)

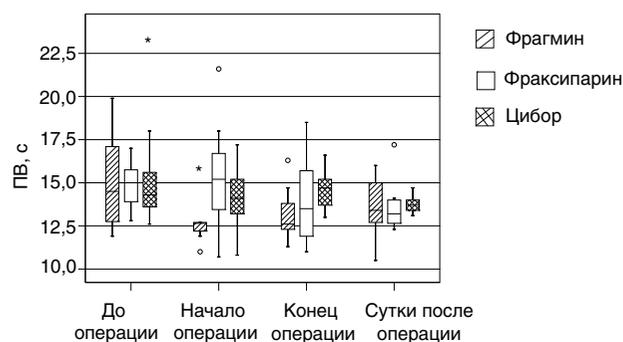


Рис. 3. Изменение ПВ в периоперационном периоде у больных, оперированных по поводу РЩЖ с использованием фрагмина, фраксипарина и цибора для профилактики ВТЭ (медиана, I-III квантили, минимум и максимум значений)

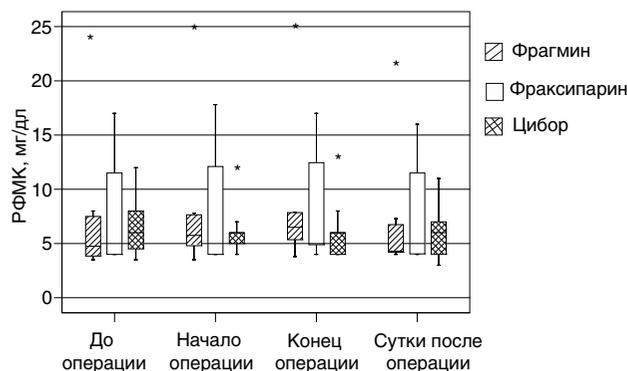


Рис. 4. Изменение концентрации РФМК в периоперационном периоде у больных, оперированных по поводу РЩЖ при использовании для профилактики ВТЭ фрагмина, фраксипарина и цибора (медиана, I-III квантили, минимум и максимум значений)

Необходимо отметить, что полученные величины максимумов и минимумов ПВ, ТВ и АЧТВ не выходили за пределы нормальных значений более чем на 25% (за исключением экстремальных значений в выборках, которые могли быть обусловлены погрешностями преаналитического и аналитического этапов клинической лабораторной диагностики). Это свидетельствует о безопасности применения фрагмина, фраксипарина и цибора за 12 часов до операции для профилактики развития ТГВ и ТЭЛА у больных, подвергающихся операционному вмешательству по поводу РЩЖ с применением комбинированной ингаляционной анестезии севофлюраном.

## КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

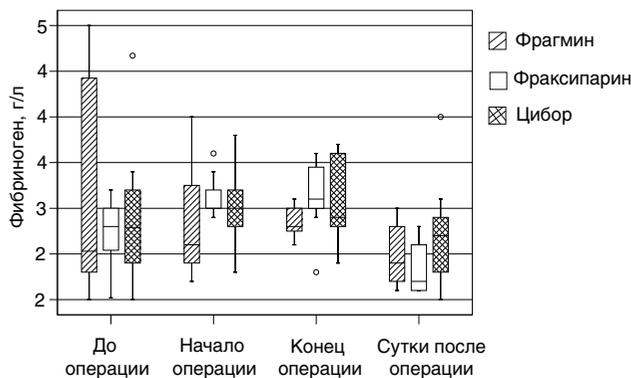


Рис. 5. Изменение концентрации фибриногена в периоперационном периоде у больных, оперированных по поводу РЩЖ при использовании фрагмина, фраксипарина и цибора для профилактики ВТЭ (медиана, I-III квантили, минимум и максимум значений)

Ни у одного пациента с РЩЖ, получавшего НМГ в периоперационном периоде для профилактики ТГВ и ТЭЛА, не были зафиксированы тромбоемболические осложнения в время пребывания в стационаре. Интересным выводом исследования явилось то, что при объединении данных со всех трех групп пациентов была обнаружена корреляционная связь между величинами показателей ВСП и некоторыми показателями коагулограммы во время операции, что еще раз доказывает влияние симпатoadреналовой системы на свертывающую систему крови (рис. 6). Выявлено, что активность симпатического звена автономной нервной системы (величина мощности колебаний кардиоинтервалов в диапазонах VLF, LF, а также соотношение LF/HF) отрицательно коррелирует с АЧТВ, положительно – с концентрацией РФМК. В то же время активность парасимпатического звена (мощность в диапазоне HF) положительно коррелирует с ПВ и ТВ.

## Выводы

1. У больных РЩЖ наблюдается исходная тенденция к гиперкоагуляции, обусловленная подострой тромбинемией (укорочено ТВ и повышена концентрация РФМК по сравнению со здоровыми людьми).

2. Применение для профилактики ВТЭ при операциях по поводу РЩЖ фрагмина, фраксипарина и цибора подкожно за 12 часов до хирургического вмешательства устраняло укорочение ТВ, выявленное в дооперационном периоде. Это доказывает эффективность данного режима введения НМГ.

3. Показатели коагулограммы (ПВ, ТВ, АЧТВ) во время оперативного вмешательства и в начале первых суток после него при использовании фрагмина, фраксипарина и цибора подкожно за 12 часов до операции для профилактики ВТЭ у больных, оперированных по поводу РЩЖ, не выходили за пределы 25% от нормального уровня, что доказывает безопасность данного режима введения НМГ.

4. Комбинированная ингаляционная анестезия севофлюраном с миорелаксацией, интубацией трахеи и ИВЛ предупреждает напряжение симпатoadреналовой системы пациентов во время операций по поводу РЩЖ (по данным спектрального анализа ВРС и уровня гликемии).

5. Обнаружена корреляционная связь между показателями спектрального анализа ВРС и некоторыми показателями коагулограммы во время операций по поводу РЩЖ, что подтверждает влияние вегетативной нервной системы на свертываемость крови.

6. НМГ второго поколения бемипарин (цибор) обладает лучшими фармакокинетическими параметрами по сравнению с другими НМГ, что может подтвердиться при исследовании анти-Ха-активности или клинически.

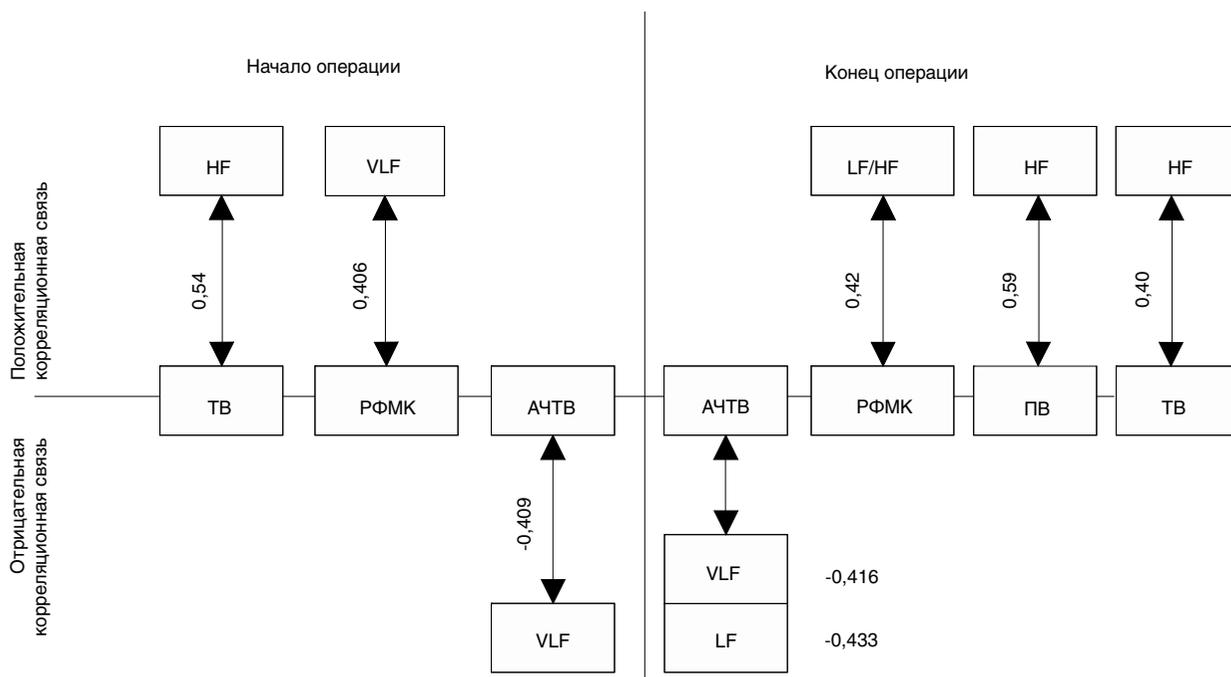


Рис. 6. Корреляционные связи между спектральной мощностью ВСП в стандартных диапазонах частот и лабораторными показателями системы гемостаза

## Литература

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин З.С. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. — М.: Наука, 1984.
2. Балуда В.П., Балуда М.В., Гольдберг А.П. и др. Претромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика. — Москва-Амстердам, 1999.
3. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. — Москва-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2005.
4. Кириачков Ю.А., Хмелевский Я.М., Воронцова Е.В. Компьютерный анализ вариабельности сердечного ритма: методики, интерпретация, клиническое применение // Анестезиология и реаниматология. — 2000. — № 2. — С. 56-61.
5. Кубарко А.И., Yamashita S. Шитовидная железа. Фундаментальные аспекты. — Минск-Нагасаки, 1998.
6. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. — Донецк: Издатель Е.К. Папакица, 2006.
7. Манихас Г.М., Квачевская Ю.О., Зельдович Д.Р. Опыт применения эноксапарина в онкогинекологической практике // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 1999. — № 4. — С. 47-52.
8. Осипова Н.А., Петрова В.В., Береснев В.А., Митрофанов С.В. Современные средства и методы анестезии и анальгезии в большой хирургии. Регионарная анестезия и лечение боли: Тематический сборник. — Москва-Тверь, 2004. — С. 8-17.
9. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. — М., 1999.
10. Пачес А.И., Пропп Р.М. Рак щитовидной железы. — М., 1984.
11. Руксин В.В. Гепарины в клинической практике. — СПб.: СПбМАПО, 2000.
12. Chadarevian R., Bruckert E., Leenhardt L. et al. // J Clin Endocrin Metab. — 2001. — Vol. 86, № 2. — P. 2732-2737.
13. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И., Гельфанд Б.Р. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений / Под ред. В.С. Савельева / Флебология: руководство для врачей. — М.: Медицина, 2001. — С. 390-408.
14. Саенко В.Ф., Сухарев И.И., Гомоляко И.В., Влайков Г.Г. Профилактика тромбозов и тромбоэмболических осложнений в хирургии. — К., 1997.
15. Тарабрин О.А. Диагностика и коррекция состояния тромбозоопасности у больных с аденомой простаты на этапах хирургического лечения. — Одесса: ОЦНТЭИ, 1998.
16. Черный В.И., Колесников А.Н., Городник Г.А. Оценка риска возникновения тромбозов и тромбоэмболических осложнений и эффективность различных методов профилактики у пациентов в критическом состоянии // Практична ангіологія. — 2008. — № 7-8. — С. 28-34.
17. Черный В.И., Колесников А.Н., Кабанько Т.П. Современные направления в интенсивной терапии и профилактике нарушений гемостаза в медицине критических состояний (практическое руководство для врачей). — Донецк: Новый мир, 2006.
18. Черный В.И., Новикова Р.И., Штутин С.А., Смирнова Н.Н. Избранные вопросы анестезиологии / Анестезиология: В 5-ти томах. — К.: Здоров'я, 2004.
19. Borrell M. et al. // Thromb Haemost. — 2001. — Vol. 86.
20. Burggraaf J., Lalezari S., Emeis J.J. et al. // Thyroid. — 2001. — Vol. 11, № 2. — P. 153-160.
21. Chadarevian R., Bruckert E., Leenhardt L. et al. // Clin Endocrin Metab. — 2001. — Vol. 86, № 2. — P. 2732-2737.
22. Erem Clinical Endocrinology. — 2006. — Vol. 64. — С. 323-329.
23. Fareed J., Walenga J.M., Williamson K. et al. Studies on the antithrombotic effects and pharmacokinetics of heparin fractions and fragments // Semin Thromb Hemost. — 1985. — Vol. 11. — P. 56-74.
24. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // EuroHeart J. — 1996. — Vol. 17. — P. 354-381.
25. Horne M.K., Singh K.K., Rosenfeld K.G. et al. // J Clin Endocrin. — 2004. — Vol. 91, № 9. — P. 4469-4473.
26. Morishita E., Hashimoto T., Asakura H. et al. // Thromb Hemost. — 1998. — Vol. 79, № 5. — P. 919-923.
27. Negrev N.N., Radev R.Z., Velikova M.S. Intern // J Immunopathol Pharmacol. — 2008, Vol. 21, № 1. — P. 221-226.
28. Samama C.M., Samama M.M. Prevention of venous thromboembolism. Congress ESA. Amsterdam. — 1999. — P. 39-43.
29. Squizzato A., Gerdes V.E.A., Ageno W. et al. // Intern Emerg Med. — 2007. — Vol. 2. — P. 76-83.
30. The Seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy // Chest. — 2004. — Vol. 126. — P. 179-187.

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

## Риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с различным уровнем поражения периферических артерий

Французские ученые представили результаты большого исследования по определению прогноза для пациентов с атеросклерозом периферических артерий.

Ранее в нескольких небольших исследованиях было доказано, что пациенты с полной или частичной облитерацией периферических артерий могут иметь различный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от локализации бляшки.

Исследование проводилось с использованием вазографии у 400 пациентов на протяжении периода с 2000 по 2005 г. Большинство пациентов – мужчины. Средний возраст участников составил 68 лет. Больные с проксимальным расположением атеросклеротической бляшки чаще были курильщиками, тогда как у пациентов с дистальным поражением периферических артерий отмечались сахарный диабет, артериальная гипертензия, почечная недостаточность.

При анализе результатов исследования оказалось, что сердечно-сосудистые события и смерть развивались почти в 3 раза реже у пациентов с дистальным поражением периферических артерий в сравнении с группой пациентов с проксимальным поражением. Однако при лечении атеросклероза прогноз в плане прогрессирования заболевания хуже у пациентов с дистальным поражением артерий, так как при проксимальной облитерации возможно проведение более эффективного лечения, а именно хирургической реваскуляризации с использованием шунтов. Однако ученые указывают на необходимость дальнейшего изучения этой проблемы, поскольку не были изучены такие важные составляющие, как гендерные и возрастные особенности течения атеросклероза периферических артерий.

[www.theheart.org](http://www.theheart.org)

Л.М. Ена, В.О. Артеменко, П.П. Чаяло, В.Н. Грушовская,  
Институт геронтологии АМН Украины, г. Киев

# Артериальная жесткость и сосудистое старение

*Человек столь же стар, как его артерии.*  
Томас Сиденхэм

**П**роблема жесткости магистральных артерий всегда занимала значимое место в гериатрической кардиологии. Эксплозивный интерес к биомеханическим свойствам артериальной стенки в последние годы можно объяснить рядом обстоятельств. Прежде всего, методическими возможностями – классическая методика определения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) не только переживает свой очередной ренессанс, но и усовершенствовалась, модифицировалась и дополнилась другими, принципиально отличными методами исследования упруго-вязких свойств артерий. Особый смысл приобрели факты о значении артериальной жесткости и, в частности, ее суррогатных маркеров, таких как изолированная систолическая гипертензия (ИСГ) и пульсовое артериальное давление (ПАД), которые выступают в качестве риск-факторов кардиоваскулярных событий и смертности. Параметры, непосредственно характеризующие артериальную жесткость, имеют самостоятельное значение для прогнозирования кардиоваскулярных событий: так, аортальная жесткость и толщина комплекса интимы-медиа (ТКИМ) выступают как независимые маркеры субклинических изменений артерий у молодых индивидуумов [67]. В проспективном популяционном исследовании с участием 1 829 датчан в возрасте 40–70 лет установлено значение индекса амбулаторной артериальной жесткости для развития инсульта [34]. Известно, что оценка по Фремингемской шкале недостаточно полно описывает сердечно-сосудистый риск. Ухудшение высокоэластических свойств сосудов может выступать в роли того упущенного фактора, который способен обеспечить более точное прогнозирование. Так, измерение жесткости сонной артерии в дополнение ТКИМ повышала точность прогноза в отношении развития инсульта [35]. Все большая интеграция кардиологии с другими областями (например, диабетологией, нефрологией, неврологией, пульмонологией и другими аспектами, связанными с коморбидностью) из проблемы гериатрической трансформировалась в общемедицинскую, где существенное место заняли проблемы возрастной и патологической трансформации магистральных сосудов.

Изменение с возрастом эластических свойств крупных артериальных стволов – давно и хорошо известный факт. Еще в 19 веке, задолго до внедрения в широкую

медицинскую практику манжеточного сфигмоманометра, артериосклероз – жесткость артерий – распознавался клиницистами и учитывался страховыми компаниями как индикатор сосудистого старения, сопряженный с повышенной вероятностью сердечно-сосудистой смертности. Фокус на систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) и обструктивные атеросклеротические поражения сосудов как на возрастной феномен, что имело место в 20 веке, означал уход от первооснов сосудистого старения [69]. О значении именно этого феномена в качестве маркера сосудистого старения свидетельствуют многочисленные исследования, посвященные проблеме биологического возраста. Поскольку изменение (обычно снижение) функциональной активности органов и систем с возрастом носит достаточно закономерный характер, представляется возможным оценить степень старения по совокупности функциональных параметров. Биомеханические свойства сосудов, в частности такой показатель упруго-вязкого состояния артерий, как СРПВ, рассматриваются в качестве одного из критериев биологического возраста, поскольку, демонстрируя тесную зависимость с хронологическим возрастом в совокупности с другими критериями, описывают замедленный либо ускоренный тип старения индивидуума [1, 14]. Что же касается сосудистого старения, именно прогрессивное нарастание жесткости центральных артерий является его центральным маркером [39, 53].

## Артериальная система и упруго-вязкие свойства артерий

Артериальная система представлена разветвляющейся сетью сосудов – преимущественно эластичных либо мышечных. Их структурная организация достаточно гетерогенна, поскольку строго подчинена функциональным обязанностям – буферным, кондуктивным и резистивным. При однотипности построения артериальной стенки (три концентрических слоя с наружной оболочкой адвентицией, средней, преимущественно мышечной, и внутренней – интимой с монослоем эндотелиальных клеток) морфологическая организация артерий разного калибра существенно отличается. Магистральные артерии (прежде всего аорта, а также сонные артерии) представляют собой демпфирующую камеру, преобразовывающую пульсирующий поток крови, продуцируемый в результате

ритмической деятельности сердца, в непрерывный ламинарный на уровне капилляров. В связи с этим их стенка чрезвычайно богата эластином и коллагеном. При этом волокна эластина определяют механические характеристики сосудов в условиях низких давлений, а фибриллы коллагена, чья жесткость в 10-100 раз превышает таковую у эластиновых, — при высоких давлениях [8].

Буферная деятельность магистральных крупных артерий является непременным условием адекватного функционирования сердечно-сосудистой системы и гемодинамического обеспечения органов, тканей и не только. Артериальная пульсовая волна, формирующаяся в условиях циклической деятельности сердца, есть результирующей сложного взаимодействия ударного объема левого желудочка, собственно физиологических свойств артериального дерева и вязкости крови. В последнее десятилетие сложились четкие представления о ее формировании как результата наложения двух волн — прямой и отраженной. Прямая волна движется от сердца к периферии, а отраженная — в обратном направлении, от периферии к сердцу.

Значение отраженной волны трудно переоценить.

1. В условиях сохраненной эластичности сосудов отраженная волна в диастолу возвращается в аорту, сглаживает пульсативные колебания артериального давления (АД) и поддерживает адекватный уровень ДАД.

2. Слаженность в деятельности сердца и эластических сосудов чрезвычайно важна для работы сердечного насоса. Основное физиологическое свойство аорты как активного амортизатора кинетической деятельности сердца в условиях сохраненной податливости и растяжимости минимизирует работу сердца и, напротив, повышенная жесткость аорты, увеличивая постнагрузку и, следовательно, метаболические затраты, выступает существенным фактором развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

3. В фазу диастолы эластическая отдача центральных артерий детерминирует уровень коронарного кровообращения — утрата эластических свойств крупных артерий нарушает перфузию миокарда. Таким образом, сохраненная эластичность аорты, с одной стороны, уменьшает работу сердца, с другой, — при этом обеспечивает достаточный уровень коронарного кровотока в диастолу. Противоположная картина — увеличение работы сердца и при этом ухудшение его кровоснабжения (облигатное последствие повышения жесткости артерий) — рассматривается как значимый механизм ишемии миокарда и сердечной недостаточности [69].

4. Процесс отражения волны важен и для оптимизации периферического кровообращения. Обратная волна возвращает часть пульсативной энергии в аорту, где она аккумулируется. Таким путем лимитируется передача пульсативной энергии на периферию и уменьшается ее повреждающее влияние на систему микроциркуляции. С утратой эластических свойств и удлинением пути трансформации пульсирующего потока в ламинарный поток нарушается функционирование системы микроциркуляции с далеко идущими последствиями в виде патологической морфофункциональной перестройки органов и тканей [73].

Снижение барорецепторной чувствительности и барорецепторного контроля деятельности сердечно-сосудистой системы — отражение регуляторных нарушений, сопряженных с повышенной жесткостью сосудов эластического типа.

### Исследование биомеханических свойств артерий

Для описания биомеханических свойств артерий используют ряд терминов: общий — это упруго-вязкое либо высокоэластическое состояние артерий; термины, характеризующие эластичность (податливость, растяжимость, англоязычный термин «артериальный комплаенс») и жесткость с крайним ее выражением ригидностью. Податливость сосудистой стенки определяется как изменение объема артерии (альтернатива — площадь сечения, диаметр), соотнесенное с данными изменениями давления. Для сравнения эластичных артерий различного калибра рассчитывают растяжимость — отношение податливости к начальному объему сосуда [3].

Существуют специальные инвазивные (прямые внутриартериальные) и неинвазивные методы измерения биомеханических характеристик артерий. Доказана хорошая корреляция между инвазивными и неинвазивными методами исследования, что дает возможность широкого использования последних для научных и практических целей. С методологической точки зрения существенно, что используемые методы могут описывать системные (обычно являются производными от ПАД), региональные (как например, СРПВ на определенных участках) либо преимущественно локальные (ультразвуковая оценка движений сосудистой стенки в различные фазы сердечной деятельности) изменения упруго-вязких свойств сосудов.

Как уже упоминалось, ИСГ и повышенное ПАД являются суррогатными критериями увеличения жесткости крупных артерий на системном уровне. Поскольку уровень ПАД количественно в наибольшей мере зависит от ударного объема (УО) и артериальной жесткости, для описания последней может использоваться отношение ПАД/УО. Этот же параметр, отнесенный к длительности диастолического периода (общее эластическое сопротивление артериальной системы [Ео]), достаточно широко использовался и обсуждался в специальной литературе, посвященной гемодинамическим сдвигам при старении и артериальной гипертензии [5, 6].

Наиболее часто и давно используемый неинвазивный метод оценки региональной жесткости сосудов — измерение СРПВ. Принцип метода заключается в регистрации двух пульсовых волн на различных участках с известным расстоянием (Д), измерении времени транзита (Т) от начала подъема первой волны на ближайшем участке до начала второй волны в дистальном конце артериальных сосудов, расчете СРПВ как Д/Т. Этот показатель интегрирует в себе геометрию и эластические свойства сосуда, описываемые формулой Моенса-Кортевега, из которой следует, что СРПВ возрастает с увеличением жесткости и толщины сосудистой стенки [39]. В связи с этим СРПВ в молодом и зрелом

возрасте существенно выше в сосудах мышечного типа: так, СРПВ по аорте (Сэ) составляет 4-6 м/с, в то время как в периферических артериях мышечного типа (См) – 8-12 м/с. Величина СРПВ зависит не только от упруго-вязких свойств сосудистой стенки, но и вязкости крови, чувствительна к частоте пульса, высоте АД.

СРПВ – достаточно легкий и воспроизводимый метод, который может использоваться в клинической практике. Другой показатель, которым наиболее часто оперируют для оценки артериальной эластичности и жесткости, – это индекс увеличения (ИУ). ИУ вычисляется по уравнению  $\Delta p / pp$ , где  $\Delta p$  – различие между поздним и срединным систолическими пиками, а  $pp$  – амплитуда волны пульсового давления, и измеряется с помощью метода отраженной аппланационной тонометрии. ИУ, описывающий возвратную волну, зависит от скорости распространения пульсовой волны и АД, а также обратно пропорционален частоте сердечных сокращений и росту. Этот параметр в полной мере отражает преднагрузку на сердце. Эти и другие используемые методы (сонографическое исследование, магнитно-резонансный, цифровой анализ контура пульса и др.), а также имеющая на сегодняшний день аппаратура подробно освещены в обзорной статье [4]. Для интерпретации результатов важно не забывать, что часть регистрируемых параметров может быть зависима, другая – независима от гемодинамических параметров (например, ИУ, в отличие от СРПВ, не зависит от уровня АД). Следует еще раз сделать акцент на том, что региональная гетерогенность поражений сосудов, участие мышечного компонента (повышение периферического сосудистого сопротивления) в формировании динамичной компоненты артериальной жесткости определяет невозможность того или иного метода в полной мере охарактеризовать биомеханические свойства артерий. Именно с этим обстоятельством в значительной мере связаны не всегда однотипные и равнозначные изменения в параметрах, характеризующих упруго-вязкое состояние артерий, а также их прогностическое значение при различных видах патологии, в различные возрастные периоды.

Возвращаясь к предикторной роли параметров артериальной жесткости, следует сделать акцент на том, что СРПВ отражает три потенциальных фактора риска – увеличенные показатели САД, ПАД и собственно ухудшение свойств сосудистой стенки. СРПВ по аорте выступает предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смертности у пациентов группы высокого риска с артериальной гипертензией и терминальной стадией почечной недостаточности. Увеличение Сэ на 1 м/с сопряжено с увеличением на 39% риска развития сердечно-сосудистых событий [72]. У больных с сахарным диабетом и конечной стадией почечной недостаточности регистрируется увеличение Сэ по сравнению с возрастным контролем. Повышенная Сэ является предиктором смертности в популяции людей пожилого возраста [58, 59]. В то же время упруго-вязкие характеристики периферических артерий мышечного типа, в отличие от центральных, эластических артерий, не коррелируют с тяжестью заболевания и не несут прогностического значения [54].

## Структурные и функциональные изменения артерии при старении

### Возрастные изменения структур сосудистой стенки

Возрастные изменения архитектоники крупных эластических артерий выражаются в фиброзно-склеротическом утолщении интимального и медиального слоев, увеличении экстрацеллюлярного матрикса, гладкомышечных клеток, разнонаправленных изменениях в количестве коллагена и эластина в сторону преобладания первого. Эти два компонента соединительнотканной матрицы сосудов качественно изменяются – растет количество ковалентных сшивок эластина и, в большей мере, волокон коллагена, что связано с повреждающим влиянием конечных продуктов гликолизирования. Наиболее ранние и выраженные изменения эластические волокна претерпевают в связи с воздействием механических и энзиматических (матриксные металлопротеазы) факторов: наряду с деформацией эластиновых фибрилл, их фрагментацией идет процесс кальцификации, фибриллы становятся все более жесткими. При этом эластическая мембрана истончается, фрагментируется, развиваются эктазии. Как результат механическая нагрузка постепенно смещается на коллаген, что сопряжено с ростом жесткости сосудистой стенки [32].

При старении происходит утолщение стенок аорты за счет интимального слоя даже в отсутствии выраженных атеросклеротических изменений по данным посмертных исследований [85]. В возрастном диапазоне 20-90 лет ТКММ утраивается, при этом уменьшается относительный просвет артерий. Степень утолщения комплекса интимы-медиа (КИМ) нарастает при наличии известных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, манифестирующих сердечно-сосудистых и некоторых других видах патологий. Избыточное утолщение КИМ в старшем возрасте является предиктором латентной патологии коронарных артерий.

Увеличение жесткости аорты с возрастом сопровождается ее расширением, удлинением, извитостью, однако эти изменения не компенсируют повышение эластического сопротивления артериальной системы, вызванного как уменьшением относительного просвета, так и изменением биомеханических свойств артериальной стенки. Наряду с гемодинамическими факторами, в формировании повышенной жесткости артерий с возрастом у лиц без видимой сердечно-сосудистой патологии (т. н. физиологическом старении) участвуют системное воспаление, оксидативный стресс, повышение уровня гомоцистеина и др. [37, 40].

Возрастные изменения эндотелия влияют как на структурные, так и функциональные параметры сосудов эластического типа. Несомненно важным представляется модификация секреторной функции эндотелия – с возрастом изменяется продукция вазоактивных веществ. Так, в частности, снижается образование оксида азота (мощного вазодилататора и антикоагулянта) и, напротив, увеличивается образование эндотелина, обладающего противоположными свойствами. Такой дисбаланс сопряжен с повышением прокоагулянтных свойств сосудистой стенки и увеличенным ростом гладкомышечных элементов. При таких широко распространенных в старости видах патологии, как артериальная гипертензия и диабет, этот дисбаланс нарастает [55].

### Возрастные функциональные изменения

Кардинальной характеристикой функциональных изменений магистральных сосудов при старении является уменьшение их эластичности и податливости, а также нарастание ригидности. Старение артериального дерева гетерогенно, изменения механических свойств кровеносных сосудов в значительной мере определяются сосудистым бассейном, наиболее выраженные различия демонстрируют артерии эластического типа, прежде всего, аорта. В то же время сосуды мышечного типа меняются относительно мало. Это определяет изменение вклада артерий эластического и мышечного типа в формирование АД: если у лиц молодого возраста центральным фактором выступает повышенное периферическое сосудистое сопротивление, то у лиц старшего возраста — это увеличивающаяся жесткость крупных артерий. В молодом возрасте функциональная организация артериального дерева выражается в повышении жесткости артерий от минимальной в крупных сосудах эластического типа до максимальной в артериях мышечного типа. Такая организация повышающегося градиента жесткости является необходимым условием деятельности сердца и сосудистой системы как единого целого — это т. н. желудочково-сосудистое согласование (ventriculoarterial coupling). С возрастом при значительном увеличении жесткости эластических артерий мышечные изменяются в меньшей мере: так, у долгожителей  $S_e$  в 2,15, а модель упругости по аорте в 4,75 раза превышают аналогичные показатели у лиц молодого возраста, в то время как в артериях мышечного типа — лишь в 1,27 и 1,6 раз соответственно [6]. Разновеликая скорость утраты эластичности артерий с возрастом приводит к перекресту СРПВ: в возрасте 55-60 лет изначально меньшая  $S_e$  сравнивается с  $S_m$ , а в последующем, в позднем онтогенезе, — превышает ее. При этом прогрессивно растет соотношение  $S_e/S_m$ . [2]. Как результат, инвертируется физиологический градиент артериальной жесткости: первоначально ориентированный градиент повышения артериальной жесткости в направлении от центра к периферии на поздних этапах онтогенеза смещается — от периферии к центру [62].

С утратой протективной роли повышающего градиента жесткости связывают развитие целого спектра не только возрастзависимых видов сердечно-сосудистой патологии, но и таких свойственных старению феноменов, как поражение белого вещества мозга [47], почечная дисфункция [74]. Данные, полученные в субпопуляции из 667 лиц в рамках Фремингемского подисследования у практически здоровых пациентов (исключалась артериальная гипертензия, диабет, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца [ИБС], сердечная недостаточность, инсульт, транзиторные ишемические атаки, перемежающаяся хромота, избыточная масса тела, курение), показали, что возраст выступал главной независимой детерминантой увеличения СРПВ на участке сонная-бедренная артерии [39].

Хорошо известен феномен диспропорционального изменения переменных АД с возрастом — повышение САД и ПАД существеннее по сравнению с ДАД. В основе этого лежит повышенная ригидность артерий эластического типа. Механизм диспропорционального повышения

САД и ПАД при старении артерий двоякий. Один аспект связан с гемодинамическим ударом — выбросом сердцем порции крови в ригидную аорту, второй — с ускоренным, а отсюда и более ранним возвращением отраженной волны в систолу, а не в диастолу. Как уже упоминалось, кардиальные последствия этого — увеличение нагрузки на сердце в систолу и уменьшение коронарного кровотока в диастолу.

### Генетические факторы и сосудистое старение

В формировании артериальной жесткости обсуждается участие, по меньшей мере, двух групп генов: кодирующих передачу клеточных сигналов (например, молекулы сосудистой адгезии) и связанных с регулированием структуры сосудов, в частности цитоскелета клеток и экстрацеллюлярного матрикса. Генотип MMP-3 может быть важным детерминантом артериальной жесткости, для гетерозигот характерно наличие оптимального баланса накопления и разрушения матрикса [60]. Т-аллель была связана с большими уровнями MMP-9mRNA-белка, и носители Т-аллели характеризуются большей жесткостью крупных артерий из-за чрезмерной деградациии артериального эластического матрикса [61]. Генотип MMP-3, детерминируемый полиморфизмом 5A/6A и гомозиготой 5A/5A, связан с увеличенной жесткостью и повышенным САД [42]. Генотип рецептора  $AT_1$  может также влиять на старение артерий у гипертензивных лиц [43]. Обсуждается роль протекторных генетических факторов, которые отсрочивают начало манифестации сосудистой патологии. Это относится даже к лицам группы высокого риска (курящих, с высокой холестеринемией), прежде всего, речь идет о генах, сопряженных с долголетием [75] и детерминирующих этнические характеристики [18]. Популяционные исследования SUVIMAX Vascular study с участием 1 117 лиц показали сопряженность замедленного темпа изменений сосудистой жесткости с семейным долголетием [92]. Установлена корреляция между длиной теломеров как маркеров биологического возраста и артериальной жесткостью.

### Половые различия

Наряду с антропометрическими данными (масса тела, рост, распределение жира) и такими параметрами сердечно-сосудистой системы, как размеры сердца, частота сердечных сокращений, ударный объем крови, уровень АД и др., имеются четкие половые различия и в функциональных характеристиках артерий. Отмечено, что у лиц старше 80 лет высокая жесткость артерий и пульсативный характер кровотока в большей мере выражены у женщин. Факторы, определяющие повышенную жесткость именно у женщин, могут быть независимы и зависимы от менопаузы. К числу первых относятся меньшие размеры тела и артерий [76]. В онтогенезе изменение жесткости артерий носит фазный характер. В препубертатном периоде у девушек наблюдается большая жесткость артерий и более высокое ПАД по сравнению с юношами. В то же время в репродуктивном периоде артерии у женщин более растяжимы, чем у мужчин, что ассоциирует с более низким риском сердечно-сосудистых событий [7, 13]. Обсуждалась возможная роль

половых различий в распределении жира, в формировании артериальной жесткости, реализуемой в том числе и через изменения метаболизма глюкозы. Однако исследования показали, что если абдоминальное ожирение и ассоциирует с большей жесткостью периферических артерий, то это не касается центральных артерий [77]. Известно, что гипоандрогенемия у мужчин и гиперандрогенемия у женщин связаны с повышенным риском развития коронарных событий, однако данные в отношении артериальной жесткости отсутствуют [23, 24].

### Упруго-вязкое состояние артерий при возрастзависимых видах патологии

#### Атеросклероз

Роттердамское популяционное исследование зарегистрировало повышенную жесткость центральных артерий при атеросклерозе различной локализации [84]. Вместе с тем, поскольку атеросклероз характеризуется очаговостью поражения артерий, увеличение СРПВ как маркер артериальной жесткости может существенно различаться в зависимости от исследуемого сегмента, создавая сложности в интерпретации результатов измерения. Атеросклероз, приводя к утолщению, кальцификации и образованию бляшек в сосудистой стенке, существенно изменяет биомеханические свойства артерий [31]. Повышение жесткости как системное явление при этой патологии связывают с распространенной кальцификацией сосудов. В патогенезе атеросклероза одно из центральных мест занимает воспалительный процесс, связанный с эндотелиальной дисфункцией и накоплением окисленных липидов. Увеличение жесткости артерий (увеличение СРПВ по аорте и плечевой артерии, повышение ПАД) коррелирует с выраженностью воспаления, оцениваемого с помощью измерения С-реактивного белка, что свидетельствует о роли воспаления как важного фактора формирования артериальной жесткости. В связи с этим широко обсуждается потенциальная роль противовоспалительных препаратов в замедлении преждевременного старения сосудов [51]. В свою очередь, и нарушение липидного обмена сопряжено с уменьшением эластических свойств артерий. Так, СРПВ увеличена при семейных гиперхолестеринемиях [46]. Регистрируемое при гиперхолестеринемии повышение центрального ПАД и жесткости сосудов уменьшается при лечении статинами [89].

Следует отметить, что увеличенная жесткость и атеросклероз могут сосуществовать или быть двумя независимыми маркерами субклинического сосудистого повреждения у пациентов молодого возраста [67]. Аортальная жесткость увеличена при ИБС, ГЛЖ [12, 15]. Нарастание артериальной жесткости при ИБС ассоциируют с нарушением почечных функций, оцениваемой по скорости клубочковой фильтрации. Повышенная жесткость артерий нижних конечностей и аорты обнаруживалась при клинически значимом стенозе коронарных артерий у пациентов, подвергнутых катетеризации сердца [37, 80]. Прогрессирование атеросклеротических изменений в коронарных сосудах сопряжено с нарастанием их жесткости: создается порочный круг, поскольку артериальная ригидность, в том числе через гемодинамические нарушения, структурное ремоделирование, способствует прогрессированию атеросклероза [19].

#### Артериальная гипертензия

Еще в 60-70-х гг. в многочисленных изменениях было показано увеличение СРПВ (соотносящееся с повышением периферического сопротивления) по артериям не только мышечного типа, но и эластического. Последнее ставили в зависимость от атеросклероза и атеросклероза. Уже в первых проспективных лонгитудинальных исследованиях было показано, что у больных с эссенциальной гипертензией увеличение артериальной жесткости крупных артерий является независимым фактором риска развития сосудистых событий: увеличение СРПВ на участке сонная-бедренная артерии на 3,5 м/с было сопряжено с увеличением относительного риска развития первичных коронарных событий на 34% [11]. Laurent et al. показали, что увеличение аортальной СРПВ на 5 м/с ассоциирует с увеличением на 34% смертности от всех причин и на 51% – сердечно-сосудистой смертности [44]. В возрастном диапазоне 70 лет и более риск развития сердечно-сосудистых событий увеличивается на 19% с каждым увеличением СРПВ по аорте на 1 м/с [59]. Повышение индекса амбулаторной артериальной жесткости (при суточном мониторинге АД) является непрямым маркером поражения почек при первичной гипертензии [71]. В большой когорте гипертензивных лиц пожилого возраста уровень общего холестерина плазмы крови не коррелировал со степенью жесткости артерий [22]. Следует особо отметить, что рекомендации Европейского общества гипертензии за 2007 г. предполагают целесообразность измерения артериальной жесткости у больных с артериальной гипертензией, исходя из предположения о том, что увеличение Сэ более 12 м/с указывает на субклиническое поражение органов-мишеней.

#### Сахарный диабет и метаболический синдром

Хорошо известно значение сахарного диабета в увеличении заболеваний сердечно-сосудистой системы, прежде всего, артериальной гипертензии и атеросклероза, а также связанных с ними осложнений и смертности. Наряду с ожирением, дислипидемией, гипертензией, диабет ассоциирует с поражением почек и развитием почечной недостаточности. Уменьшение растяжимости аорты у нормотензивных больных сахарным диабетом 2-го типа обнаруживается уже на ранних этапах заболевания [49]. В проспективном популяционном исследовании было показано, что у лиц с метаболическим синдромом исходно повышенная жесткость артерий нарастает ускоренными темпами при условии стабилизации либо прогрессирования процесса, в то время как контроль метаболических нарушений сопровождался замедлением прогрессирования артериальных повреждений [81]. В генезе структурных изменений в стенке сосудов при диабете 2-го типа важное место отводится т. н. конечным продуктам гликолизирования [16, 68]. Гипергликемия, дислипидемия, гипертония и гиперинсулинемия – все эти состояния способствуют развитию эндотелиальной дисфункции и способствуют повышению артериальной жесткости при метаболическом синдроме.

### Модификация упруго-вязкого состояния артерий

Общеизвестно, что контроль факторов риска, таких как диабет, гипертония, тучность, дислипидемия и курение, выражено уменьшает риск развития сердечно-сосудистых событий. Фармакологические и нефармакологические меры действенны и в отношении артериальной жесткости.

#### Физическая активность

Сидячий образ жизни сопряжен с повышенной ригидностью артерий, обратная картина наблюдается у атлетов, лиц, занимающихся аэробными тренировками. Свое протекторное значение физическая активность сохраняет и в позднем онтогенезе: аэробные физические нагрузки у лиц пожилого возраста улучшают такие показатели, как ПАД, СРПВ, ИУ, барорецепторную и эндотелиальную функции [48]. Противоположное действие оказывают статические нагрузки (например, у тяжелоатлетов) – они ассоциируют с повышенной жесткостью артерий [63]. Снижение веса у здоровых тучных мужчин за счет повышения физической активности вело к значительному снижению уровня среднелинейного АД, что ассоциировалось с улучшением упруго-вязких свойств артерий. В то же время аэробные тренировки существенно не изменяли эластические свойства артерий у больных ИСГ в старших возрастных группах [28].

#### Диета

Потребление ненасыщенных жирных кислот ассоциирует с улучшением эластических свойств артерий (это относится к жирам как растительного, так и животного происхождения). Так, положительная динамика в показателях упруго-вязкого состояния артерий была отмечена у тучных пациентов, получавших с диетой растительные n-3 жирные кислоты с льняным маслом [65]. Рыбий жир, как известно, увеличивает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), уменьшает уровень триглицеридов и постпрандиальную гиперлипидемию. При этом улучшаются не только функции эндотелия, но и механические свойства артерий как у больных диабетом 2-го типа, так и у лиц без диабета [21, 56, 66].

Данные эпидемиологических исследований, в частности Шанхайское исследование женского здоровья, дали основания обсуждать снижение сердечно-сосудистого риска при потреблении богатой изофлавоноидами пищи. Диета, содержащая соевые изофлавоноиды (фитоэстрогены), уменьшала прогрессирование атеросклероза и артериальную жесткость у женщин старших возрастных групп [83, 91]. Бобы сои и красный клевер – источники, богатые фитоэстрогенами (например, диадзеин, формонодин, генистин), которые являются лигандами для рецепторов эстрогена. В исследованиях с использованием изофлавоноида формонодина обнаружено улучшение упруго-вязкого состояния артерий при отсутствии видимых сдвигов со стороны эндотелиальной дисфункции [29].

Низкосолевого питания улучшает функцию артериальных сосудов и понижает уровень АД у пациентов молодого и пожилого возраста с ИСГ [29]. Не зарегистрирована положительная динамика биомеханических свойств артерий при применении витаминов, в частности витамина С [26].

#### Курение

Курение – известный фактор риска развития атеросклероза, он может способствовать повышению артериальной жесткости. Вместе с тем, результаты изучения эффекта длительного курения на свойства артериальных сосудов оказались весьма противоречивыми и зависели от используемых методов исследования [57].

#### Антигипертензивные препараты

Гипотензивные средства улучшают среднее артериальное АД, эндотелиальную функцию, тонус сосудов и уменьшают структурное ремоделирование. В большинстве долговременных исследований ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы кальциевых каналов, в несколько меньшей степени диуретики показали отчетливое положительное влияние на упруго-вязкие свойства артерий. В отношении неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов не установлено такого благотворного влияния. Действие блокаторов ренин-ангиотензиновой системы может реализовываться в том числе и через уменьшение гипертрофии сосудистой стенки [9, 20, 30]. Комбинация иАПФ, в частности периндоприла, с кальциевым антагонистом амлодипином в исследовании ASCOT оказывает благотворное влияние на высокоэластические свойства магистральных сосудов, выражено снижает центральное АД, в отличие от комбинации атенолола с гидрохлортиазидом. Более того, комбинация блокаторов ангиотензин-альдостероновой системы с кальциевыми антагонистами более предпочтительна, чем с диуретиками. Так, антагонист ангиотензиновых рецепторов олмесартан в проспективном открытом рандомизированном исследовании доказал большую эффективность в снижении уровня центрального АД и артериальной жесткости в комбинации с амлодипином по сравнению с комбинацией олмесартана и гидрохлортиазидом при сопоставимом влиянии на брахиальное давление.

Эффективность иАПФ определяется генетическим полиморфизмом. Пациенты, носители С-аллели полиморфизма A1166C ангиотензиновых рецепторов AT<sub>1</sub>, демонстрировали улучшение эластичности артерий при лечении периндоприлом по сравнению с антагонистом кальция нифедипином. Обратная картина наблюдалась у лиц, гомозиготных по М-аллели [9].

#### Донаторы оксида азота

Нитраты улучшают упруго-вязкие характеристики сосудов в условиях острого опыта и при длительном использовании. Новый донатор оксида азота синитродил (sinitrodil) уменьшает артериальную жесткость у здоровых молодых людей в дозах, которые не влияют на сосудистое сопротивление [82]. При сердечной недостаточности нитраты, как и иАПФ, эффективны в отношении улучшения ряда параметров артериальной жесткости.

### Статины

Эти препараты несомненно доказали свою эффективность в условиях первичной и вторичной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Статины оказывают гиполлипидемическое действие, улучшают функцию эндотелия, уменьшают воспаление, стабилизируют бляшки и снижают темпы прогрессии ТКМ при ИБС. Статины улучшали эластичность артерий у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и в меньшей степени при ИСГ [27].

### Гормонзаместительная терапия

Терапия эстрогенами снижает уровень холестерина липопротеидов низкой плотности и повышает холестерин ЛПВП, уменьшает окисление липопротеидов и ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток в артериальной стенке. При этом получены неоднозначные результаты о влиянии гормонзаместительной терапии на биомеханические свойства артерий: в одних исследованиях имеются указания на их улучшение наряду с уменьшением ТКМ, в то время как в других – не наблюдалось сколько-нибудь видимых сдвигов со стороны эластических свойств артерий, эндотелиальной дисфункции, суточного профиля АД [52, 70, 87, 88].

### Перспективы модификации сосудистого старения

С накоплением данных исследований, в том числе генетических, связаны ожидания новых эффективных методов улучшения упруго-вязких характеристик артерий и, таким образом, контроля сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная жесткость может играть потенциальную этиологическую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, служить ранним маркером риска и быть полезной в оценке эффективности препаратов. В связи с этим направленные на уменьшение артериальной жесткости мероприятия могут носить профилактический характер в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Исследования в этом направлении дадут возможности для дальнейшей разработки концепции старения сосудов. Обсуждаются перспективы вмешательства в метаболизм коллагена, с оговоркой на сложность таких исследований в связи с его медленным метаболизмом. К области будущего относят и фармакогенетическое направление исследований. Однако имеются и близкие перспективы.

Альдостерон – важный медиатор фиброзных изменений не только в сердце, но и сосудах. Среди совокупности индуцируемых альдостероном сосудистых изменений (развитие эндотелиальной дисфункции, повышение прессорной реакции на катехоламины, ур-регуляция ангиотензиновых рецепторов, изменение транспорта электролитов через мембраны гладкомышечных клеток) стимуляция синтеза коллагена является важным компонентом сосудистого ремоделирования и повышения жесткости артерий [25]. Подобные эффекты этот минералокортикоид оказывает в артериальной стенке крыс и людей [50]. У крыс, находящихся на высокосолевого диете, введение альдостерона стимулировало увеличение массы миокарда, аккумуляцию коллагена и фибронектина в артериях, что ассоциировалось с увеличением их жесткости. В свою очередь антагонист альдостерона эплеренон предупреждал развитие

миокардиального и артериального фиброза, ригидности артерий [64].

Донаторы оксида азота – потенциально важная группа терапевтических агентов. В модельных исследованиях на стареющих крысах ингибирование аргиназы сопровождалось замедлением прогрессирования жесткости грудной и брюшной аорты через NO-зависимый механизм [10].

Конечные продукты гликолизирования, связанные с протеинами, увеличивают артериальную жесткость при диабете и старении. Препараты, вмешивающиеся в формирование их продукции, такие как аминогуанидин и алагебриум (ALT-711), в моделях на животных восстанавливали эластичность артерий, что сопровождалось сдвигами в уровне АД. Алагебриум улучшил эндотелиальную функцию и биомеханические свойства артерий у людей пожилого возраста, в том числе с ИСГ [90]. Эти препараты могут оказаться полезными при диабете и артериальной гипертензии.

Связь между нарушением упруго-вязких свойств артерий и активностью металлопротеаз также делает их мишенью для будущих терапевтических воздействий [86].

### Заключение

Возраст – важный немодифицируемый фактор риска развития сердечно-сосудистых событий [33]. Сосудистое старение – комплекс структурных и функциональных трансформаций сосудов. Изменения их биохимизма гетерохронны и гетеротропны, в наибольшей мере им подвержены артерии крупного калибра эластического типа по сравнению с более мелкими периферическими артериями мышечного типа. Эти сдвиги выступают важной предпосылкой развития наиболее значимых в медицинском и социальном планах видов сердечно-сосудистой патологии, прежде всего, атеросклероза и артериальной гипертензии. Они в значительной мере определяют возрастную динамику АД и гемодинамический профиль гипертензии (диспропорциональный рост уровней САД и ПАД по отношению к ДАД, развитие ИСГ), выступают независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий и смертности. Артериальная жесткость рассматривается как один из недостающих факторов риска в глобальной стратификации сердечно-сосудистого риска, ранний субклинический маркер поражения артерий. В процессе старения наблюдаются гетерохронные и гетеротропные изменения сосудов различного калибра с отличной структурно-функциональной организацией. Возрастные изменения в наибольшей мере присущи магистральным сосудам эластического типа, в связи с чем параметры артериальной жесткости рассматриваются как центральные критерии старения сосудов. Уменьшение артериальной жесткости ведет к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, и его необходимо рассматривать как важную мишень для терапевтических воздействий. К улучшению упруго-вязкого состояния магистральных артерий ведут как немедикаментозные мероприятия (физическая активность, диета), так и фармакологические средства, доступные в широкой медицинской практике.

## Література

1. Ахаладзе Н.Г., Ена Л.М. Биологический возраст человека. Оценка темпа старения, здоровья и жизнеспособности. – Киев-Ирпень: Перун, 2009. – С. 256.
2. Коркушко О.В. Клиническая кардиология в гериатрии. – М.: Медицина, 1982. – 287 с.
3. Кочкина М.С. Затейшиков Д.А., Сидоренко Б.А. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение // Кардиология. – 2005. – № 1. – С. 63-71.
4. Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д. Пружно-еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення у практиці лікаря-кардіолога // Укр. кардіол. журн. – 2008.
5. Токарь А.В. Артериальная гипертензия и возраст. – К.: Здоровье, 1977. – 143 с.
6. Токарь А.В., Ена Л.М. Артериальная гипертензия в пожилом и старческом возрасте. – К.: Здоровье, 1989. – 223 с.
7. Ahimastos A.A., Formosa M., Dart A.M. et al. Gender differences in large artery stiffness pre-and post puberty // J Clin Endocrinol Metab. – 2003. – Vol. 88. – P. 5375-5380.
8. Bank A.J., Wong H., Holte J.E. et al. Contribution of collagen, elastin and smooth muscle in vivo human arterial wall stress and elastic modulus // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P.3263-3270.
9. Benetos A., Cambien F., Gautier S. et al. Influence of the angiotensin 2 type 1 receptor gene polymorphism on the effects of perindopril and nitrendipine on arterial stiffness in hypertensive individuals // Hypertension. – 1996. – Vol. 25. – P. 1034-1041.
10. Benjo A.M., Ryoo S., White A.R. Lim H. et al. Arginase inhibition attenuates vascular stiffness in aged rats // Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 876.
11. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study // Hypertension. – 2002. – Vol. 39. – P. 10-15.
12. Bulpitt C.J., Cameron J.D., Rajkumar C. et al. The effect of age on vascular compliance in man: Which are the appropriate measures? // J Hum Hypertens. – 1999. – Vol. 13. – P. 7583-7588.
13. Bulpitt C.J., Rajkumar C., Cameron J.D. Vascular Compliance as a measure of biological age // J Am Geriatr Soc. – 1999. – Vol. 47. – P. 657-663.
14. Bulpitt C.J., Shipley M.J., Broughton P.M.G. et al. The assessment of biological age. A report from the department of environment study // Ageing Clin Exp Res. – 1994. – Vol. 6. – P. 181-191.
15. Cameron J.D., Jennings G.L., Dart A.M. The relationship between arterial compliance, age, blood pressure and serum lipid levels // J Hypertens. – 1995. – Vol. 13. – P. 1718-1723.
16. Cameron J.D., Pinto E., Bulpitt C.J. et al. The ageing of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and non-diabetic subjects // Diabetes Care. – 2003. – Vol.26. – P.2127-2132.
17. Cameron J.D., Rajkumar C., Kingwell B.A. et al. Higher systemic arterial compliance is associated with greater exercise time and lower blood pressure in a young older population // J Am Geriatr Soc. – 1999. – Vol. 47. – P. 653-656.
18. Chaturvedi N., Bulpitt C.J., Leggetter S. et al. Ethnic differences in vascular stiffness and relations to hypertensive target organ damage // J Hypertens. – 2004. – Vol. 22. – P. 1731-1737.
19. Chatzizisis Y.S., Giannoglou G.D. Coronary hemodynamics and atherosclerotic wall stiffness: A vicious cycle // Med Hypotheses. – 2007.
20. Chen C.H., Ting C.T., Lin S.J. et al. Different effects of fosinopril and atenolol on wave reflections in hypertensive patients // Hypertension. – 1996. – Vol. 28. – P.1081-1084.
21. Chin J.P.F., Gust A.P., Nestel P.J. et al. Marine fish oils dose dependently inhibit vasoconstriction of forearm resistance vessels in humans // Hypertension. – 1993. – Vol. 21. – P. 22-28.
22. Dart A.M., Gatzka C.D., Cameron J.D. et al. Large artery stiffness is not related to plasma cholesterol in a trial of subjects with hypertension // Arterioscler Thromb Vas Biol. – 2002. – Vol. 24. – P. 962-968.
23. Dockery F., Agarwal S., Donaldson M. et al. Androgen suppression in men leads to increased arterial stiffness and hyperinsulinaemia // Clin Sci. – 2003. – Vol. 104. – P. 195-201.
24. Dockery F., Donaldson M., Fernandez S. et al. Relationship between androgens and arterial stiffness indices in men and women // J Am Geriatr Soc. – 2003. – P. 51. – P. 1627-1632.
25. Duprez D.A. Aldosterone and the vasculature: mechanisms mediating resistant hypertension // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2007. – Vol.19, № 1 (Suppl 1). – P. 13-18.
26. Eskurza I., Monahan K.D., Robinson J.A. et al. Ascorbic acid does not affect large elastic artery compliance, central blood pressure in young and older men // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2004. – Vol. 286. – P. 1528-1534.
27. Ferrier K.E., Muhlmann M.H., Bagnet J.P. et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and improves large artery stiffness in ISH // J Am Coll Cardiol. – 2002. – Vol. 9. – P. 1020-1025.
28. Ferrier K.E., Waddell T.K., Gatzka C.D. et al. Aerobic exercise training does not modify large-artery compliance in isolated systolic hypertension // Hypertension. – 2001. – Vol. 38. – P. 222-226.
29. Gates P.E., Tanana H., Hiatt W.R. et al. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension // Hypertension. – 2004. – Vol. 44. – P. 35-41.
30. Girerd X., Giannattasio C., Moulin C. et al. Regression of radial artery wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long-term antihypertensive treatment in elderly patients // J Am Coll Cardiol. – 1998. – Vol. 31. – P. 1064-1073.
31. Gladdish S., Rajkumar C. Prevention of cardiac disease in the elderly // J Cardiovasc Risk. – 2001. – Vol. 8. – P. 271-277.
32. Greenwald S.E. Aging of the conduit arteries // J Pathol. – 2007. – Vol. 211, № 2. – P. 157-172.
33. Grundy S.M. Age as a risk factor: you are as old as your arteries // Am J Cardiol. – 1999. – Vol. 83. – P. 1455-1457.
34. Hansen T.W., Staessen J.A., Torp-Redersen C. et al. Ambulatory arterial stiffness index predict stroke in a general population // J Hypertens. – 2006. – Vol. 24, № 11. – P. 2347-2352.
35. Harloff A., Strecker C., Reinhard M. et al. Combined measurement of carotid stiffness and intima-media thickness improves prediction of complex aortic plaque in patients with ischemic stroke // Stroke. – 2006. – Vol. 37, № 11. – P. 3708-3713.
36. Harris T.B., Ferrucci L., Tracy R.P. et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly // Am J Med. – 1999. – Vol. 106. – P. 506-512.
37. Herrington D.M., Kesler K., Reiber J.C. et al. Arterial compliance adds to conventional risk factors for presence of angiographic coronary artery disease // Am Heart J. – 2003. – Vol. 146. – P. 662-667.
38. Hodes R.J., Lakatta E.G., Meneil C.T. Another modifiable risk factor for cardiovascular disease? Some evidence points to arterial stiffness // J Am Geriatr Soc. – 1995. – Vol. 43. – P. 581-582.
39. Jani B., Rajkumar C. Ageing and vascular ageing // Postgrad Med J. – 2006. – Vol. 82, № 967. – P. 357-362.
40. Kampus P., Kals J., Ristimae T. et al. Augmentation index and carotid intima-media thickness are differently related to age, C-reactive protein and oxidized low-density lipoproteins // J Hypertens. – 2007. – Vol. 25, № 4. – P. 819-828.
41. Kass D.A., Shapiro E.P., Kawaguchi M. et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 1464-1470.
42. Kingwell B.A., Medley T.L., Waddell T.K. et al. Large artery stiffness: structural and genetic aspects // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2001. – Vol. 28. – P. 1040-1043.
43. Lajemi M., Labat C., Gautier S. et al. Angiotensin 2 type 1 receptor-153 A/G and 1166A/C gene polymorphisms and increase in aortic stiffness with age in hypertensive subjects // J Hypertens. – 2001. – Vol.19. – P.7-13.
44. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // Hypertension. – 2001. – Vol. 37. – P. 1236-1241.
45. Lehmann E.D., Gosling R.G., Sonksen P.H. Arterial wall compliance in diabetes // Diabet Med. – 1992. – Vol. 9. – P. 114-119.
46. Lehmann E.D., Watts G.F., Fatemi-Langroudi B. et al. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia // Clin Sci. – 1992. – Vol. 83. – P. 717-721.
47. Liao D., Cooper L., Cai J. et al. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationships with age, ethnicity, gender, and cardiovascular disease risk factors: the ARIC Study // Neuroepidemiology. – 1997. – Vol. 16. – P. 149-162.

48. Liu Z., Brin K.P., Yin F.C. Estimation of total arterial compliance: an improved method and evaluation of current methods // *Am J Physiol.* – 1986. – Vol. 251. – P. 588-600.
49. Mahfouz Badran Y., Elnoamany M. Impact of type 2 diabetes mellitus on aortic elastic properties in normotensive diabetes: Doppler tissue imaging study // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2006. – Vol. 19. № 12. – P. 1471-1481.
50. Mahmud A., Feely J. Arterial stiffness and the renin-angiotensin-aldosterone system // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2004. – Vol. 5. – P. 102-108.
51. McEniery Y.C.M., Wallace S., Mackenzie I.S. et al. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 969-974.
52. McGrath B.P., Liang Y.L., Teede H.J. Age related deterioration in arterial structure and function in post menopausal women // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 1149-1156.
53. McVeigh G.E., Hamilton P.K., Morgan D.R. Evaluation of mechanical arterial properties: clinical, experimental and therapeutics aspects // *Clin Sci.* – 2002. – Vol. 102. – P.51-67.
54. McVeigh G.E., Bratteli C.W., Morgan D.J. et al. Age related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: ageing and arterial compliance // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 33. – P. 1392-1398.
55. McVeigh G.E., Alen P.B., Morgan D.R. et al. Nitric oxide modulation of blood vessel tone identified by arterial wave form analysis // *Clin Sci.* – 2001. – Vol. 100. – P. 387-393.
56. McVeigh G.E., Brennan G.M., Cohn J.N. et al. Fish oils improves arterial compliance in type 2 diabetics // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1994. – Vol. 14. – P. 1425-1429.
57. McVeigh G.E., Morgan D.J., Finelstein S.M. et al. Vascular abnormalities associated with long-term cigarette smoking identified by arterial waveform analysis // *Am J Med.* – 1997. – Vol. 102. – P. 227-231.
58. Meauma S., Benetos A., Henly O.F. et al. Aortic PWV predicts cardiovascular mortality in subjects over 70 years of age // *Atheroscler Thromb Vasc Bio.* – 2001. – Vol. 21. – P. 2046-2050.
59. Meaume S., Benetos A., Henry O.F. et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects > 70 years of age // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 2046-2050.
60. Medley T.L., Kingwell B.A., Gatzka C.D. et al. MMP3 genotype contributes to age related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression // *Circ Res.* – 2003. – Vol. 92. – P. 1254-1261.
61. Medley T.L., Cole T.J., Dart A.M. et al. Matrix metalloproteinase-9 genotype influences large artery stiffness through effects on aortic gene and protein expression // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 1479-1484.
62. Mitchell G.F., Parise H., Benjamin E. et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 45. – P. 1239-1248.
63. Miyachi M., Kawano H., Sugawara J. et al. Unfavourable effects of resistance training on central arterial compliance: a randomized intervention study // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 2858-2863.
64. Nehme J., Mercier N., Labat C. et al. Difference between cardiac and arterial fibrosis and stiffness in aldosterone-salt rats: effect of eplerenone // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2006. – Vol. 7. № 1. – P. 31-39.
65. Nestel P.J., Pomeroy S.E., Sasahara T. et al. Arterial compliance in obese subjects is improved with dietary plant n-3 fatty acid from flax seed oil // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 1163-1170.
66. Nestel P.J. Fish oil and cardiovascular disease: lipid and arterial function // *Am J Clin Nutr.* – 2000. – Vol. 71. – P. 228-231.
67. Oren A., Vos L.E., Uiterwaal C.S. et al. Aortic stiffness and carotid intimal-media thickness: two independent markers of subclinical vascular damage in young adults? // *Eur J Clin Invest.* – 2003. – Vol. 33. – P. 949-954.
68. Pinto E., Mensah R., Meeran K. et al. Peripheral arterial compliance differs between races-comparison among Asian, Afro-Caribbeans, and white Caucasians with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28. – P. 496.
69. O'Rourke M.F. Arterial aging: pathophysiological principles // *Vasc. Med.* – 2007. – Vol. 12, № 4. – P. 329-341.
70. Rajkumar C., Kingwell B.A., Cameron J. et al. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women // *J Am Coll Cardiol.* – 1997. – Vol. 30. – P.350-356.
71. Ratto E., Leoncini G., Viazzi F. et al. Ambulatory arterial stiffness index and renal abnormalities in primary hypertension // *J Hypertens.* – 2006. – Vol. 24, № 10. – P. 2033-2038.
72. Safar M.E., Blacher J., Pannier B. et al. Central pulse pressure and mortality in end stage renal failure // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 39. – P. 735-738.
73. Safar M.E., Levy B.I., Struijker-Boudier H. Current perspective on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular disease // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 2864-2869.
74. Safar M.E., London G.M., Plante G.E. Arterial stiffness and kidney function // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43. – P. 163-168.
75. Slagboom P.E., Heijmans B.T., Beekman M. et al. Genetics of human ageing: the search for genes contributing to human longevity and disease of the old // *Ann NY Acad Sci.* – 2000. – Vol. 908. – P. 50-63.
76. Smulyen H., Asmar R.G., Ridnicki A. et al. Comparative effects of ageing in men and women on the properties of the arterial tree // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 1374-1381.
77. Snijder M.B., Henry R.M., Visser M. et al. Regional body composition as a determinant of arterial stiffness in the elderly: the HOORN study // *J Hypertens.* – 2004. – Vol. 22. – P. 2339-2347.
78. Snijder M.B., Dekker J.M., Visser M. et al. Trunk fat and leg fat have independent and opposite association with fasting and post load glucose levels. The HOORN study // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 372-377.
79. Strain W.D., Chaturvedi N., Leggetter S. et al. Ethnic differences in skin microvascular function and their relation to cardiac target-organ damage // *J Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 133-140.
80. Syeda B., Gottsauner-Wolf M., Denk S. et al. Arterial compliance: a diagnostic marker for atherosclerotic plaque burden? // *Am J Hypertens.* – 2003. – Vol. 16. – P. 356-362.
81. Tomiyama H., Hirayama Y., Hashimoto H. et al. The effects of changes in the metabolic syndrome detection and arterial stiffening: a prospective study // *Hypertens Res.* – 2006. – Vol. 29, № 9. – P. 673-678.
82. VanBortel L.M., Spek J.J., Balkestein E.J. et al. Is it possible to develop drugs that act more selectively on large arteries? // *J Hypertens.* – 1999. – Vol. 17. – P. 701-705.
83. Vander Schouw Y.T., Pijpe A., Lebrun C.E. et al. Higher usual dietary intake of phytoestrogens is associated with lower aortic stiffness in postmenopausal females // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 1316-1322.
84. Van Popele N.E., Grobbee D.E., Bots M.L. et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis. The Rotterdam study // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32. – P. 454-460.
85. Virmani R., Avolio A.P., Mergner W.J. et al. Effect of ageing on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities // *Am J Pathol.* – 1991. – Vol. 139. – P. 1119-1128.
86. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Dima I. et al. Negative association between serum levels of matrix metalloproteinases-2 and-9 and aortic stiffness in healthy adults // *Int J Cardiol.* – 2007. – Vol. 6.
87. Waddell T.K., Rajkumar C., Cameron J.D. et al. Withdrawal of hormonal therapy for 4 weeks decreases arterial compliance in post menopausal women // *J Hypertens.* – 1999. – Vol. 17. – P. 413-418.
88. Vargas R., Wroblewoka B., Rego A. et al. Oestradiol inhibits smooth muscle cell proliferation in pig coronary arteries // *Br J Pharmacol.* – 1993. – Vol. 109. – P. 612-617.
89. Wilkinson I., Cockcroft J.R. Cholesterol, lipids and arterial stiffness // *Adv Cardiol.* – 2007. – Vol. 44. – P. 261-277.
90. Zeman S., Melenovsky V., Clattenburg L. et al. Advanced glycation endproducts crosslink breaker (alagebrium) improves endothelial function in patients with isolated systolic hypertension // *J Hypertens.* – 2007. – Vol 25, № 3. – P. 577-583.
91. Zhan X., Shu X.O., Gao Y.T. et al. Soy food consumption is associated with lower risk of coronary heart disease in Chinese women // *J Nutr.* – 2003. – Vol. 133. – P. 2874-2888.
92. Zureih M., Czernichow S., Courbon D. et al. Parental longevity, carotid atherosclerosis, and aortic arterial stiffness in adult offspring // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37, № 11. – P. 2702-2707.

# Хроническая венозная недостаточность и варикозная болезнь вен

**Клинический случай.** 52-летняя пациентка обратилась к врачу с жалобами на наличие язвы в области лодыжки, которая беспокоит в течение года. Болевой синдром купирует приемом наркотических анальгетиков (1-2 раза в день), приподнятое положение ноги также облегчает боль. Женщина не курит и не страдает сахарным диабетом. При осмотре над медиальной лодыжкой имеется язва ~5 см в диаметре, дно которой выполнено грануляционной тканью, а кожа по краям гиперпигментирована. Пульсация артерий стопы сохранена. Как обследовать такую пациентку и какое лечение ей назначить?

## Обзор проблемы

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) может проявляться широким спектром симптомов – от косметических дефектов до тяжелых нарушений в виде образования язв. Заболеваемость ХВН растет с возрастом, причем патология чаще встречается среди женщин. Кроме того, состояние усугубляется при беременности.

Венозная система нижних конечностей представляет собой взаимосвязанную сеть поверхностных, перфорирующих и глубоких вен. При венозной недостаточности тяжесть симптомов тем больше, чем больше венозных систем страдает.

Варикозно расширенные вены возникают вследствие слабости сосудистой стенки и склонны к рецидивам. Варикозные изменения могут затрагивать подкожные вены («стволовые варикозы»), их притоки («варикозиты ветвей») либо и те, и другие. Недостаточность клапанов подкожных вен, то есть наличие рефлюкса, считают причиной прогрессирования варикозитов ветвей.

Заболевания глубоких вен в большинстве случаев обусловлены нетромботическими (первичными или идиопатическими) или посттромботическими причинами (вторичными). Патологической основой обеих типов может быть рефлюкс, обструкция или, чаще всего, сочетание этих нарушений. Пациенты с изолированным рефлюксом в перфорирующих венах или сегментарным одноклапанным глубоким рефлюксом обычно асимптомны; для появления симптомов требуется недостаточность нескольких клапанов (мультиклапанный рефлюкс). Тяжелой формой

с выраженными симптомами является несостоятельность бедренно-подколенного клапана с аксиальным забросом крови.

Обструкция подвздошных вен играет основную патологическую роль при ХВН, даже большую, чем нарушение кровотока на уровне голени, бедра и нижней половины вены. Поражения подвздошной вены часто протекают латентно, но являются основой симптомов у пациентов с посттромботической болезнью, даже при наличии более явной венозной обструкции. Нетромботические обструкции подвздошной вены обычно происходят в месте, где сосуд пересекает подвздошная или подчревная артерия. Считается, что причиной является травмирующая артериальная пульсация. Такие поражения имеются у 60% асимптомных лиц в общей популяции и у 90% пациентов с признаками ХВН. Во многих случаях коррекция этих нарушений приводит к разрешению симптомов.

Повреждения тканей при ХВН возникают вследствие периваскулярного воспаления, которое в свою очередь обусловлено различными цитокиновыми механизмами, ослабляющими кожный барьер и способствующими таким образом проникновению патогенов и аллергенов. Лимфатическая дисфункция, выявляемая нуклеотидной лимфангиографией, имеет место в одной трети случаев ХВН и может регрессировать после коррекции венозных нарушений.

## Классификация

ХВН классифицируют по системе CEAP (от англ. clinical, etiological, anatomical, pathophysiological). Для правильного применения этой системы необходимо использовать тесты, которые описаны ниже. Вспомогательная система оценки позволяет стандартизировать клиническое обследование и оценку степени тяжести (табл. 2). Типичные клинические паттерны приведены в таблице 3.

## Диагностический алгоритм (обследование)

Клинические симптомы ХВН включают боль в конечностях, отеки, застойные изменения кожи вплоть до образования язв. Зуд, беспокойные ноги и ночные судороги

<sup>1</sup> University of Mississippi Medical Center.

<sup>2</sup> River Oaks Hospital, Jackson.

## ПРАКТИКА

в ногах – типичные симптомы. Дифференциальный диагноз ХВН приведен в таблице 1. Боль в ноге при венозных проблемах усугубляется, если конечность находится в вынужденном положении и облегчается при поднятии ноги, применении поддерживающих чулок, ходьбе, так как все эти действия снижают венозное давление. Многие пациенты даже спят с поднятыми ногами. Пациенты самостоятельно могут не упоминать о специфических привычках, которые позволяют облегчить боль, поэтому вопросы следует задавать целенаправленно. Боль в ноге отсутствует примерно у 20% пациентов, у которых имеются другие признаки ХВН, с другой стороны, у 10% пациентов боль – единственный симптом.

Боль следует оценивать при помощи визуально-аналоговой шкалы (visual-analogue scale), учитывая при этом тип применяемых анальгетиков и частоту их приема. Симптомные паукообразные ангиомы и варикозы характеризуются местной болезненностью. Если пациент жалуется на боль вне этих образований (часто в голени, по ее передней или задней поверхности),

то это обычно признак наличия рефлюкса в подкожные вены, заболевания глубоких вен или их сочетания.

Явные отеки – нетипичное явление при заболевании поверхностных вен, однако часто встречается эпизодический отек лодыжек. Если отек распространяется за пределы области лодыжек, то это предполагает заболевание глубоких вен. Отечность ног существенно варьирует в зависимости от времени суток и ортостаза (вертикальное положение). Измерение окружности голени само по себе неинформативно, кроме тех случаев, когда его выполняют в одно и то же время при повторных осмотрах.

Венозные язвы имеют характерные особенности (табл. 1).

**Визуализация**

Рутинным методом диагностики заболеваний вен является дуплексная ультрасонография, которая позволяет выявить острый или хронический тромбоз,

Таблица 1. Дифференциальный диагноз ХВН

Феномен	Альтернативный диагноз	Комментарии
Со стороны ног		
Хромота	Артериальная хромота (болезнь периферических артерий)	Во время тредмил-теста (на беговой дорожке) снижено давление на уровне лодыжки*
Ночные боли	Ишемическая боль в покое (болезнь периферических артерий)	Значительное снижение давления на уровне лодыжки в покое
Ортостатические боли	Люмбаго, радикулопатия или стеноз позвоночного канала	Физикальное обследование и МРТ позволяют дифференцировать эти состояния и ХВН
Отеки	Сердечная недостаточность, патология почек, щитовидной железы (гипотиреоз) или лимфатический отек	Для исключения патологии сердца, почек и щитовидной железы назначают соответствующие тесты. Лимфедему клинически невозможно отличить от ХВН; радиоизотопная лимфангиография выявляет патологию при первичной лимфедеме, но в одной трети случаев подобные изменения являются вторичными вследствие ХВН. Вторичная лимфедема может разрешиться на фоне адекватного лечения ХВН
Со стороны кожи		
Гиперпигментация	Acanthosis nigricans, гемосидероз	Зоны гиперпигментации более диффузные и вовлекают участки, где такую пигментацию сложно объяснить патологией вен («невенозные участки»). Если причиной пигментации является ХВН, то соответствующие тесты выявляют выраженные отклонения от нормы
Застойный дерматит	Псориаз, узелковый периартериит, аллергический дерматит и другие виды дерматитов	Биопсия позволяет установить точный диагноз
Язвы	Ишемические язвы (при патологии периферических артерий), язвы, связанные с системными заболеваниями соединительной ткани, язва Marjolin, рак кожи, саркома Kaposi, гангренозная пиодермия	Ишемические язвы обычно глубже венозных, их края или основа имеют признаки гангрены; пульс на артериях стопы отсутствует или резко снижен, как и давление на уровне лодыжки. Серологические тесты позволяют диагностировать системные болезни соединительной ткани. В целом, пальпируемый пульс на артериях стопы позволяет исключить большинство ишемических язв, кроме тех, что обусловлены микроангиопатией (диабет) или артериолитом (ревматические заболевания). Биопсия позволяет дифференцировать язвы при ХВН от опухолей

Примечание: \* – принимая во внимание то, что заболевания вен весьма распространены, возможным является сочетание этой патологии с другими заболеваниями. Например, уменьшение АД на уровне лодыжки встречается при сочетанной артериально-венозной патологии.

Таблица 2. Клиническая шкала оценки степени тяжести

Симптом	Баллы (степень тяжести)			
	0	1 – легкая	2 – средняя	3 – тяжелая
Боль	Нет	Иногда, анальгетики не применяются	Ежедневно, иногда применяются ненаркотические анальгетики	Постоянное применение наркотических анальгетиков
Варикозы	Нет	Несколько	Множественные	Распространенные
Отек	Нет	Вечером, только лодыжки	После обеда, выше лодыжек	Утром, выше лодыжки
Гиперпигментация	Нет	Ограниченная	Диффузная, или нижняя треть ноги	Распространенная
Воспаление и целлюлит	Нет	Слабо выражены	Средне выражены	Сильно выражены
Индурация	Нет	Локальная	Менее нижней трети ноги	Вся нижняя треть ноги или выше
Число активных язв	0	1	2	> 2
Длительность существования активных язв, месяцы	Нет	< 3	3-12	Не зажили в течение 12 месяцев
Диаметр язв, см	Нет	< 2	2-6	> 6
Применение компрессионных чулок	Нет	Иногда	Почти всегда	Всегда

## ПРАКТИКА

Таблица 3. Типичные клинические паттерны ХВН

Клинический паттерн	Симптомы и клинические проявления	Лечение и рекомендации
Варикозы		
Неосложненные	Медицинские или косметические нарушения	Возможно косметическое лечение
С локальными симптомами	Боль не диффузна, ограничена зоной варикоза	Локальная абляция или, при наличии рефлюкса, абляция подкожных вен для уменьшения вероятности рецидива
С локальными осложнениями	Поверхностный тромбоз, внутренний разрыв с гематомой или наружный разрыв через безболезненную точечную язву, который может приводить к существенной кровопотере, если пациент находится в вертикальном положении	Противовоспалительное лечение + местное лечение тромбоза; при повторных эпизодах может потребоваться обследование на предмет тромбофилии или опухоли, а также абляция варикозов и подкожных вен; абляцию также рекомендуют в случаях разрывов варикозов; при кровотечении пациенту необходимо лечь и приподнять ноги
Сочетанная варикозная болезнь	Диффузная боль в конечности, отек, изменения кожи и образование язв	Имеется рефлюкс, абляция подкожных вен может быть эффективной
Синдром венозной гипертензии	Тяжелая ортостатическая боль; пациенты, как правило, – женщины среднего или молодого возраста; другие признаки ХВН выражены минимально или отсутствуют	Основным патологическим процессом является рефлюкс в глубоких венах, который часто сочетается с обструкцией; рекомендуется проведение тестов (дуплексная ультрасонография, венография, IVUS) и соответствующей адекватной коррекции
Венозные отеки ног	Другие симптомы ХВН могут отсутствовать; пациенты, как правило, – пожилые малоподвижные женщины; отеки часто двусторонние	Основной патологический процесс – обструкция подвздошной вены; в результате малоподвижности страдает насосная функция мышц голени, что усиливает отеки; эмпирическое назначение диуретиков обычно неэффективно; стентирование подвздошной вены может привести к уменьшению выраженности симптомов
Сочетанное мультисистемное поражение вен	Имеются признаки далекозашедшей ХВН (боль, отеки, застойный дерматит, язвы и т. д.)	Обычно имеется поражение нескольких венозных систем; требуется всестороннее обследование для идентификации всех патологических компонентов; частичная коррекция патологии обычно приводит к уменьшению выраженности симптомов; прежде чем выполнять сложные операции, производят более простые (абляция подкожных вен, SAPS)

посттромботические изменения, паттерны обструктивного кровотока и рефлюксы. Метод является ненадежным для оценки подвздошных и полых вен. Считается, что рефлюкс в перфорантах, диаметр которых менее 4 мм, не является клинически значимым.

Пациентам с посттромботической болезнью рекомендуют венографию, особенно в случаях планируемой операции, так как метод позволяет получить более подробную информацию, чем дуплексная ультрасонография. Чаще всего применяется восходящая венография, при которой контраст вводят в область стопы. При использовании этого метода визуализация тазовых вен обычно недостаточная, по этой причине может потребоваться введение контраста в бедренную вену. Подвздошные вены следует исследовать у пациентов с посттромботическими нарушениями, так как эти сосуды часто вовлекаются в патологический процесс. При нетромботических поражениях стоит обращать особое внимание на подвздошные сосуды в случаях, когда выявленные венозные нарушения не позволяют объяснить значительную выраженность клинических симптомов. Хотя трансфemorальная венография позволяет выявлять распространенные поражения подвздошных вен, этот метод ненадежен как способ выявления фокальных обструкций, обусловленных тромботическими или нетромботическими причинами. Магнитно-резонансная венография или компьютерная томография являются чувствительными методами на предмет выявления фокальных поражений подвздошных вен, но опыт их применения скуден и их роль в клинической практике еще не вполне ясна. Внутрисосудистая ультрасонография позволяет окончательно выявить фокальные поражения и может также использоваться как вспомогательный метод при коррекции обструкции стентом. Однако этот метод может быть недоступен, и его применение в диагностике ХВН на сегодняшний день ограничено.

### Методы лечения

Многие пациенты, страдающие ХВН, беспокоятся о «циркуляторных проблемах» и боятся потерять конечность или умереть из-за артериальных нарушений. Поэтому нужно доступным образом объяснить отличия между венозными и артериальными заболеваниями. Стартовая терапия должна быть консервативной и включать компрессию (об этом подробно описано ниже). Если компрессия не подходит по каким-то причинам, то применяют минимально инвазивные корригирующие вмешательства.

### Компрессионные чулки

Являются клинически эффективными, но их применение ограничивается большим множеством причин – трудности при надевании, физические ограничения (ожирение конечностей, контактный дерматит и другие заболевания кожи) и сопутствующая артериальная патология. По данным одной крупной общественной клиники, около 50% пациентов не могли применять чулки по указанным причинам. Многие пациенты, которые могут носить чулки, перестают это делать после первых же попыток (из-за того, что они согревают ноги или слишком тугие). Плохой комплаенс отмечают в 30-65% пациентов, даже при условии адекватного наблюдения в клиниках, где лечат венозные язвы.

Чулки в разной степени улучшают венозную динамику во время ортостаза (то есть нахождения в вертикальном положении), их можно снимать во время отдыха. Эластические чулки с градуированной компрессией, которые являются предпочтительными, доступны в широком диапазоне длин, давлений (от 15 до 60 мм рт. ст.), материалов, что позволяет менять их при аллергии. Ключевым функциональным элементом компрессионных чулок является его подколенная порция (то есть область голени), где венозное давление самое высокое. Чулки с наименьшим давлением (класс 1,

20-30 мм рт. ст.) позволяют контролировать отек, с средним и высоким (класс 2, 30-40 мм рт. ст. и класс 3, > 40 мм рт. ст.) – рекомендуют при венозных дерматитах и язвах. Чулки также применяют для профилактики тромбоза глубоких вен (ТГВ) (чулки T.E.D., Kendall), их давление в области лодыжек составляет всего 10-18 мм рт. ст.

Результаты Кокрейновского метаанализа 22 исследований свидетельствуют о том, что компрессионные чулки более эффективны в лечении венозных язв по сравнению с некомпрессионными, что также справедливо в отношении величины компрессии. Кроме того, многослойная перевязка оказалась лучше однослойной. Эффективность компрессии чулками в лечении венозных язв варьировала в диапазоне 23-84% (в среднем 50%) в сроки от 3 до 12 месяцев.

Если язву удалось вылечить, то рекомендуют продолжать компрессию всю жизнь с тем, чтобы предупредить рецидив. В серии 466 пациентов, за которыми продолжительно наблюдали после заживления венозных язв, частота рецидивов в последующие 3-5 лет была существенно выше среди пациентов, которые не применяли чулки, чем среди тех, которые применяли (32-64 и 19-34% соответственно по данным разных трайлов). Недостаточный комплаенс при назначении чулок является основной причиной неэффективности лечения. В исследовании Effect of Surgery and Compression on Healing and Recurrence (ISRCTN07549334) было показано, что эффективность лечения венозных язв методом сафенэктомии в сочетании с компрессионной терапией соответствует таковой при изолированной компрессионной терапии (93 и 89% соответственно), но рецидивы развиваются достоверно реже у пациентов, которым выполнили операцию (24 и 52% соответственно). Поэтому коррекция рефлюкса в подкожных венах может быть необходимой мерой для надежного и длительного купирования симптомов. В этом трайле не было чисто хирургической группы (операция без компрессионной терапии). Сообщается, что в некоторых случаях удается достичь быстрого заживления язв после специфической коррекции рефлюкса или обструкции без применения компрессии.

#### **Медикаментозное лечение**

Единственным препаратом с доказанной эффективностью, применяемым при ХВН, является пентоксифиллин (Трентал, Sanofi-Aventis). Трентал тормозит агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, повышает их эластичность, снижает повышенную концентрацию фибриногена в плазме крови и усиливает фибринолиз, способствуя снижению вязкости крови и улучшению ее реологических свойств. Кроме того, Трентал оказывает слабо выраженное миотропное сосудорасширяющее действие, незначительно снижает общее периферическое сопротивление сосудов и оказывает положительный инотропный эффект. Вследствие применения Трентала улучшается микроциркуляция и снабжение тканей кислородом, в большей степени в конечностях. В метаанализе пяти исследований с участием 445 человек в группе пациентов, применявших комбинацию

компрессионной терапии и пентоксифиллина (1200 мг/день) в сравнении с группой компрессионной терапии и плацебо эффективность лечения была выше (относительный риск 1,3; 95% доверительный интервал 1,1-1,5). При этом из побочных эффектов отмечались только незначительные функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Эффективность других медикаментозных средств, в том числе антибиотиков, не доказана, и не рекомендуется, особенно это касается местного лечения, так как возможно возникновение эритемы в результате местной аллергической реакции из-за нарушения кожного барьера.

#### **Корректирующие вмешательства**

Абляцию применяют для лечения паукообразных ангиом и варикозитов, которые могут быть симптомными или по косметическим показаниям. Инъекция склерозирующих препаратов и лазерная абляция эффективны более чем у 90% пациентов. При диссеминированных поражениях обычно проводят повторные сеансы лечения. Осложнения включают анафилаксию как реакцию на склерозирующую субстанцию, изменения пигментации в зоне вмешательства и локальный некроз кожи. Частота каждого из этих осложнений не превышает 5%. Распространенные варикозы можно лечить в один этап под общей анестезией путем хирургического удаления через небольшие разрезы (так называемая stab phlebectomy), причем этот метод обычно не приводит к образованию рубцов. Одновременно проводят лечение ассоциированного рефлюкса в подкожные вены с тем, чтобы снизить риск развития рецидива и уменьшить симптомы.

#### **Абляция подкожных вен**

Рутинную экстирпацию подкожных вен заменила чрескожная абляция, которая выполняется амбулаторно с применением радиочастотных и лазерных источников. Экстирпацию выполняют лишь тем пациентам, у которых упомянутые эндовенозные процедуры оказались безуспешными. Все чаще используется «пенная склеротерапия», в ходе которой в подкожные вены вводят склерозирующую пену. Метаанализ 64 исследований показал, что частота успешной абляции (по данным ультрасонографии) составляет 78% при хирургической экстирпации, 77% – при пенной склеротерапии, 84% – при радиочастотном воздействии и 94% – при лечении лазерами. При этом средний срок наблюдения составил 32 месяца. При упомянутых вмешательствах осложнение в виде ТГВ встречается менее чем в 3% случаев. Образование болезненных кровоподтеков и парестезии в зоне манипуляции бывают у 7-15% пациентов. Эмболизация сосудов сетчатки или мозга встречается в 2-6% случаев. Эти симптомы обычно преходящие, но в редких случаях они могут быть причиной инсульта.

#### **Нарушение кровотока по перфорирующим венам**

На сегодняшний день предпочтительным методом коррекции рефлюкса в перфорирующих венах

является эндоскопическая резекция (субфасциальная эндоскопическая хирургия перфораторов, SEPS). По данным метаанализа 20 исследований, эффективность SEPS в лечении венозных язв достигает 88%, частота рецидивов – 13% (при среднем периоде наблюдения – 21 месяц), раневой инфекции – 6%, гематом – 8%, невралгии – 7%, ТГВ – 1%. Метод SEPS менее эффективен при посттромботических нарушениях, чем при первичных заболеваниях вен, при этом сообщают, что частота рецидивов через 5 лет составляет 56%. Более того, роль нарушения кровотока по перфорирующей вене остается спорной, так как существуют сомнения на предмет значимости рефлюкса в этом сосуде. Специфическое значение метода остается непонятным, поскольку в большинстве проанализированных трайлов применялась также абляция подкожных вен.

#### Лечение обструкции подвздошной вены

Все чаще лечение стенозов и хронических тотальных окклюзий подвздошных и полых вен производят амбулаторно при помощи стентов. Однако эти методы все еще совершенствуются, а показания к этим операциям уточняются. В одном исследовании для лечения обструкции подвздошной вены у пациентов с ХВН (подтвержденной интраваскулярной ультрасонографией) применяли стенты. Через 5 лет оказалось, что состоятельность стента у лиц с посттромботическими окклюзиями составила 86%, а в группе пациентов с нетромботическими причинами ХВН – 100%. Уменьшение боли более чем на 3 балла по визуально-аналоговой шкале (где 0 – отсутствие боли, а 10 – тяжелая боль) имело место у 79% пациентов, а полный регресс болевого синдрома отмечался у 64%. Уменьшение отечности (улучшение хотя бы на 1 балл по клинической шкале тяжести) было отмечено у 58% пациентов, а ее полное исчезновение – у 34%; венозные язвы полностью зажили у 58% пациентов. Интересно, что уменьшение выраженности симптомов имело место даже в тех случаях, если после установки стента сохранялся рефлюкс. Осложнения включали ТГВ (развился у 1,5% пациентов в течение 30 дней после интервенции) и преходящую постоперационную боль в спине (25% пациентов).

#### Реконструкция глубоких клапанов

Коррекцию рефлюкса при несостоятельности глубоких клапанов можно проводить путем открытой операции, но эти вмешательства, как правило, выполняются в специализированных центрах. В целом, этот метод применяют в случаях, когда другие более простые способы лечения оказались неэффективными. В одной серии пациентам с венозными язвами была произведена реконструкция 582 клапанов, а заживление язв в течение 3 месяцев отмечалось в 93% случаев. ТГВ имел место в 4% случаев и осложнения со стороны раны – в 7%. Интегральный показатель заживления язв в течение 5–10 лет после операции варьировал от 53 до 73% (по данным разных серий).

#### Неясные аспекты

Патофизиология ХВН, в частности роль обструкции и рефлюксов, еще не до конца понятна. Проводилось несколько рандомизированных сравнительных трайлов. Данные весьма ограничены по причине отсутствия на момент их проведения унифицированной классификации и способа оценки тяжести. Кроме того, недостаточно количественных методов, которые позволяли бы оценить рефлюкс или обструкцию на уровне отдельных клапанов или венозных сегментов с тем, чтобы селективно корригировать эти нарушения. Стремительное развитие технологий привело к появлению новых катетеров для абляции, устройств для прекращения кровотока по венам-перфораторам и развитию склеротерапии под ультразвуковым контролем; роль этих методов остается недостаточно изученной.

#### Рекомендации

Широко применяется классификация CEAP и вспомогательная система оценки степени тяжести, разработанные Американским венозным форумом и Обществом сосудистой хирургии. Данный обзор написан в соответствии с этими системами. В настоящее время не существует опубликованных сосудистыми обществами рекомендаций по лечению ХВН.

#### Выводы

Пациентка, история которой коротко изложена в начале статьи, страдает ХВН. Дуплексная ультрасонография и вспомогательные тесты позволят уточнить, ограничен ли процесс поверхностными венами или он распространяется и на другие сосудистые системы. Результаты обследований позволят оценить болезнь по системе CEAP и назначить терапию. Для лечения язвы рекомендуется интенсивная компрессия (4-уровневое бинтование). Кроме того, можно назначить пентоксифиллин в дозе 1200 мг/день. На длительное время назначают применение компрессионных чулок с высокой степенью компрессии (30–45 мм рт. ст.). Абляция подкожных вен позволяет минимизировать риск развития рецидива. В случаях, если операция изначально не проводилась, рекомендуется выполнять ее как следующий шаг в лечении (вероятно, в сочетании с SEPS при первичных заболеваниях вен), в частности, если компрессия не приводит к излечению язв в течение 3–4 месяцев или сохраняется болевой синдром. Эти методы позволяют излечить язвы, но пациент должен понимать, что в рефрактерных случаях может потребоваться вмешательство на глубоких венах.

*Перевод подготовил К. Кремец.  
Статья печатается в сокращении.  
Впервые опубликована в журнале  
N Engl J Med, 2009, Vol. 360, P. 2319–27.*

*В.І. Денисюк, О.В. Денисюк, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова*

# Тромбоемболія легеневої артерії: стандарти діагностики, лікування та профілактики згідно з рекомендаціями доказової медицини

**Т**ромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) — одне з найпоширеніших ускладнень багатьох захворювань, що представляють загрозу для життя людини. Відомо, що серед пацієнтів терапевтичного профілю найчастіше ТЕЛА виникає при інсульті (65%), інфаркті міокарда (ІМ) (22%), гострих терапевтичних захворюваннях (більше 15%), а також у людей похилого віку (9%). За даними Фремінгемського дослідження, смертність від ТЕЛА складає 15,6% усієї госпітальної смертності (при хірургічних захворюваннях — 18%, терапевтичних — 82% випадків).

ТЕЛА — розповсюджене захворювання, яке в США зустрічається у 200 тис. людей, помирає від нього щорічно 10-15% пацієнтів (якщо такі хворі не лікуються, то смертність складає 30%).

## Визначення

ТЕЛА — це часткова або повна закупорка стовбура, крупних, середніх і дрібних гілок легеневої артерії частіше всього тромботичними масами (згустками крові). Це призводить до розвитку гіпертензії малого кола кровообігу та компенсованого або декомпенсованого легеневого серця. ТЕЛА — одне з найбільш важко діагностованих захворювань, тому смертність від неї висока.

## Етіологія

Закупорка легеневої артерії може відбуватися тромбом, краплями жиру кісткового мозку, повітрям, паразитами (аскаридами).

Найчастіше ТЕЛА зустрічається при наступних захворюваннях:

- флебітах і тромбофлебітах нижніх (рідше верхніх) кінцівок, вен малого тазу;
- новоутвореннях різних органів;
- серцево-судинних захворюваннях з вираженою кардіомегалією, великими порожнинами лівого і правого шлуночків (мітральний стеноз, ішемічна хвороба серця [ІХС], ІМ, дилатаційна кардіоміопатія, дифузні міокардити, інфекційний ендокардит, фібриляція передсердь [ФП], хронічна серцева недостатність тощо);
- парадоксальній тромбоемболії із лівого в правий шлуночок при дефекті міжшлуночкової перетинки;
- хірургічних операціях, тривалій іммобілізації кінцівок, травмах.

Таблиця 1. Великі та малі фактори ризику розвитку венозної тромбоемболії

Етіологічні чинники	Фактори ризику
<b>Великі фактори ризику</b>	
Хірургічні хвороби	Великі хірургічні операції на черевній порожнині чи малому тазі тривалістю більше 3-4 годин Протезування кульшового чи колінного суглоба Перебування в палаті інтенсивної терапії в післяопераційному періоді Тривала іммобілізація кінцівок (більше 4 діб)
Акушерство	Пізня вагітність Кесарів розтин Період пологів
Патологія нижніх кінцівок	Переломи Варикозні вени
Злоякісні захворювання	Локалізація в черевній порожнині/малому тазі Розгорнута стадія/метастази
Малорухомий спосіб життя	Госпіталізація Лікування хворих у домашніх умовах
Різни	Підтверджені венозні тромбоемболії в анамнезі
<b>Малі фактори ризику</b>	
Серцево-судинні	Вади серця Застійна серцева недостатність Артеріальна гіпертензія, ІХС, атеросклероз, ІМ, ФП Тромбоз поверхневих вен Постійний катетер у центральній вені
Естрогени	Оральні контрацептиви Гормонозалежна терапія
Різни	Куріння, зловживання алкоголем (понад 100 мл етанолу на добу) Хронічні обструктивні захворювання легень Інвалідизуючі захворювання нервової системи Злоякісні новоутворення латентного перебігу Тромботичні порушення Тривалі переїзди в сидячому положенні Ожиріння (індекс маси тіла > 30 кг/м <sup>2</sup> ) Нефротичний синдром Хронічний діаліз Запальні захворювання кишечника Цукровий діабет обох типів Захворювання крові

*Фактори ризику розвитку ТЕЛА:* переливання крові, еритроцитарної та тромбоцитарної маси, тривале застоювання діуретиків; серцева, церебральна та легенева недостатність, хірургічні втручання, тривала іммобілізація кінцівок; варикоз, ФП, похилий вік, прийом пероральних контрацептивів, ожиріння, вагітність, катетеризація центральних вен, нефротичний синдром [1, 33, 34].

Детальніше фактори ризику розвитку венозної тромбоемболії наведені в таблиці 1.

*Фактори ризику розвитку й ознаки ТЕЛА (представлені у Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів, 2008) [4].*

**Фактори ризику розвитку венозної тромбоемболії***Сильні фактори ризику (відношення шансів [ВШ] > 10)*

- Переломи (стегна, ноги).
- Репозиція уламків стегнової кістки, коліна.
- Велике хірургічне втручання.
- Велика травма.
- Ушкодження хребта.

*Фактори ризику середньої значущості (ВШ 2-9)*

- Артроскопія колінного суглоба.
- Хіміотерапія.
- Хронічна серцева та дихальна недостатність.
- Злоякісні пухлини.
- Терапія оральними контрацептивами.
- Параліч після інсульту.
- Вагітність (післяпологовий період).
- Попередня венозна тромбоемболія.
- Тромбофілія.

*Слабкі фактори ризику (ВШ > 2)*

- Постільний режим > 3 днів.
- Тривала нерухомість у сидячому положенні (тривалий переліт, поїздка авто).
- Похилий вік.
- Лапароскопічні операції.
- Ожиріння.
- Вагітність (допологовий період).
- Варикозне розширення вен.

Примітка: у 30% осіб, у яких виникла ТЕЛА, не було факторів ризику розвитку захворювання.

**Переглянута Женевська шкала***Фактори ризику*

- Вік від 65 років (+ 1 бал).
- Тромбоз глибоких вен (ТГВ) і ТЕЛА в анамнезі (+ 3 бали).
- Хірургічні втручання або переломи протягом останнього місяця (+ 2 бали).
- Онкологічне захворювання (+ 2 бали).

*Симптоми*

- Однобічний біль у нижніх кінцівках (+ 3 бали).
- Кровохаркання (+ 2 бали).

*Клінічні ознаки*

- Частота серцевих скорочень (ЧСС) 75-94 уд./хв (+ 3 бали).
- ЧСС  $\geq 95$  уд./хв (+ 5 балів).
- Біль у нижніх кінцівках при пальпації глибоких вен та однобічний набряк (+ 4 бали).

*Клінічна вірогідність*

- Низька (сума балів – 0-3).
- Середня (сума балів – 4-10).
- Висока (сума балів  $\geq 11$ ).

**Патогенез**

У розвитку ТЕЛА до сьогодні актуальна тріада Вірхова, згідно з якою при цьому захворюванні відбувається сповільнення кровотоку, ураження ендотелію судин і підвищення згортання крові.

Згідно з сучасними уявленнями, у розвитку ТЕЛА мають значення такі патогенетичні ланки [2, 5, 6]:

- активація потенціалу (згортання) крові, що супроводжується підвищенням агрегації тромбоцитів, зниженням фібринолізу;
- плазмова ланка – зниження синтезу плазміну, антитромбіну III, ендогенних антикоагулянтів; підвищення активності інгібіторів плазміногена;
- судинна ланка – ураження ендотелію судин, збільшення синтезу вазоконстрикторів (тромбоксану, ендотеліну, норадреналіну, ангіотензину II), зменшення вазодилатуючої функції судин (синтезу оксиду азоту, простагліцину).

Однак провідним фактором розвитку гемодинамічних розладів при ТЕЛА є механічна обструкція легеневого артеріального русла, що призводить до різкого підвищення тиску в легеневій артерії з розвитком артеріальної гіпоксемії та дихальної недостатності. Збільшення судинного опору та підвищення тиску в легеневій артерії призводить до розвитку гострого легеневого серця та правошлуночкової недостатності.

**Класифікація**

Є різні класифікації ТЕЛА. Останніми роками використовують анатомічну класифікацію ТЕЛА залежно від ступеня обструкції судин:

- зверхмасивна (головного стовбура), коли обструкція становить 75-100%;
- масивна (головних гілок) – 50-75%;
- немасивна (середніх гілок) – 15-50%;
- дрібних гілок – менше 15%.

Класифікація ТЕЛА залежно від ступеня тяжкості приведена в таблиці 2.

При блискавичній формі ТЕЛА смерть може настати впродовж 10-15 хвилин від асфіксії, больового синдрому та різкого падіння рівня артеріального тиску (АТ); при гострій – через декілька десятків хвилин; підгострій – декількох годин і днів; часто рецидивуючій – декількох місяців.

Європейське товариство кардіологів (2000) виділяє такі види ТЕЛА:

- масивна (шок, зниження рівня систолічного АТ < 90 мм рт. ст. або > 40 мм рт. ст. упродовж 15 хвилин і більше, якщо немає інших причин – аритмії, гіповолемії або сепсису);
- субмасивна, для якої характерні клінічні та ехокардіографічні (ЕхоКГ) ознаки дисфункції правого шлуночка (ПШ);
- немасивна з відносною стабільною гемодинамікою без виражених ознак правошлуночкової недостатності, при якій функція ПШ за даними ЕхоКГ-дослідження не змінена.

Таблиця 2. Класифікація ТЕЛА за ступенем тяжкості [Аншелевич Ю.В., Сорокіна Т.А., 1983]

Форма	Рівень ураження	Перебіг захворювання
Тяжка	Легеневий стовбур, головні гілки легеневої артерії	Блискавичний (зверхгострий)
Середньотяжка	Дольові сегментарні гілки	Гострий
Легка	Дрібні гілки	Рецидивуючий

Приклад формулювання діагнозу: ТЕЛА, субмасивна форма, гостре легеневе компенсоване серце, легенева недостатність II ступеня, тромбофлебіт вен лівої гомілки у фазі загострення.

### Клініка та діагностика

#### Клінічні критерії діагностики синдромів ТЕЛА

*Больовий синдром* характеризується болем у грудній клітці, який посилюється під час глибокого вдиху та покашлювання у зв'язку з розвитком інфаркт-пневмонії та асептичного запалення плевральних листків. Біль може бути інтенсивним, ірадіювати в міжлопатковий простір у результаті гострого розширення легеневої артерії, ішемії легеневої тканини або подразнень нервових закінчень у перикардії.

*Синдром гострої дихальної недостатності* характеризується раптовим виникненням експіраторної задишки, ціанозу, бронхоспазму. Задишка виникає в результаті подразнення дихального центру у відповідь на гіпоксію, гіперкапнію та легеневу гіпертензію. На масивну ТЕЛА вказує розвиток ціанозу обличчя, шиї, верхньої частини тулуба (чавунний колір має серйозний прогноз). Раптово виниклий ціаноз у поєднанні з задишкою, тахікардією та болем в грудній клітці є достовірною ознакою ТЕЛА.

*Синдром гострої судинної недостатності (колаптоїдний)* виникає в результаті рефлекторного падіння АТ у великому колі кровообігу та зменшення надходження крові в ЛШ, що зумовлено різким підвищенням тиску в малому колі кровообігу. Прогресивне зниження АТ може призвести до смерті.

*Синдром гострої правошлуночкової недостатності* супроводжується розвитком гострого легеневого серця в результаті рефлекторного спазму судин легень і різкого підвищення діастолічного тиску, що призводить до перенапруги ПШ, зниження його скоротливої здатності (про що свідчить епігастральна пульсація, зміщення границь відносної тупості серця вправо, набухання шийних вен, позитивний венний пульс). Інколи вислуховується діастолічний шум Грехема-Стілла, зумовлений розширенням кільця легеневої артерії, поверненням крові із легеневої артерії в ПШ. Рідко може розвиватися гостра лівошлуночкова недостатність у результаті зміщення міжшлуночкової перетинки в порожнину ЛШ за рахунок дилатації ПШ.

*Синдром гострого порушення ритму серця* супроводжується виникненням синусової тахікардії, екстрасистолії, ФП, блокади правої ніжки пучка Гіса, зумовлених гіпоксією міокарда та перевантаженням ПШ, що призводить до утворення ектопічних вогнищ і навіть фібриляції шлуночків.

*Синдром гострої коронарної недостатності* є вторинним. Він зумовлений невідповідністю між кровопостачанням і метаболічною потребою ПШ, зниженням АТ та артеріальною гіпоксемією. У таких випадках на електрокардіограмах (ЕКГ) сегмент ST зміщується нижче ізолінії та з'являється негативний зубець Т. При аутопсії міокарда померлих хворих визначають вогнища некрозу в субендокардіальному шарі в результаті ішемії міокарда.

*Церебральний синдром* характеризується психомоторним збудженням, менінгіальними та вогнищевими симптомами, судомами, а інколи комою, які зумовлені розвитком гіпоксії мозку, енцефалопатії та набряку мозку.

*Абдомінальний синдром* характеризується болем у ділянці печінки, нудотою, блювотою, метеоризмом (симптом динамічної кишкової непрохідності), що виникає в результаті збільшення печінки, перерозтягнення глісонової капсули та спазму артерій черевної порожнини.

*Лихоманковий синдром* характеризується підвищенням температури тіла на початку захворювання до субфебрильних цифр, інколи – фебрильних. Його тривалість складає від 2 до 12 днів.

*Імунологічний синдром* виникає протягом 2-3 тижнів, проявляється уртикарноподібними висипками на шкірі, пульмонітом, рецидивуючим плевритом, еозинofilією, появою в крові циркулюючих імунних комплексів.

#### Діагностичні критерії різних форм ТЕЛА

*Зверхмасивна (блискавична) форма* продовжується кілька хвилин, супроводжується швидким зростанням задишки (частота дихання [ЧД] – 45-50/хв), тахікардії (ЧСС – 140-150/хв), теплого ціанозу, падінням АТ до нуля і розвитком смерті.

*Масивна форма* (головних гілок) протікає гостро впродовж десятка хвилин, характеризується задишкою (ЧД – 40-45/хв), серцебиттям (ЧСС – 130-140/хв), дифузним ціанозом, болем в грудній клітці та за грудиною, страхом смерті.

*Немасивна* (середніх гілок) характеризується задишкою (ЧД – 25-35/хв), серцебиттям (ЧСС – 100-130/хв), зниженням рівня АТ до 80/60 мм рт. ст., кашлем, кровохарканням і розвитком інфаркт-пневмонії через 48 годин після початку розвитку ТЕЛА.

*ТЕЛА дрібних гілок* легеневої артерії супроводжується раптовою задишкою (ЧД – 30-35/хв), серцебиттям (ЧСС – 90-100/хв), інколи короткочасною артеріальною гіпотензією і втратою свідомості, що може призвести до розвитку хронічного легеневого серця.

#### Критерії діагностики

##### за допоміжними методами дослідження

1. *В аналізі крові* – лейкоцитоз із можливим зсувом лейкоцитарної формули вліво, збільшена швидкість осідання еритроцитів, еозинofilія, лімфопенія, відносний моноцитоз.

2. *Рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ-3) (рідко ЛДГ-1) збільшений, білірубін у крові підвищений.* Підвищення рівня тропонінів у крові супроводжується значним збільшенням лікарняної летальності (44% проти 3% у хворих без підвищення вмісту тропоніну).

3. *Визначення в крові методом ELISA D-димеру*, одного з продуктів розпаду фібриногену та фібрину внаслідок активації фібринолізу (в нормі складає 0,5 мкг/мл крові), який є сприятливим показником і дозволяє виключити немасивну ТЕЛА на першому етапі дослідження в 99%. Але його збільшення не підвищує достовірність діагнозу захворювання.

4. *Плевральна рідина*, частіше геморагічна, має ознаки запалення.

5. *Критерії ЕКГ-дослідження*:

- раптове зміщення електричної осі серця вправо, ознаки гіпертрофії ПШ;
- негативний зубець Т і зміщення сегменту ST, а інколи непостійний зубець Q в III- і aVF-відведеннях з швидкою динамікою;
- синусова тахікардія, екстрасистоля, блокада правої ніжки пучка Гіса;
- R-pulmonale: високий гостроверхий зубець Р в III- і aVF-відведеннях.

6. *Рентгенологічні критерії*:

- збіднення судинного малюнка легень (патогномонічний симптом), збільшення прозорості легень (симптом Вестермарка);
- деформація або збільшення одного з коренів легень;
- вибухання конуса легеневої артерії;
- розширення серця за рахунок ПШ;
- при інфаркті легень – конусоподібна тінь, яка направлена верхівкою до кореня легені;
- високе стояння діафрагми на стороні ураження;
- можлива наявність рідини в плевральній порожнині.

7. *Критерії ЕхоКГ-дослідження*:

- збільшення кінцево-діастолічного розміру ПШ і зниження скоротливої здатності останнього;
- асиметричне потовщення міжшлуночкової перегородки та пролабування її в порожнину ЛШ, що може перешкоджати надходженню крові із лівого передсердя в ЛШ, що є фактором ризику розвитку набряку легень.

8. *Критерії комп'ютерної томографії (КТ) легень чи селективної ангіографії*: наявність тромбу, обтурації судин, дефекту наповнення (олігемія – зменшення перфузії на периферії легень).

9. *Критерії селективної ангіопульмонографії*:

- збільшення діаметра легеневої артерії;
- повна або часткова оклюзія артерії, відсутність контрастування судин легені на стороні ураження;
- «розлитий» або «плямистий» характер контрастування судин;
- дефекти наповнення в судині за наявності поодиноких тромбів;

- деформація легеневого малюнка у вигляді розширення чи звивистості;
- зміни сегментарних або дольових судин при множинному ураженні дрібних гілок.

Необхідно відзначити, що рівень діагностики ТЕЛА, пневмоній і хронічних обструктивних захворювань легень в умовах стаціонару й амбулаторно-поліклінічної мережі за кордоном і в Україні залишається ще достатньо низьким. У значній кількості спостережень серед причин неправильної клінічної діагностики переважають такі об'єктивні причини, як тяжкий стан хворих, короткочасне перебування в стаціонарі, а в умовах поліклінік – пізні звернення пацієнтів за медичною допомогою. Серед суб'єктивних причин неправильної діагностики хвороб органів дихання переважають недообстеження пацієнтів, неврахування анамнезу захворювання, помилки, зумовлені рентгенологічним обстеженням органів грудної клітки. Покращення клінічної діагностики захворювань органів дихання можливе тільки за рахунок зменшення частки суб'єктивних причин неправильного розпізнавання.

### Лікування. Стандарти надання невідкладної допомоги хворим з ТЕЛА

Лікування хворих з ТЕЛА включає зняття больового синдрому, зниження тиску в легеневій артерії, відновлення легеневого кровообігу, попередження рецидивів тромбоемболій [7].

#### Невідкладна допомога на догоспітальному етапі лікування

Крок 1. Здійснити знеболення:

- таламонал (фентаніл 1-2 мл 0,005%-го розчину + дроперидол 1-2 мл 0,25%-го розчину) в/в, в/м при систолічному АТ > 100 мм рт. ст.;
- промедол – 1 мл 1%-го розчину, морфін – 0,5 мл 1%-го розчину в/м.

Крок 2. Купірування колапсу:

- дофамін – 1 мл 0,5%-го розчину в/в крапельно;
- преднізолон – 60-90 мг в/в, в/м;
- реополіглюкін – 400 мл 10%-го розчину, неогемодез.

Крок 3. Зниження тиску в малому колі кровообігу:

- теofilін – 10 мл 2,4%-го розчину в/в;
- папаверин, но-шпа, дротаверин – 2 мл 2%-го розчину в/в, в/м.

Крок 4. Проведення антикоагулянтної терапії:

- гепарин – 10000-15000 ОД в/в, потім по 60 ОД/кг п/ш;
- фраксипарин – 0,6 мл п/ш.

#### Лікування в стаціонарних умовах

Крок 1. Проведення тромболітичної терапії:

- у перші 4-6 годин від початку розвитку ТЕЛА при масивній і субмасивній формі з метою розчинення тромбу вводять:
  - тромболітики I покоління: стрептокіназа, стрептаза, стрептоліаза, кабікіназа, авелізін по 1,5 млн ОД в/в або стрептодеказа – 3 млн ОД, або урокіназа – 2 млн ОД в/в протягом 1-2 год;
  - тромболітики II покоління – актилізе, тканинний активатор плазміногену 100 мг: 15 мг болюсно, 50 мг

#### Основні маркери стратифікації (Рекомендації Європейського товариства кардіологів, 2008)

*Клінічні маркери*

Шок.

Гіпотензія.

*Маркери дисфункції ПШ*

Дилатація ПШ, гіпокінез і перевантаження тиском на ЕхоКГ.

Дилатація ПШ на спіральній КТ.

Зростання в крові рівня мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) або N-термінального мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP).

Підвищення тиску в ПШ при його катетеризації.

*Маркери ушкодження міокарда*

Позитивні серцеві тропоніни Т або І.

## ПРАКТИКА

впродовж 30 хвилин, 35 мг упродовж 1 години (ефект від введення тромболітиків в/в і безпосередньо в легеневу артерію однаковий). Тромболітики перетворюють неактивний плазміноген в активний плазмін, який є природним тромболітиком. Їх краще вводити в легеневу артерію через катетер.

Крок 2. Антикоагулянтна терапія з метою попередження утворення тромбозів при немасивній формі ТЕЛА:

- гепарин – по 5000 ОД 4 рази на день п/ш (гепарин вводять в/в у дозі 5000-10000 ОД болюсно, а потім в/в інфузійно із розрахунку 1000-1500 ОД/год протягом 7 днів під контролем активованого частково тромбопластинового часу (АЧТЧ), який в нормі складає 50-70 секунд, або фраксипарин, надропарин, клексан по 0,6 мл п/ш упродовж 7 днів;

- надропарин (фраксипарин Na) – по 86 МО/кг в/в болюсно, потім – по 86 МО/кг кожні 12 год або 190 МО/кг (форте) один раз на добу п/ш;

- еноксапарин (клексан) по 1 мг/кг п/ш кожні 12 годин;
- варфарин – по 5-6 мг 1-2 рази на день або фенілін – 0,2 г/добу впродовж 2-3 місяців під контролем МНВ (міжнародного нормалізованого відношення, яке повинно складати 2,0-3,0) впродовж 3 місяців і більше;

- антиагрегант аспірин менш ефективний, ніж антикоагулянти.

Крок 3. Хірургічне лікування. Екстрена емболектомія абсолютно показана при зверхмасивній та масивній ТЕЛА, які супроводжуються стійкою системною артеріальною і вираженою легеневою гіпертензією. Альтернативою хірургічного втручання в деяких випадках може бути розширення (бужування) тромбоембола в легеневій артерії за допомогою катетера Фогарті (під контролем рентгеноскопії вводиться зонд з балоном на кінці та проводиться фрагментація тромбу з наступним введенням тромболітиків).

Крок 4. Профілактика рецидивів ТЕЛА:

- медикаментозна: антикоагулянт варфарин упродовж 3-6 місяців і більше;

- антиагреганти: аспірин, клопидогрель, абциксимаб призначають в оптимальних дозах (менш ефективні, ніж антикоагулянти);

- хірургічна профілактика: імплантують парасолькові кава-фільтри в інфраренальний відділ нижньої порожнистої вени або ставлять «пастки для емболів» шляхом проведення шкірної пункції яремної або стегнової вени; перев'язка магістральних вен (стегнової вени нижче устя глибокої вени стегна).

Протипоказання до введення тромболітиків наведено в таблиці 3.

*Рекомендації Європейського товариства кардіологів щодо гострої ТЕЛА (2008) [4]* (рекомендації подані в таблицях 4-8).

*Рекомендації Британського терапевтичного товариства щодо ведення хворих з припущеною ТЕЛА (1997) [5]:*

1. Терапією вибору при масивній ТЕЛА є тромболізис (рівень доказовості В). Він може застосовуватись за клінічними показаннями при загрозі зупинки серцевої діяльності (рівень доказовості В). Рекомендується болюсне введення 50 мг альтеплази (рівень доказовості С). Однак тромболізис не є терапією вибору при немасивній ТЕЛА (рівень доказовості В).

**Таблиця 3. Протипоказання до проведення тромболітичної терапії**

Абсолютні	Відносні
Геморагічний інсульт будь-якої давності	Транзиторна ішемічна атака протягом останніх 6 місяців
Ішемічний інсульт протягом останніх 6 місяців	Приєм пероральних антикоагулянтів
Тяжка травма, хронічне втручання, травми голови давністю до 3 тижнів	Вагітність або 1 тиждень після пологів
Ураження або пухлина центральної нервової системи	Пункція великої, недоступної для притискання артерії
Шлунково-кишкова кровотеча протягом останнього місяця	Травматична серцево-легенева реанімація
Відоме порушення системи згортання крові	Рефрактерна гіпертензія (сistolічний АТ > 180 мм рт. ст.)
Розшаровуюча аневризма аорти	Прогресуюча хвороба печінки
Непереносимість тромболітиків	Інфекційний ендокардит
	Пептична виразка в стадії загострення

**Таблиця 4. Стандартні схеми тромболітичної терапії при ТЕЛА**

Стрептокіназа	250000 МО як початкова доза протягом 30 хвилин, надалі 100000 МО/год протягом 12-24 годин Активний режим: 1,5 млн МО протягом 2 годин
Урокиназа	4400 МО/кг як початкова доза протягом 10 хвилин, надалі 4400 МО/год протягом 12-24 годин Активний режим: 3 млн МО протягом 2 годин
Рекомбінантний тканинний активатор плазміногена	100 мг протягом 2 годин 0,6 мг/кг протягом 15 хвилин (максимальна доза 50 мг)

**Таблиця 5. Доказовість застосування тромболітичної й антикоагулянтної терапії**

Рекомендації	Клас	Рівень доказовості
Антикоагуляційна терапія не повинна бути відстроченою в пацієнтів із високим чи середнім рівнем розвитку ТЕЛА, лікування слід розпочинати ще на діагностичному етапі	I	C
Використання низькомолекулярних гепаринів чи фондапарину рекомендовано для початкової терапії більшості пацієнтам із невисоким ризиком розвитку ТЕЛА	I	A
У пацієнтів із високим ризиком розвитку кровотеч чи гострими дисфункціями нирок нефракціонований гепарин із цільовим рівнем АЧТЧ ↑ у 1,5-2,5 рази рекомендовано для початкової терапії	I	A
Початкова терапія низькомолекулярним та нефракціонованими гепаринами чи фондапарином повинна тривати як мінімум 5 дб та має бути заміщена антагоністом вітаміну К тільки після досягнення цільового рівня	II	C
Рутинне використання тромболітиків у пацієнтів із низьким рівнем розвитку ТЕЛА не рекомендоване, але можливе серед певних груп пацієнтів із середнім рівнем розвитку ТЕЛА	IIb	B
Тромболітична терапія повинна використовуватись у пацієнтів із низьким рівнем ризику розвитку ТЕЛА	III	B

**Таблиця 6. Схеми внутрішньовенного введення нефракціонованого гепарину залежно від АЧТЧ при ТЕЛА**

АЧТЧ, с	Зміна дози
< 35 (< 1,2)	80 ОД/кг болюсно, збільшуючи дозу до 4 ОД/кг/год
35-45 (1,2-1,5)	40 ОД/кг болюсно, збільшуючи дозу до 2 ОД/кг/год
46-70 (1,5-2,3)	Без змін
71-90 (2,3-3,0)	Зменшити дозу до 2 ОД/кг/год
> 90 (> 3,0)	Припинити інфузію на 1 годину, потім зменшити дозу до 4 ОД/кг/год

## ПРАКТИКА

Таблиця 7. Схеми підшкірного введення низькомолекулярного гепарину чи фондапарину, прийняті для лікування ТЕЛА

Препарат	Доза	Інтервал
Еноксапарин	1,0 мг/кг або 1,5 мг/кг	Кожні 12 годин один раз на добу
Тинзапарин	175 ОД/кг	Один раз на добу
Фондапарин	5 мг (маса тіла < 50 кг) 7,5 мг (маса тіла 50-100 кг) 10 мг (маса тіла > 100 кг)	Один раз на добу

2. Гепарин слід призначати хворим із помірною чи високою клінічною ймовірністю розвитку ТЕЛА до імідж-діагностики (рівень доказовості С). Нефракціонований гепарин використовується для болюсного введення першої дози при масивній ТЕЛА за необхідності швидкого припинення дії антикоагулянтів (рівень доказовості С).

3. Низькомолекулярні гепарини мають таку ж ефективність, як нефракціонований гепарин, але вони більш прості у використанні (рівень доказовості А).

4. Пероральні антикоагулянти призначають одразу після підтвердження діагнозу венозної тромбоемболії. Слід підтримувати МНВ на рівні 2,0-3,0. Після досягнення такого рівня гепарин можна відмінити (рівень доказовості А).

5. Стандартна тривалість терапії пероральними антикоагулянтами складає: 4-6 тижнів за наявності перехідних факторів ризику (рівень доказовості А), 3 місяці при первинній ідіопатичній венозній тромбоемболії (рівень доказовості А) і мінімум 6 місяців при інших формах захворювання. Ризик розвитку кровотеч слід збалансувати з ризиком рецидивів венозної тромбоемболії (рівень доказовості С).

Водночас у рандомізованому контрольованому дослідженні PREVENT після стандартного курсу антикоагулянтної терапії хворі постійно отримували варфарин у низькій дозі (МНВ 1,5-2,0). У групі варфарину повторні тромбози зустрічались рідше, тому кровотечі розвивались рідше.

**Тактика ведення хворих з масивною ТЕЛА****Крок 1. Зупинка серцевої діяльності**

Кардіореспіраторна реанімація.

50 мг альтеплази в/в.

Повторна оцінка стану через 30 хвилин.

**Крок 2. Погіршення стану пацієнта при ТЕЛА**

Консультація спеціаліста.

50 мг альтеплази в/в.

Антибіотики широкого спектру за показаннями.

Термінова ЕхоКГ.

**Крок 3. Рецидиви захворювання**

80 ОД/кг гепарину в/в протягом 5-7 днів, а потім варфарин по 10 мг/добу.

Термінове ЕхоКГ- та ЕКГ-дослідження.

У разі погіршення стану здійснювати Крок 2.

Важливо! У випадку виникнення тромбоцитопенії при застосуванні гепарину переливання тромбоцитарної маси може ускладнити ситуацію, призначення варфарину у великих дозах може викликати гангрену кінцівок.

Таблиця 8. Ефективність довготривалого лікування ТЕЛА згідно з рекомендаціями доказової медицини

Рекомендації	Клас	Рівень доказовості
Для пацієнтів із повторною ТЕЛА лікування антагоністами вітаміну К протягом 3 місяців	I	A
Терапія антагоністами вітаміну К упродовж 3 місяців рекомендована пацієнтам з ТЕЛА нез'ясованої етіології	I	A
Пацієнтам із уперше виявленим епізодом ТЕЛА нез'ясованої етіології, низьким рівнем ризику розвитку кровотеч, можливим досягненням стабільної антикоагуляції повинна проводитися довготривала пероральна антикоагулянтна терапія	IIb	B
Для пацієнтів із повторною ТЕЛА нез'ясованої етіології рекомендована довготривала терапія	I	A
У пацієнтів, які отримують довготривалу антикоагулянтну терапію, очікувана користь від продовження такої терапії повинна регулярно переглядатися	I	C
У пацієнтів із ТЕЛА й онкологічними захворюваннями низькомолекулярні гепарини повинні застосовуватися впродовж перших 3-6 місяців	IIa	B
Після цього періоду антикоагулянтна терапія антагоністами вітаміну К чи низькомолекулярними гепаринами повинна продовжуватися доти, поки онкологічний процес не буде остаточно вилікуваний	I	C
У пацієнтів із ТЕЛА доза антагоністів вітаміну К повинна бути скоригованою задля підтримки рівня МНВ (2,0-3,0), незважаючи на тривалість лікування	I	A

**Помилки й необгрунтовані призначення препаратів при невиконанні рекомендацій доказової медицини у хворих з ТЕЛА**

1. Відмова від профілактичної терапії за наявності факторів ризику розвитку ТЕЛА.

2. Застосування для профілактики та лікування ТЕЛА аспірину (менш ефективний), а не антикоагулянтів.

3. Безконтрольне введення гепарину.

4. Відмова від застосування чи недостатньо тривале застосування антикоагулянтів непрямої дії.

5. Недостатня доза чи безконтрольне призначення антикоагулянтів непрямої дії.

6. Невиконання правил переходу з гепарину на антикоагулянти непрямої дії.

7. Протипоказане введення діуретиків та периферичних вазодилататорів.

**Профілактика**

Профілактика ТЕЛА направлена на попередження причин, що сприяють розвитку захворювання.

Із метою профілактики флеботромбозу в доопераційному періоді призначають:

1. Низькомолекулярні гепарини:

- еноксапарин (клексан, лавенокс) по 40 мг (чи 4000 МО) 1 раз на день чи 30 мг (3000 МО) 2 рази на день;

- фраксипарин (надропарин) по 0,3 мл (чи 3075 МО) впродовж трьох днів, а з 4-го дня – 0,4 мл (чи 4100 МО) 1 раз на день;

- дальтепарин (фрагмін) по 5000 МО 1 раз на день або 2500 МО 2 рази на день;

- ревіпарин (кліварин) по 0,25-0,5 мл (чи 1750-3500 МО) 1 раз на день.

2. Своєчасне розширення ліжкового режиму після операції, мобілізація кінцівок, лікувальна фізкультура, використання антиагрегантних препаратів, а в післяопераційному періоді – застосування еластичної або пневматичної компресії гомілок, еластичних панчох.

3. При рецидивуючій ТЕЛА у нижню порожнисту вену вставляють тимчасові або постійні қава-фільтри шляхом введення катетера через підключичну, яремну або стегнову вену. Після їх імплантації відбувається зниження частоти ТЕЛА на 12-ту добу і через 2 роки спостереження, але қава-фільтри на смертність не впливають.

Қава-фільтри імплантують тільки у тому разі, коли протипоказані антикоагулянти або ТЕЛА на їх фоні рецидивує.

## Література

1. Артеріальні, венозні тромбози та тромбоемболії. Профілактика та лікування // Кровообіг та гемостаз. – 2005. – № 1. – С. 5-22.

2. Денисюк В.І., Денисюк О.В. Доказова внутрішня медицина: Таємниці, стандарти діагностики та лікування. – Вінниця: ДП ДКФ, 2006. – 706 с.

3. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю: Наказ МОЗ України від 19.03.2007 № 128.

4. Рекомендації Європейського товариства кардіологів щодо гострої тромбоемболії легеневої артерії // Внутрішня медицина. – 2008. – № 5-6 (11-12). – С. 107-111.

5. Кемпл І.А., Феннерти А., Миллер А. Руководство Британського торакального общества по веденню больных с предполагаемой тромбоемболией легочной артерии // Пульмонология. – 2005. – № 4. – С. 19-41.

6. Кохлер Г.П. Тромбоемболія легеневої артерії // Внутрішня медицина. – 2007. – № 4. – С. 82-90.

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

## Сравнение влияния ниацина пролонгированного действия и эзетимиба в комбинированной липидснижающей терапии на толщину интима-медии сонных артерий

На научной сессии Американской ассоциации сердца были доложены результаты нового исследования ARBITER-6 – HALTS о влиянии липидснижающей терапии на толщину интими-медиа сонных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Особенности исследования заключались в том, что действие препаратов сравнивалось у больных, успешно пользовавшихся статинами и достигших в результате довольно низких уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Комбинированная терапия включала монотерапию препаратом из группы статинов и эзетимиб или ниацин. Целью комбинированной терапии было еще большее снижение уровня ХС ЛПНП или повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Были отобраны пациенты с ИБС или высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, получавшие длительную терапию статинами. У всех отобранных пациентов уровень ХС ЛПНП на фоне проводимой терапии статинами был < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л), уровень ХС ЛПВП – < 50 мг/дл у мужчин или < 55 мг/дл у женщин (1,3 или 1,4 ммоль/л соответственно). Пациенты были случайным образом распределены на применение ниацина (никотиновой кислоты) замедленного освобождения (целевая доза – 2000 мг/сут) или эзетимиба (10 мг/сут). Первичной конечной точкой было различие между группами в изменениях от исходной средней толщины интими-медиа сонных артерий после 14 месяцев терапии. Испытание было

преждевременно прекращено после предварительного анализа результатов лечения у 208 пациентов. Средний уровень ХС ЛПВП в группе ниацина повысился на 28,4% после 14 месяцев лечения до 50 мг/дл ( $p < 0,001$ ), а средний уровень ХС ЛПНП в группе эзетимиба снизился на 19,32% до 66 мг/дл (1,7 ммоль/л) ( $p < 0,001$ ). Терапия ниацином достоверно снизила уровни ХС ЛПНП и триглицеридов, эзетимиб снизил уровни ХС ЛПВП и триглицеридов. По сравнению с эзетимибом ниацин был более эффективным в отношении изменения средней толщины интими-медиа 14 месяцев ( $p = 0,003$ ) и привел к достоверному уменьшению как средней ( $p = 0,001$ ), так и максимальной толщины интими-медиа сонных артерий ( $p \leq 0,001$  для всех сравнений). Парадоксально, но большее снижение уровня ХС ЛПНП на эзетимибе достоверно ассоциировалось с увеличением толщины интими-медиа ( $R = 0,31$ ,  $p < 0,001$ ). Частота основных сердечно-сосудистых событий была ниже в группе ниацина, чем в группе эзетимиба (1% vs 5%,  $p = 0,04$ ).

Таким образом, испытание сравнительной эффективности показывает, что использование ниацина пролонгированного действия в комбинации со статинами вызывает достоверную регрессию толщины интими-медиа сонных артерий и является более эффективным, чем комбинированная терапия статин/эзетимиб.

[www.nejm.org](http://www.nejm.org)

В.І. Денисюк, О.В. Денисюк, Г.О. Турська,  
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

# Вузликівий поліартеріїт: стандарти діагностики та лікування

**В**узликівий поліартеріїт є складовою частиною васкулітів судин переважно середнього калібру. Класичну форму вузликівого поліартеріїту описали 1986 року Куссмауль і Майер. Епідеміологія цього захворювання вивчена недостатньо. Вузликівий поліартеріїт зустрічається в терапевтичній і ревматологічній практиці рідко. Чоловіки хворіють у 3-5 разів частіше за жінок.

## Визначення

Вузликівий поліартеріїт – це системний некротизуючий васкуліт із переважним ураженням артерій м'язового типу середнього та дрібного калібру з вторинними змінами в органах і системах.

Етіологія захворювання остаточно не з'ясована. У розвитку вузликівого поліартеріїту певне значення надають вірусу гепатиту В. Встановлено, що сприяючими факторами є перенесені інфекції, введення лікарських препаратів (100 найменувань), вакцин, сироваток, інтоксикації, надмірні інсоляції та переохолодження.

Вузликівий поліартеріїт нерідко розвивається після перенесених гострих респіраторних захворювань (включаючи стрептококові).

Патогенез захворювання зводиться до гіперергічної реакції організму у відповідь на етіологічні фактори. Відбувається розвиток аутоімунних реакцій, утворення комплексів антиген-антитіло, котрі відкладаються в судинній стінці і зумовлюють посилення синтезу цитокінів і виникнення запалення.

Імунні комплекси призводять до ураження судин і утворення хемотоксичних речовин, які привертають у вогнище ураження нейтрофіли. Утворені імунні комплекси у великій кількості виділяють протеолітичні ферменти, які пошкоджують судинну стінку. Слід підкреслити, що в патогенезі захворювання має значення здатність нейтрофілів прилипати до ендотелію та синтезувати за наявності комплексу активовані кисневі радикали, що посилюють пошкодження клітинних мембран судин. Поряд із цим, ендотелій судин збільшує виділення факторів, які сприяють підвищенню згортання крові та розвитку тромбоутворень. Велике значення мають виражені гемореологічні порушення, розвиток ДВЗ-синдрому, поширене ураження мікроциркуляторної ланки, розвиток некротичного запалення м'язових артерій дрібного і середнього калібру, частіше на місцях біфуркації та розгалужень артерій [4, 6, 7].

## Класифікація

Виділяють 3 основні форми вузликівого поліартеріїту.

**Клінічна класифікація** (Асоціація ревматологів України, 2004) [3, 5]:

*Перебіг:* гострий, підгострий, хронічний.

*Активність процесу:* відсутня (0), мінімальна (I), помірна (II), висока (III).

*Стадія:* початкова, розгорнута, термінальна.

*Клініко-морфологічна характеристика ураження:*

- шкіра – судинна папуло-петехіальна пурпура, бульозні, везикулярні висипання, ліведо, некротичні зміни шкіри, дигітальний некроз фаланг пальців (рідко – підшкірні вузлики);
- кістково-м'язова система – суглобово-м'язовий синдром (артрит, артралгії, міастенічний синдром з міалгіями);
- периферична нервова система – асиметрична полінейропатія (ураження черепно-мозкових нервів, ліктьового нерва тощо);
- центральна нервова система (ЦНС) – інфаркт мозку, геморагічний інсульт, психози;
- нирки – судинний тип патології, іноді інфаркти, хронічна ниркова недостатність (ХНН) (рідко – гломерулонефрит);
- легені – васкуліт легеневий, інтерстиціальна пневмонія, плеврит, інфаркт міокарда;
- система кровообігу – інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія;
- шлунково-кишковий тракт – панкреатит, холецистити, кровотечі, інфаркт печінки, гематоми;
- ендокринна система й очі – орхіт, епідидиміт, кон'юнктивіт, ірит, увеїт.

Варіанти перебігу вузликівого поліартеріїту: доброякісний, повільно прогресуючий, рецидивуючий, швидко прогресуючий, гострий (злоякісний, блискавичний).

Приклад формулювання діагнозу: вузликівий поліартеріїт, класичний варіант, повільно прогресуючий перебіг, активна фаза, активність I з ураженням нирок (нефропатія з сечовим синдромом, ХНН I ступеня) і серця (коронарит), серцева недостатність I стадії, функціональний клас II.

## Клініка

Виділяють великі та малі діагностичні критерії вузликівого поліартеріїту.

Великі критерії:

- ураження нирок;
- коронарит;
- абдомінальний синдром;

## ЛЕКЦІЯ

- поліневрит;
- бронхіальна астма з еозинофілією.

Малі критерії:

- лихоманка;
- зменшення маси тіла;
- міалгічний синдром.

Діагноз достовірний за наявності 3 великих і 2 малих критеріїв. Інші діагностичні критерії наведені в таблиці 1.

## Лікування

Лікування захворювання відбувається за алгоритмом.

**Крок 1.** Основне лікування здійснюється гормональними (глюкокортикостероїди) та негормональними (цитостатики) препаратами. Глюкокортикоїд преднізолон призначають спочатку в дозі 1-2 мг/кг/добу, в гостру фазу хвороби – 60-100 мг/добу, пацієнтам з астматичним варіантом – 40-80 мг/добу, поєднуючи пероральне введення препарату з парентеральним.

Імунодепресанти азатіоприн (імуран) призначають у дозі 1-2 мг/кг, циклофосфамід (циклофосфан) – у дозі 1-2 мг/кг/добу. При блискавичній формі захворювання використовують пульс-терапію: 1000 мг метилпреднізолону внутрішньовенно 3 дні поспіль і один день додаємо 1000 мг циклофосфану внутрішньовенно. Імунодепресанти призначають при недостатній ефективності глюкокортикостероїдів і при швидко прогресуючому тяжкому ураженні нирок, астматичному синдромі та тяжкому перебігові захворювання [2, 5].

**Крок 2.** Впродовж активного періоду застосовують нестероїдні протизапальні (НПЗП) й амінохінолінові препарати:

- диклофенак – 75-150 мг/добу;
- німесулід (найз) – 100-200 мг/добу;
- моваліс – 7,5 мг/добу;
- кеторолака трометамін (кеторол) – 30 мг/добу;
- гідроксихлорохін – 0,2 г/добу.

**Крок 3.** Застосовують антикоагулянти, антиагреганти й ангіопротектори при гіперкоагуляції, гіперагрегації тромбоцитів, порушеннях мікроциркуляції, ДВЗ-синдромі:

Таблиця 1. Діагностичні критерії вузликового поліартеріїту (Американська колегія ревматологів, 1990)

Критерії	Визначення
Схуднення більше 4 кг	Не пов'язана з харчуванням втрата маси тіла на 4 кг і більше від початку захворювання
Сітчасте ліведо	Плямисті, сітчасті зміни малюнка шкіри на кінцівках і тулубі
Болючість у яечках	Не пов'язане з інфекцією, травмою відчуття болючості в яечках
Міалгії, слабкість чи болючість у м'язах ніг	Дифузні міалгії (окрім плечового поясу чи поперекової ділянки) або слабкість і болючість у м'язах нижніх кінцівок
Мононеврит або полінейропатія	Розвиток відповідних неврологічних проявів
Діастолічний артеріальний тиск (АТ) > 90 мм рт. ст.	Підвищення АТ
Підвищення рівня сечовини або креатиніну в крові	Вміст сечовини > 14,4 ммоль/л чи креатиніну > 133 мкмоль/л, не пов'язаний з деградацією чи обструкцією сечовивідних шляхів
Вірус гепатиту В	Наявність HbsAg чи антитіл до нього в сироватці крові
Артеріографічні зміни	Аневризми чи оклюзії вісцеральних артерій при артеріографії, не пов'язані з атеросклерозом, фіброміязовою дисплазією й іншими незапальними захворюваннями
Біопсія дрібних і середніх артерій	Гранулоцитарна та мононуклеарно-клітинна інфільтрація стінки судин при морфологічному дослідженні

Таблиця 2. Тактика лікування хворих із тяжкими формами вузликового поліартеріїту [Savage C. et al., 1997]

Етап	Метод лікування	
Ескалаційна терапія	Активний тяжкий перебіг із підвищеним рівнем креатиніну > 500 мкмоль/л або з легеневиими геморагіями – 7-10 процедур плазмаферезу впродовж 14 днів (видалення плазми об'ємом 60 мл/кг із заміщенням її відповідним об'ємом 4,5-5%-го розчину альбуміну) або пульс-терапія метилпреднізолоном (15 мг/кг/добу) впродовж трьох днів	
Індукційна терапія 4-6 місяців	Цитостатик	Глюкокортикоїд
	Циклофосфан 2 мг/кг/добу впродовж 1 місяця (максимально – 150 мг/добу); знизити дозу на 25%, якщо вік хворих > 60 років Кількість лейкоцитів повинна бути > 4 x 10 <sup>9</sup> /л	Преднізолон 1 мг/кг/добу (максимально – 80 мг/добу), знизувати дозу кожний тиждень до 10 мг/добу; приймати впродовж 6 місяців
Підтримуюча терапія	Азатіоприн 2 мг/кг/добу	Преднізолон 5-10 мг/добу

- гепарин – 20000 ОД/добу 1-2 місяці;
- фраксипарин – 0,3-0,6 мл/добу 1-2 місяці;
- дипіридамол (курантил) – 225-300 мг/добу 3 місяці;
- трентал (пентоксифілін, агапурин) – 600-1200, а потім 300 мг/добу.

**Крок 4.** Корекцію АТ здійснюють за допомогою інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиків, бета-адреноблокаторів, антагоністів кальцію та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

**Крок 5.** Застосовують еферентну терапію за відсутності ефекту від прийому глюкокортикостероїдів, імунодепресантів і протипоказань до них:

- гемосорбція – на курс 3-5 процедур;
- плазмаферез – на курс 3-5 процедур;
- імуносорбція – на курс 3-5 процедур.

Тактика лікування вузликового поліартеріїту наведена в таблиці 2.

Критерії ефективності лікування: позитивна динаміка клініки, нормалізація лабораторних й імунологічних показників активності запального процесу (лейкоцити, імуноглобуліни, антинуклеарний фактор, циркулюючий імунний комплекс, морфологічні зміни у судинах).

## Прогноз

Терапія вузликового поліартеріїту комбінацією глюкокортикоїдів і цитостатиків призводить до 5-річного виживання в 60-80% пацієнтів. У більшості випадків безпосередньою причиною смерті є серцево-судинні катастрофи. До несприятливих прогностичних факторів належать: вік від 50 років, ураження нирок, серця, органів травлення, ЦНС.

## Профілактика

Первинна профілактика – це попередження виникнення етіологічних факторів захворювання. Вторинна профілактика вузликового поліартеріїту здійснюється із застосуванням глюкокортикостероїдів, імунодепресантів, НПЗП, антиагрегантів, гіпотензивних засобів в оптимальних підтримуючих дозах тривалий час. Така профілактика направлена на попередження рецидивів захворювання та покращення функції органів.

Список літератури знаходиться в редакції.



## ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО УКРАИНА

### ежегодный национальный конгресс

Министерство  
здравоохранения Украины

Академия  
медицинских наук Украины

Институт  
геронтологии АМН Украины

#### Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе III Национального конгресса «Человек и Лекарство — Украина». Уже стало доброй традицией ежегодное проведение престижного медицинского форума в Киеве в самом начале весны. Очередной Конгресс состоится 24–26 марта 2010 г. в столичном Доме кино.

Основной целью Конгресса является улучшение и развитие здравоохранения в Украине путем обеспечения врачей современной, достоверной информацией о последних достижениях медицинской науки и техники, результатах клинических исследований, рекомендациях по лечению заболеваний, новых лекарственных препаратах.

В работе Конгресса принимают участие ведущие отечественные и зарубежные ученые, сотрудники НИИ и вузов медицинского профиля, практикующие врачи со всей Украины, руководители и специалисты органов управления здравоохранения.

Мультидисциплинарность научной программы Конгресса позволяет врачам из разных областей медицины углубить свои знания в основной и смежных специальностях, а также обменяться практическим опытом и просто пообщаться с коллегами.

В центре внимания научной программы Конгресса — наиболее актуальные вопросы здравоохранения Украины, мировые тенденции, научные достижения и новейшие разработки, результаты клинических исследований. Основные научно-практические направления форума охватывают вопросы диагностики и терапии в кардиологии, ревматологии, пульмонологии, неврологии и психиатрии, гастроэнтерологии, эндокринологии, педиатрии, а также инфекционных болезней и антибиотикотерапии.

В рамках Конгресса в холлах Дома кино состоится выставка лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения и специализированных изданий.

**Для регистрации в качестве официального делегата** необходимо направить в адрес оргкомитета Конгресса регистрационную карту и квитанцию об оплате регистрационного взноса. Стоимость регистрационного взноса составляет 24 грн. Официально зарегистрированные участники получают индивидуальное приглашение на Конгресс, сборник тезисов докладов, научную программу, сертификат участника Конгресса, а также другие информационно-справочные материалы.

В рамках научной программы Конгресса будет издан сборник тезисов докладов. Стоимость публикации тезисов составляет 90 грн за одну работу. Требования к оформлению тезисов можно найти на сайте оргкомитета [www.newvivo.com.ua](http://www.newvivo.com.ua)

#### Официальный спонсор



TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

#### Научный спонсор



#### Информационные партнеры



#### Оргкомитет



## РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ДЕЛЕГАТА

Фамилия \_\_\_\_\_

Имя \_\_\_\_\_

Отчество \_\_\_\_\_

Ученая степень \_\_\_\_\_

Ученое звание \_\_\_\_\_

Область практической работы \_\_\_\_\_

Место работы \_\_\_\_\_

Должность \_\_\_\_\_

Адрес для переписки    Домашний    Служебный

Индекс \_\_\_\_\_ Страна \_\_\_\_\_ Область \_\_\_\_\_ Район \_\_\_\_\_

Город \_\_\_\_\_ Улица \_\_\_\_\_ Дом \_\_\_\_\_ Корпус \_\_\_\_\_ Квартира \_\_\_\_\_

Телефоны: Служебный (\_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_ Факс (\_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

Домашний (\_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_ Мобильный (\_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

e-mail: \_\_\_\_\_

## ПОВІДОМЛЕННЯ

## Отримувач платежу

ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

Рахунок  
отримувача 26001241379800Код  
ЄДРПОУ 36530311в АКІБ «УкрСиббанк», м. Харків  
МФО 351005

Платник \_\_\_\_\_

Прізвище, ім'я, по батькові

Поштовий індекс та адреса платника

Призначення платежу	Вартість	Кількість	Загалом до сплати
Публікація тез у збірці матеріалів III Конгресу «Человек и Лекарство — Украина», в т. ч. ПДВ	90 грн		

Касир \_\_\_\_\_

Підпис платника \_\_\_\_\_

## КВИТАНЦІЯ

## Отримувач платежу

ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

Рахунок  
отримувача 26001241379800Код  
ЄДРПОУ 36530311в АКІБ «УкрСиббанк», м. Харків  
МФО 351005

Платник \_\_\_\_\_

Прізвище, ім'я, по батькові

Поштовий індекс та адреса платника

Призначення платежу	Вартість	Кількість	Загалом до сплати
Публікація тез у збірці матеріалів III Конгресу «Человек и Лекарство — Украина», в т. ч. ПДВ	90 грн		

Касир \_\_\_\_\_

Підпис платника \_\_\_\_\_

## ПОВІДОМЛЕННЯ

## Отримувач платежу

ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

Рахунок  
отримувача 26001241379800Код  
ЄДРПОУ 36530311в АКІБ «УкрСиббанк», м. Харків  
МФО 351005

Платник \_\_\_\_\_

Прізвище, ім'я, по батькові

Поштовий індекс та адреса платника

Призначення платежу	Вартість	Кількість	Загалом до сплати
Реєстраційний внесок за участь в III Конгресі «Человек и Лекарство — Украина», в т. ч. ПДВ	24 грн		

Касир \_\_\_\_\_

Підпис платника \_\_\_\_\_

## КВИТАНЦІЯ

## Отримувач платежу

ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

Рахунок  
отримувача 26001241379800Код  
ЄДРПОУ 36530311в АКІБ «УкрСиббанк», м. Харків  
МФО 351005

Платник \_\_\_\_\_

Прізвище, ім'я, по батькові

Поштовий індекс та адреса платника

Призначення платежу	Вартість	Кількість	Загалом до сплати
Реєстраційний внесок за участь в III Конгресі «Человек и Лекарство — Украина», в т. ч. ПДВ	24 грн		

Касир \_\_\_\_\_

Підпис платника \_\_\_\_\_