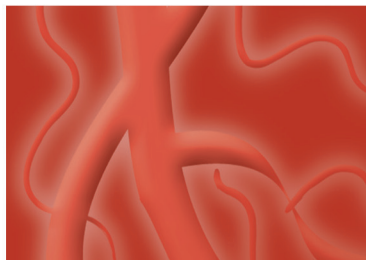


# Практична ангіологія<sup>©</sup>



Фармак<sup>®</sup>



Прокладає  
шлях життю!

Фленокс<sup>™</sup>  
Enoxaparin

сучасний  
антикоагулянт  
прямої дії



Виробник: ВАТ "Фармак"  
м. Київ, вул. Фрунзе, 63  
0 (44) 239 19 44  
[www.farmak.ua](http://www.farmak.ua)

Реєстраційний номер: UA/9353/01/01 від 02.02.09.  
Перед застосуванням лікарського засобу  
необхідна консультація з лікарем.  
\*\*\*

## ЗМІСТ

### КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Корекція порушень коагуляційного гемостазу, зміни функціонального стану міокарда у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутньою дисциркуляторною енцефалопатією за допомогою препарату Фленокс<sup>™</sup> та вплив на прогноз  
В.В. Батушкін. . . . . 5

### ПРАКТИКУМ

Окклюзионная болезнь периферических артерий: что мы можем сделать для пациента уже сегодня?  
В.Г. Мишалов, В.А. Черняк. . . . . 12

Кардиологические аспекты антифосфолипидного синдрома  
Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Р.Ш. Житкова и др. . . . . 43

### РЕКОМЕНДАЦІЇ

Руководство ACC/AHA/HRS по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий: обновление 2011 года . . . . . 20

### ПОРТРЕТ ПРЕПАРАТУ

Метаболическая терапия в ангиологии: в центре внимания — возможности препарата Мексикор . . . . . 28

### ЛЕКЦІЯ

Тромбоэмболия легочной артерии: современное состояние проблемы  
Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, И.А. Перуева . . . . . 32

### АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ

Клінічне значення сучасних методів візуалізації атеросклеротичних уражень  
Ю.А. Іванів, В.П. Євтух . . . . . 39

Суточное мониторирование артериального давления  
А.В. Стародубова, А.А. Копелев . . . . . 50

### ОГЛЯД

Предгипертензия (повышенное нормальное артериальное давление): лечить или наблюдать?  
В.В. Фомин, М.М. Северова, А.В. Салдакеева и др. . . . . 56

### КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Миксома трехстворчатого клапана у пациентки с сердечной недостаточностью  
E. Vizzardi, A. D'Aloia, E. Chiari et al. . . . . 62

ДАЙДЖЕСТ . . . . . 64

**Засновник**

**Ігор Іванченко**

**Керівник проекту**

**Тетяна Артюніна**

**Видавець**

**ТОВ «ГІРА «Здоров'я України»**

**Генеральний директор**

**Тетяна Артюніна**

**Медичний консультант**

**Валерій Кідонь**

**Шеф-редактор**

**Олена Терещенко**

**Tereshchenko@id-zu.com**

**Медичний редактор**

**Костянтин Кремець**

**Літературний редактор/коректор**

**Наталія Сахно**

**Світлана Кабанова**

**Дизайн/верстка**

**Віра Длужевська**

**Директор з маркетингу і реклами**

**Галина Солом'яна**

**Solomyanaya@id-zu.com**

**Відділ передплати та розповсюдження**

**(044) 391-31-40**

**Алла Парубець**

**parubec@id-zu.com**

**Реєстраційне свідоцтво**

**КВ № 10332 від 30.08.2005 р.**

**Підписано до друку 28.02.2011 р.**

**Друкарня — ТОВ «Видавничий дім**

**«Аванпост-Прим».**

**03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3**

**Передплатний індекс — 94976**

**Тираж 10 000 прим.**

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Статті та макети з позначкою \*\*\* публікуються на правах реклами. Відповідальність за зміст рекламних публікацій несе рекламодавець. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються. Захищено авторським правом.

**Адреса редакції:**

**04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35А,**

**2-й поверх**

**Тел./факс: (044) 391-31-40**

**[www.angio.health-ua.com](http://www.angio.health-ua.com)**

**Беловол Александр Николаевич**

Член-корреспондент НАМН України, д.мед.н., професор, кафедра внутрішньої медицини №1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету (г. Харків)

**Денисюк Віталій Іванович**

Д.мед.н., професор, завідує кафедрою внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету імені Н.І. Пирогова (г. Вінниця)

**Дзяк Георгій Вікторович**

Академик НАМН України, д.мед.н., професор, ректор Дніпропетровської державної медичної академії (г. Дніпропетровськ)

**Долженко Марина Николаевна**

Д.мед.н., професор кафедри кардіології і функціональної діагностики Національної медичної академії послідипломного освіти імені П.Л. Шупика (г. Київ)

**Зербино Дмитрій Деонисович**

Д.мед.н., академик НАМН України і Української екологічної академії наук, директор інституту клінічної патології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (г. Львів)

**Кобалава Жанна Давидовна**

Д.мед.н., професор кафедри внутрішніх захворювань і клінічної фармакології Російського університету дружби народів (г. Москва)

**Кулик Любомир Владимирович**

К.мед.н., керівник Львівського центру серцевої хірургії (г. Львів)

**Маньковский Борис Никитович**

Д.мед.н., професор, завідує кафедрою діабетології Національної медичної академії послідипломного освіти імені П.Л. Шупика (г. Київ)

**Митченко Елена Ивановна**

Д.мед.н., професор, керівник відділу дисліпидемій Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

**Мищенко Тамара Сергеевна**

Д.мед.н., професор, керівник відділу судинної патології головного мозку Інституту неврології, психіатрії і наркології НАМН України, головний невролог МЗ України (г. Харків)

**Московко Сергей Петрович**

Д.мед.н., завідує кафедрою нервових захворювань Вінницького національного медичного університету імені Н.І. Пирогова (г. Вінниця)

**Никульников Павел Иванович**

Д.мед.н., завідує відділом хірургії судин Інституту хірургії і трансплантології НАМН України (г. Київ)

**Паньків Владимир Іванович**

Д.мед.н., професор, завідує відділом профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії і трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України (г. Київ)

**Пархоменко Александр Николаевич**

Д.мед.н., професор, завідує відділенням реанімації і інтенсивної терапії Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

**Сиренко Юрий Николаевич**

Д.мед.н., професор, керівник відділу артеріальної гіпертензії Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

**Тронько Николай Дмитриевич**

Член-корреспондент НАН і НАМН України, д.мед.н., професор, директор Інституту ендокринології і обміну речовин імені В.П. Комиссаренко (г. Київ)

**Фонякин Андрей Викторович**

Д.мед.н., керівник лабораторії кардіоневрології Научно-дослідницького інституту неврології РАМН (г. Москва)

**Яворская Валентина Алексеевна**

Д.мед.н., професор кафедри невропатології і нейрохірургії Харківської медичної академії послідипломного освіти (г. Харків)



## Корекція порушень коагуляційного гомеостазу, зміни функціонального стану міокарда у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутньою дисциркуляторною енцефалопатією за допомогою препарату Фленокс™ та вплив на прогноз

**Т**ромбоз, який виникає внаслідок розриву бляшки в коронарних судинах з більшим чи меншим ступенем стенозу, вважається патофізіологічною основою гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Вогнища розпаду тканини міокарда є джерелом надходження в кров тканинної тромбoplastину й інших речовин із високими прокоагулянтними властивостями [2]. Це призводить до прогресивного збільшення коагулопатичного потенціалу крові, стійкої гіперкоагуляції, що безперечно спричинює порушення балансу в системі гомеостазу, зрив протизгортувальних механізмів [11]. Відомо, що в мозку людини наявні специфічні рецептори тромбіну і, оскільки внаслідок перенесеного інсульту їх функція порушується, навіть невелика тромбінемія може призвести до утворення мікроагрегатів, що погіршує кровопостачання перивогнищевої зони [6].

Імовірно, поєднання структурно-морфологічних змін, перш за все з боку судинної системи головного мозку та меншою мірою мозкової тканини, що зумовлюють клінічні симптоми дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕП) та тяжких і різноспрямованих зрушень в системі гомеостазу внаслідок ГІМ, дозволяє розглядати цей стан як досить складний для вибору ефективного антитромботичного лікування. Агресивна терапія антикоагулянтами потребує особливої уваги та своєчасної діагностики гіпокоагуляції у зв'язку з можливістю загострення ДЕП, трансформації у геморагічний інсульт і розвитку набряку мозку з подальшими життєво небезпечними ускладненнями.

Метою цього дослідження є порівняльна оцінка ефективності та переносимості препарату **Фленокс™** (Фармак®, Україна) у лікуванні хворих із ГІМ з елевацією сегмента ST (STEMI) з супутньою ДЕП. У процесі дослідження визначали спектр гіпокоагуляційного впливу препарату **Фленокс™** на показники коагуляційного гомеостазу і системи фібринолізу,

зміни судинно-рухової функції ендотелію і функціонального стану міокарда.

### Матеріали і методи

У дослідження було включено 135 хворих із ІМ у гострій стадії з елевацією сегмента ST віком 52–78 років (у середньому  $62,4 \pm 5,2$  року) із супутньою ДЕП.

Патоморфологічна картина ДЕП, за даними магнітно-резонансної томографії, характеризувалася комплексом ознак, що відповідають морфоструктурним змінам з боку інтракраніальних судин (плазморагії, фібриноїдний некроз з формуванням купелоподібних аневризм, ремодельовання пристінкових та обтураційних тромбів у просвіті судин) або оточуючої їх мозкової речовини (периваскулярний енцефалолізис, вогнища неповного некрозу мозкової тканини).

Клініка ДЕП проявлялася загально-мозковими симптомами — у 102 (75,6%) хворих відзначали головний біль, у 43 (31,8%) — вестибулярні розлади. Найчастіше вони проявлялися такими симптомами: запамороченням, дискоординацією рухів, відчуттям похитування. Розсіяну неврологічну мікросимптоматику, яка характеризувалася онімінням язика, носа, нерізкими парестезіями кінцівок або короткочасною слабкістю у кінцівках, виявляли у 29 (21,5%) обстежених хворих. Частіше вона була зумовлена дифузними ішемічними змінами головного мозку внаслідок органічного ураження.

Слід відзначити, що лише 87 (64,8%) хворих перенесли гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) протягом останніх 6 років. У 126 (93,3%) хворих церебральний атеросклероз поєднувався з артеріальною гіпертензією. Важливо, що тільки у 23 (17,0%) хворих показники артеріального тиску на момент ГІМ були стабілізовані на цільових значеннях.

Згідно з призначеною антикоагулянтною терапією, хворі були розподілені на 2 групи. У першу групу



війшло 53 хворих, у лікуванні яких був застосований еноксапарин (Фленокс™, Фармак®) у дозі 1 мг/кг 2 рази на добу. Другу групу становили 82 хворих із ГІМ такого ж віку, яким було введено нефракціонований гепарин (НФГ) за звичайною схемою лікування — внутрішньовенно 5000 Од болюсно, з подальшим крапельним внутрішньовенним введенням 1000 Од/год, під контролем частково активованого тромбoplastинового часу (ЧАТЧ). Середнє значення ЧАТЧ у хворих другої групи становило  $76,4 \pm 12,3$  с, а середня тривалість антикоагулянтної терапії —  $7,1 \pm 0,7$  днів. Необхідно наголосити на особливості використаного нами режиму введення еноксапарину, що характеризується поступовим зниженням дози низькомолекулярних гепаринів (НМГ) перед його відміною (рис. 1) [3].

Більшість хворих у госпітальний період отримували бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), статини. Аспірин призначали в дозі 325 мг у 1-шу добу, далі — 75 мг/добу на тривалий час, клопидогрел — 75 мг/добу.

Клініко-анамнестичні дані досліджуваних хворих наведені в таблиці 1. У другу групувійшло більше хворих похилого віку (25 (30,5%)), ніж у першу (10 (18,9%)) ( $p = 0,12$ ).

Більше третини хворих у кожній групі становили жінки. Цукровий діабет був діагностований у кожного п'ятого хворого. Чверть хворих на момент інфаркту курили. Не було розбіжностей за характеристиками самого ГІМ чи початком призначення антикоагу-

лянтної терапії. Антикоагулянтні засоби відміняли поступово, а саме в ранкові години.

Функціональну активність ендотелію резистивних артерій досліджували флоуметричним методом за допомогою тесту реактивної гіперемії.

Венозна оклюзивна флоуметрія характеризувалася вимірюванням об'ємної швидкості кровотоку до та на піку реактивної гіперемії з визначенням приросту об'ємної швидкості кровотоку (ПОШК) та індексу реактивності (ІР) за оригінальною методикою [1]. Дослідження коагуляційного гемостазу проводили за допомогою оцінки часу згортання крові (ЧЗК) — загальний коагуляційний тест, часу рекальцифікації плазми (ЧРП), ЧАТЧ, тромбінового часу (ТЧ), толерантності плазми до гепарину (ТПГ). Загальна фібринолітична активність плазми крові контролювалася за допомогою визначення фібринолітичної активності еуглобуліну плазми (ФАЕП). Антикоагулянтну активність ендотелію визначали за динамікою рівнів антитромбіну ІІІ (АТ ІІІ) та протеїну С (ПС). Для дослідження використовували діагностику НПО «Ренам» (Росія) та «Human» (Німеччина) [2].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.0, аналіз виживаності — за методом множинних оцінок Каплана — Майєра. Аналіз розбіжності частот виконували з врахуванням класичного критерію  $\chi^2$  за Пірсоном, у невеликих вибірках обчислювалася поправка Йетса на безперервність.

## Результати та їх обговорення

Загальний показник серцево-судинної смертності на 30-ту добу у нашому дослідженні становив 11,1%. На основі застосування призначеного антикоагулянту, найбільше значення показника спостерігалось в групі НФГ — 13,4% хворих (табл. 2). **Серед хворих, що отримували еноксапарин, показник серцево-судинної смертності був майже у 2 рази нижчим ( $p = 0,25$ ).**

За кількістю випадків рецидиву інфаркту міокарда групи майже не розрізнялися.

Разом з тим загострення ДЕП спостерігали вдвічі частіше у другій групі. У 10 (12,1%) хворих це проявлялося

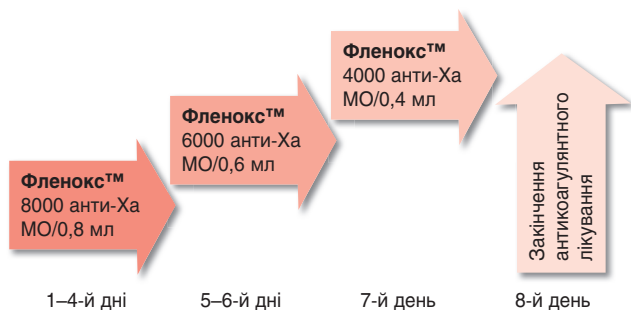


Рис. 1. Схема застосування препарату Фленокс™ (Фармак®) у дослідженні

Таблиця 1. Клініко-анамнестична характеристика досліджуваних груп хворих із ГІМ

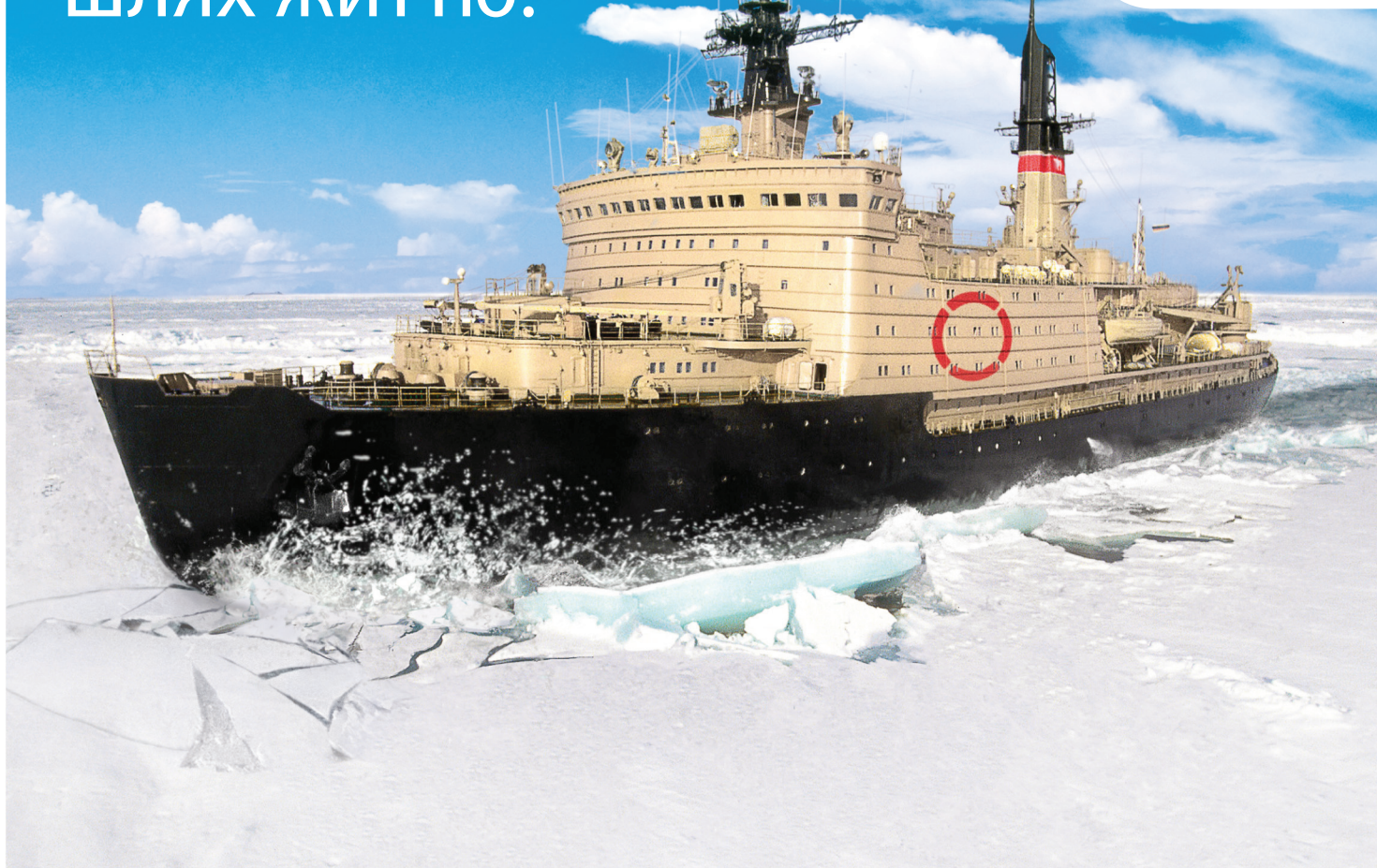
Ознака	Група Фленоксу	Група НФГ
	Перша група (n = 53)	Друга група (n = 82)
Середній вік, років	63,5 ± 4,7	69,7 ± 6,1
Стать: чоловіча	36 (67,9%)	52 (63,2%)
жіноча	17 (32,1%)	30 (36,8%)
Загальномоозкові симптоми	40 (75,5%)	62 (75,6%)
Вестибулярний синдром	16 (30,2%)	27 (32,9%)
Розсіяна мікросимптоматика	12 (22,6%)	17 (20,7%)
Перенесений інсульт	37 (69,8%)	50 (60,9%)
Артеріальна гіпертензія	49 (92,4%)	77 (93,9%)
Цукровий діабет	10 (18,9%)	16 (19,5%)
Куріння	14 (26,4%)	23 (28,0%)

Таблиця 2. Частота несприятливих подій у хворих із ГІМ після фібринолітичної терапії (ФЛТ) протягом 30 днів при лікуванні препаратом Фленокс™ (Фармак®)

Подія	Досліджувані групи		p
	Перша група (n = 53)	Друга група (n = 82)	
Серцево-судинна смерть	4 (7,5%)	11 (13,4%)	0,28
Реінфаркт	3 (5,7%)	6 (7,3%)	0,40
Післяінфарктна стенокардія (ПІС)	5 (9,4%)	10 (12,2%)	0,47
Серцево-судинна смерть + реінфаркт + ПІС	12 (22,6%)	27 (32,9%)	0,20
Погіршення ДЕП	5 (9,4%)	14 (17,1%)	0,30
Серцево-судинна смерть + реінфаркт + ПІС + погіршення ДЕП	17 (24,4%)	41 (41,4%)	0,04
Серцева недостатність (СН)	8 (15,1%)	13 (15,9%)	0,92

# Прокладає шлях життю!

Фармак®



## Фленокс™ – сучасний антикоагулянт прямої дії Enoxaparin



Виробник: ВАТ "Фармак", м. Київ, вул. Фрунзе, 63  
0 (44) 239 19 44

[www.farmak.ua](http://www.farmak.ua)

Реєстраційний номер: UA/9353/01/01 від 02.02.09.  
Перед застосуванням лікарського засобу необхідна консультація з лікарем.

\*\*\*



появою або посиленням головного болю, який у 4 (4,8%) пацієнтів супроводжувався нудотою, легкими менінгеальними ознаками у вигляді нерізкої ригідності потиличних м'язів. Ще у 6 (7,2%) хворих загострення характеризувалися симптомами подразнення структур зорового аналізатора (світлові плями, спіралі, мушки). Як правило, поява зорових порушень була зумовлена дисфункцією зорового аналізатора на рівні кіркових центрів у потиличних частках або ураженням сітківки [5]. Необхідно звернути увагу на те, що у цій групі вік хворих був більшим — в середньому він становив  $72,6 \pm 3,2$  року.

ПС виникала майже з однаковою частотою — у кожного 8 пацієнта, що може вказувати на множинність атеросклеротичного ураження вільцевих судин в обстежених хворих. Необхідно відзначити, що напади ПС частіше спостерігалися в другій половині досліджуваного періоду, коли хворі виходили на пік фізичної активності, а антикоагулянтна терапія була вже завершена.

У цілому рання антиішемічна дія НФГ була нижчою, ніж НМГ еноксапарину: за проміжною кінцевою точкою серцево-судинна смерть + реінфаркт + ПС протягом 1 міс визначалася певна перевага лікування НМГ над НФГ (27,8%;  $p = 0,20$ ). Отримані дані узгоджуються з результатами метааналізу S.A. Murphy, C.M. Gibson, D.A. Morrow та співавторів (2007), що на 49 088 хворих із 12 великих досліджень показали зниження відносного ризику аналогічних подій на 16,3% ( $p < 0,001$ ) саме при застосуванні еноксапарину [9]. **При приєднанні випадків загострення ДЕП лікування еноксапарином у нашому дослідженні достовірно (на 35,8%) знижувало ризик несприятливих подій протягом першого місяця після ГІМ (BP = 0,64; 95% ДІ 0,41–0,98;  $p = 0,04$ ).**

Випадки гострої лівошлуночної недостатності виявляли майже у 14% хворих, їх розподіл по досліджуваним групам не залежав від виду призначеної антикоагулянтної терапії. Як і прояви хронічної СН, їх

частота швидше за все залежала від розміру ураження та ступеня відновлення внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Як відомо, основною точкою застосування антикоагулянтної терапії вважається гемокоагуляційний гемостаз, результати дослідження якого наведені в таблиці 3.

Генералізована гіперкоагуляція, що виникає в 1-шу добу ГІМ у хворих із попереднім ушкодженням церебральних структур, які самі беруть участь у регуляції гемостазу, зумовлює збільшення вже наявних порушень згортання крові та спричиняє негативні зміни в системі природних антикоагулянтів та фібринолізу.

Майже у всіх обстежених хворих у 1-шу добу захворювання відзначали істотне збільшення показників згортання крові. Патологічні значення ЧАТЧ та ТЧ, що вказували на значну гіперкоагуляцію, поєднувалися з певним дефіцитом інгібіторів, блокуючих дію тромбіну. На це вказувало зниження рівнів АТ III та ПС, максимальні зміни яких відзначали в осіб, що перенесли інсульт у минулому. АТ III вважається основним інгібітором тромбіну і також впливає на активність XIIa, XI, IXa та VIIa факторів згортання крові, пригнічуючи їх [2, 9]. У 1-шу добу ГІМ його середній рівень в крові був знижений на 22,8% ( $p = 0,04$ ).

Визначення вмісту функціонально-активного ПС має важливе значення для оцінки антикоагулянтного потенціалу крові. Як відомо, активований ПС вибірково розщеплює фактори згортання крові Va і VIIIa. У нашому дослідженні його значення були на 35,1% ( $p = 0,024$ ) нижчими, ніж серед пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС) [1, 3]. Згідно з даними літератури, зменшення вмісту інгібіторів системи згортання крові негативно впливає на циркуляцію тромбін-антитромбінового комплексу [2, 5, 10].

За результатами нашого дослідження, введення антикоагулянтів призводить до значного пригнічення

Таблиця 3. Динаміка показників плазмового гемостазу у хворих із ГІМ із супутньою ДЕП залежно від виду антикоагулянтної терапії

Ознака	Досліджувані групи					
	Перша група (n = 53)			Друга група (n = 82)		
	Термін спостереження					
	1-ша доба	7-й день	30-й день	1-ша доба	7-й день	30-й день
ЧЗК, хв	5,31 ± 0,6	7,43 ± 0,4	6,11 ± 0,5	4,7 ± 0,7	8,9 ± 0,6	5,71 ± 0,2
Гематокрит, %	43,3 ± 4,2	45,3 ± 4,2	47,3 ± 4,1	43,5 ± 4,1	47,5 ± 4,4	46,8 ± 4,2
ЧАТЧ, с	17,8 ± 1,7	40,9 ± 3,2	23,1 ± 3,4	16,2 ± 1,4	64,8 ± 5,6	27,4 ± 2,8
ТЧ, с	14,3 ± 2,7	25,2 ± 2,4	18,7 ± 2,0	13,0 ± 3,0	36,9 ± 2,9	16,6 ± 1,6
ФН, г/л	4,4 ± 0,4	3,4 ± 0,3	3,2 ± 0,3	4,8 ± 0,4	3,7 ± 0,8	3,6 ± 0,3
ФАЕП, хв	112 ± 12,4	216 ± 22,3	140,3 ± 10,1	104 ± 10,2	152,3 ± 10,6	138,3 ± 12,5
ТПГ, хв	6,2 ± 0,6	10,8 ± 0,8	5,1 ± 0,5	6,7 ± 0,6	17,1 ± 0,8	8,4 ± 0,7
ЧРП, с	109,9 ± 13,4	137,3 ± 12,3	110,4 ± 9,3	104,1 ± 12,8	158,4 ± 12,3	116,7 ± 11,3
АТ III, %	50,2 ± 6,2	87,6 ± 7,2	92,0 ± 8,5	58,1 ± 4,7	48,4 ± 4,2	84,3 ± 7,1
ПС, %	63,7 ± 5,6	84,1 ± 7,4	86,1 ± 8,6	68,3 ± 6,7	72,4 ± 8,7	83,7 ± 8,8

Примітки: \* —  $p < 0,05$  по відношенню до аналогічного показника групи порівняння;  $p < 0,05$  по відношенню до аналогічного показника на 1-шу добу.



системи згортання крові протягом перших 7 днів лікування. Це стосується показників ЧАТЧ, ТЧ, що збільшувалися у хворих обох груп, достовірно підвищувався ЧЗК. При порівняльному аналізі показників, залежно від призначеної антикоагулянтної терапії, відзначали деякі розбіжності.

Зокрема, ЧЗК під впливом еноксапарину **Фленокс**<sup>™</sup> достовірно зростає на 28,7% ( $p < 0,05$ ), ЧАТЧ — у 2,3 раза ( $p < 0,01$ ), ТЧ — на 43,3% ( $p < 0,05$ ). У групі гепарину зміни аналогічних показників були більшими: ЧЗК майже в 2 рази ( $p < 0,01$ ), ЧАТЧ та ТЧ відповідно в 4 та 2,8 рази ( $p < 0,01$ ). Необхідно зазначити, що істотні гіпокоагуляційні зміни стосувалися й інших антикоагулянтних показників — рівні ТПГ підвищувалися на 73,5% ( $p < 0,01$ ) в першій групі та у 2,6 рази ( $p < 0,01$ ) у групі НФГ, вихідні значення ЧРП у процесі антикоагулянтної терапії зростали відповідно на 28,8 та 52,5% ( $p < 0,05$ ), що узгоджувалося з динамікою рівня фібриногену (ФН), значення якого у 76,5% хворих знижувалося до норми.

Таким чином, антикоагулянтний вплив еноксапарину **Фленокс**<sup>™</sup> був дещо «м'якшим» — рівні ЧАТЧ на 36,9% ( $p < 0,05$ ), ТЧ на 31,8% ( $p < 0,05$ ) були нижчими, ніж в групі НФГ. Разом з тим спостерігалось характерне зменшення толерантності плазми до гепарину на 37,8% ( $p < 0,05$ ) порівняно з НФГ, що свідчить про більш селективний вплив препарату на активацію фактора II у хворих із ГІМ із супутньою ДЕП.

Гемокоагуляційні ефекти еноксапарину **Фленокс**<sup>™</sup> у хворих характеризувалися більшим впливом на синтез природних антикоагулянтів — АТ III, ПС, значний дефіцит яких відзначався в перші дні ГІМ. Призначення еноксапарину на 43,5% ( $p < 0,05$ ) підвищувало рівень АТ III, тоді як у другій групі його значення навіть знижувалося. Необхідно пам'ятати, що дія НФГ пов'язана з його здатністю зв'язуватися з АТ III, що призводить до гальмування основних ензимів згортання крові — тромбіну та фактора Ха, меншою мірою факторів IXa, XIa, XIIa, калікреїну та плазміну. Два головних ефекти гепарину, антитромбінний та антиХа, незалежні та повністю специфічні. На відміну від НФГ, що має обидві властивості, еноксапарин суттєво впливає на фактор Ха і частково або зовсім не впливає на тромбін [10].

Характерно, що у хворих із нещодавно перенесеним інсультом спостерігалось нижче значення АТ III —  $61,1 \pm 4,2\%$  (у групі без інсульту —  $75,5 \pm 7,6\%$  відповідно).

Під впливом еноксапарину **Фленокс**<sup>™</sup> (на 7-му добу лікування) ПС підвищувався на 32,0% ( $p < 0,05$ ) тоді як у групі НФГ його значення майже не змінювалися —  $68,3 \pm 10,7\%$  та  $72,4 \pm 9,7\%$  ( $p > 0,05$ ) відповідно. Тривале зниження ПС у хворих із ГІМ може свідчити про неконтрольовану тромбінемію, що поряд із зростанням ФН у 1-шу добу лікування підтверджує надмірну активацію системи згортання крові та свідчить про порушення динамічної рівноваги у функціонуванні систем згортання крові та фібринолізу [2, 8].

У дослідженні спостерігали особливості впливу еноксапарину **Фленокс**<sup>™</sup> на активність фібринолітич-

ної ланки гемостазу, що виражалися у вищих значеннях ФАЕП на 7-му добу лікування: у першій групі вони були на 29,7% ( $p < 0,05$ ) вищими, ніж у групі НФГ. На думку В.О. Яворської та співавторів (2004), ці зміни пов'язані з накопиченням вторинних інгібіторів згортання крові, насамперед продуктів деградації фібрину [6].

Достовірно розбіжності значень показників коагуляційної ланки гемостазу в групі НФГ із одного боку та НМГ — з іншого, що визначалися на 7-му добу захворювання, зменшувалися на 30-ту добу і свідчили про певне відновлення прокоагуляційного потенціалу плазми. Разом з тим зберігалась висока активність загального фібринолітичного потенціалу, що часто спостерігається у хворих після перенесеного інсульту і вказує на високий рівень плазміну — ключового ферменту фібринолітичної системи, на фоні відносного дефіциту антиплазміна та  $\alpha_2$ -макроглобуліна [2, 4].

Окрім коагуляційних порушень, важливим патогенетичним механізмом ГІМ, який реалізується в тому числі і шляхом впливу на показники гемокоагуляційного гемостазу, є розвиток ендотеліальної дисфункції.

Значне (більше ніж на 25%) збільшення ПОШК на 7-му добу від початку лікування відзначали у 17 (34,2%) хворих першої групи та тільки у 15 (18,3%) другої ( $p = 0,052$ ), що свідчило про більш активне відновлення синтезу ендотеліальних вазоактивних сполук у хворих із ДЕП у ранній період ГІМ при призначенні еноксапарину **Фленокс**<sup>™</sup> (рис. 2). Швидке відновлення реактивності церебральних судин та поява можливостей додаткової їх дилатації внаслідок лікування зменшували клінічні ознаки екстрапірамідного та псевдобульбарного синдромів, частіше спостерігалось обмеження вогнищевих (лакунарних) зон та вираженості дифузних (лейкоареоз) змін головного мозку.

У подальшому показники потікзалежної лазерної флоуметрії у хворих із ГІМ продовжували підвищуватися, однак розбіжності у групах до 30-ї доби спостереження зникали. На думку М.Т. Roe, L.S. Parsons,

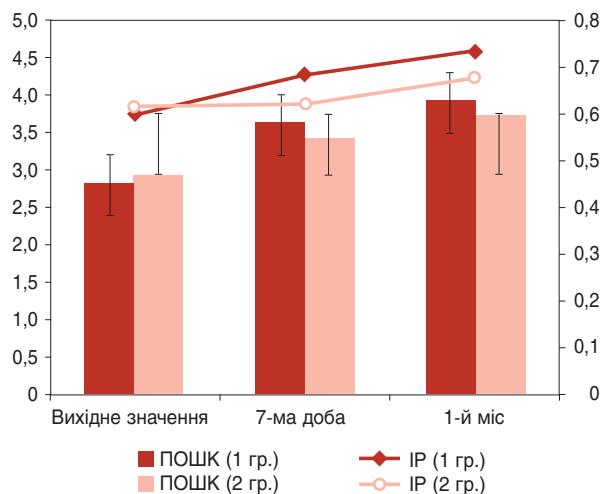


Рис. 2. Динаміка показників функції ендотелію у хворих із ГІМ із супутньою ДЕП залежно від антикоагулянтної терапії

Примітка: \* —  $p < 0,05$  по відношенню до аналогічних показників на 1-шу добу.



C.V. Poilak та співавторів (2005), ці зміни асоціюються з поліпшенням виділення NO, зростанням стабільності мРНК-моноцитарного хемотаксичного фактора. Чим вищі значення цих показників, тим краще відновлення попередньо порушеної функції ендотелію [11].

На мікроскопічному рівні спостерігається неоангіогенез коронарних судин, що приводить до покращання кровообігу міокарда та подальшої антиішемічної дії. У нашому дослідженні це знайшло відображення у вигляді зменшення симетричності зубця Т, мірилом якого є  $\beta_t$ . Зміни форми хвилі Т, обчисленої у фазовому просторі, що є критерієм дисперсії реполяризації шлуночків, останнім часом вважаються чутливим неінвазивним маркером функціонального стану міокарда. При загостренні ІХС відбувається симетризація хвилі Т на ЕКГ. Схожі результати були отримані у хворих із епізодами «німої» ішемії міокарда [11].

Як видно з рисунку 3, хворі із ГІМ обох груп мали високий вихідний ступінь симетризації хвилі Т: загальний  $\beta_t$  був більшим одиниці (відповідно у групах — 1,2 і 1,12), що свідчило про закономірно порушений функціональний стан міокардіального кровообігу. В ході лікування хворих, протягом 1 міс з моменту ГІМ, його зміни носили закономірно позитивний характер. Визначаючи факт поступової асиметризації хвилі Т у процесі ефективного лікування у всіх досліджуваних групах, необхідно зазначити, що динаміка цього показника залежала від виду антикоагулянтної терапії. Зокрема, вже до 7-го дня лікування значення  $\beta_t$  у першій групі достовірно були нижчими на 15,2%, ніж у групі порівняння. Таким чином, **призначення еноксапарину Фленокс™ замість НФГ швидше покращувало функціональний стан міокарда (за даними змін дисперсії реполяризації шлуночків).**

Безперечно, через 1 міс спостереження  $\beta_t$  очікувано знизився (майже вдвічі) у всіх групах хворих із ГІМ, незалежно від виду антикоагулянтної терапії. Отримані результати узгоджуються з нещодавно опублікованими про тісний кореляційний зв'язок поміж позитивними змінами показників дисперсії реполяризації —  $T_{arx}/T_{end\ max}$ ,  $QT_{min}$ ,  $JT_{min}$  на ЕКГ високого розподілення та збільшенням функціонального резер-

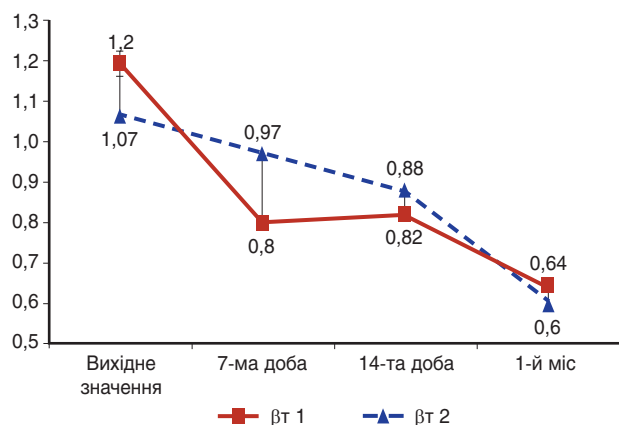


Рис. 3. Зміни показника симетричності хвилі Т  $\beta_t$  на ЕКГ залежно від режиму антикоагулянтної терапії

Примітка: \* —  $p < 0,05$  порівняно з аналогічним показником III групи.

ву міокарда у хворих із ГІМ із супутньою артеріальною гіпертензією [5].

Загалом електрофізіологічне підґрунтя симетризації хвилі Т при патології міокарда було найдетальніше досліджене на початку XXI ст., коли були розглянуті зміни моделі лівого шлуночка (ЛШ) в умовах ішемії та незаперечно показано, що при підвищенні регіональної дисперсії шлуночкової реполяризації відбувається збільшення симетрії хвилі Т. Розширення хвилі Т має високий ступінь кореляції зі збільшенням дисперсії тривалості монофазового потенціалу дії. Призначення адекватної терапії хворим із ГІМ, яка включає антикоагулянти, бета-блокатори, іАПФ тощо, приводить до зменшення симетрії хвилі Т у процесі лікування вже протягом першого тижня, що свідчить про зменшення локальних зон електричної неоднорідності міокарда [4].

Отримані результати добре узгоджувалися зі змінами ультразвукових показників внутрішньосерцевої гемодинаміки. Загалом зміни розмірів ЛШ були позитивними в усіх групах лікування. Протягом 1 міс спостереження відзначали достовірний приріст фракції викиду на 9,3 та 10,2% ( $p = 0,12$ ) відповідно, зменшувалися кінцево-сistolічний та кінцево-діастолічний об'єми. Разом з тим відновлення нормальної скоротливості спостерігали лише у 15 (28,3%) хворих із групи, що приймали еноксапарин, і 17 (20,7%) пацієнтів, які застосовували НФГ ( $p = 0,31$ ). Цікаво, що відновлення діастолічної функції ЛШ спостерігалось повільніше у хворих із показниками  $\beta_t > 0,97$ .

Призначення ранньої антикоагулянтної терапії призводило до розвитку певної кількості геморагічних ускладнень, частота яких залежала від виду антикоагулянтного препарату (табл. 4). **Ми отримали майже 2-кратну перевагу еноксапарину Фленокс™ над НФГ у зниженні частоти виникнення загальних кровотеч у хворих із ГІМ (ВШ 0,51, 95% ДІ 0,24–1,08,  $p = 0,081$ ).**

Таблиця 4. Частота випадків геморагічних ускладнень при різних режимах антикоагулянтної терапії у хворих із ГІМ із супутньою ДЕП протягом 1 міс

Ускладнення	Досліджувані групи		
	Перша група (n = 53)	Друга група (n = 82)	$\chi^2$ з поправкою Йєтса
Кровоточивість ясен	2 (3,7%)	4 (4,8%)	0,8295
Гематоми в місці ін'єкції	7 (13,1%)	12 (14,5%)	0,8448
Носові кровотечі	1 (1,8%)	4 (6,0%)	0,4729
<b>Малі кровотечі</b>	<b>10 (18,6%)</b>	<b>20 (24,4%)</b>	<b>0,451</b>
Геморагічний інсульт	0	1 (1,2%)	0,8204
Шлунково-кишкові кровотечі	0	0	0
Аногенітальні кровотечі	0	1 (1,2%)	0,8204
Макрогематурія	1 (1,8%)	3 (3,5%)	0,7912
Зниження Нв нижче 100 г/л	2 (3,7%)	5 (6,1%)	0,8251
<b>Великі кровотечі</b>	<b>3 (5,5%)</b>	<b>10 (12,2%)</b>	<b>0,20</b>
Тромбоцитопенія	0	2 (3,6%)	0,4231
<b>Усього</b>	<b>13 (24,5%)</b>	<b>32 (39,0%)</b>	<b>0,081</b>





Кровоточивість ясен, гематоми в місці ін'єкцій, невеликі носові кровотечі тощо відзначали у кожного 5 хворого, який приймав антикоагулянтну терапію. Частота геморагічних ускладнень (кровотеч) була мінімальною у групі препарату Фленокс™ — у 10 (18,9%) хворих. Необхідно додати, що поява малих геморагічних ускладнень не потребувала відміни препарату.

Для використання НФГ досить характерним було підвищення частоти великих кровотеч. Протягом місяця геморагічний інсульт, шлунково-кишкові та аногенітальні кровотечі, симптомна макрогематурія або асимптомна анемія спостерігалися у 3 (5,5%) хворих першої групи та 10 (12,2%) другої. Однак на відміну від великих багатоцентрових досліджень [7, 9] 56,5% зниження ризику великих кровотеч при застосуванні еноксапарину в нашому дослідженні не було настільки суттєвим (ВШ 0,43, 95% ДІ 0,12–1,51,  $p = 0,209$ ). Можливою причиною може бути відносно невеликий розмір досліджуваних груп, а також більш чіткий контроль гемокоагуляційних показників при застосуванні НФГ, що попереджує передозування останнього.

Іншим важливим фактом, що виявився в ході нашого дослідження, було те, що застосування еноксапарину Фленокс™ дозволило уникнути розвитку тромбоцитопенії, частота якої при призначенні НФГ становила 3,6%. Підсумовуючи вищенаведене, можна зробити висновок про більшу безпечність еноксапарину Фленокс™ (Фармак®), зважаючи на нижчий ризик розвитку великих кровотеч або випадків тромбоцитопенії (зниження на 64,8%, ВШ 0,35, 95% ДІ — 0,10–1,21,  $p = 0,11$ ).

Враховуючи практичну доцільність, був розроблений комбінований показник користь/ризик прийому того чи іншого антикоагулянтного засобу, який включав випадки серцево-судинної смерті, реінфаркту, ПІС, загострення ДЕП, наявність великих кровотеч (геморагічний інсульт, шлунково-кишкові та аногенітальні кровотечі, макрогематурія, анемія або тромбоцитопенія) (рис. 4)

В одномісячний термін комбінована кінцева точка користь/ризик була відзначена у 20 (37,7%) хворих першої групи та у 51 (62,1%) другої (ВШ 0,37, 95% ДІ 0,18–0,78,  $p = 0,007$ ).

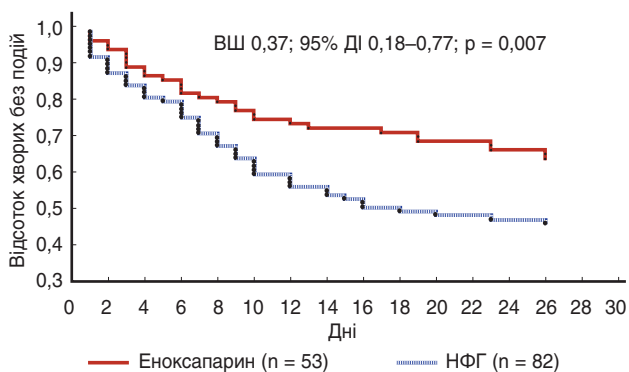


Рис. 4. Одномісячна комбінована кінцева точка користь/ризик у хворих із ГІМ із супутньою ДЕП залежно від виду антикоагулянтної терапії

Цей факт означає, що необхідно пролікувати 4 хворих із ГІМ із супутньою ДЕП за допомогою еноксапарину Фленокс™ (Фармак®) замість НФГ, щоб попередити розвиток несприятливих подій у 1 хворого протягом 1 міс.

Таким чином, еноксапарин Фленокс™ (Фармак®) забезпечує більш швидке відновлення активності фібринолітичної системи, ніж НФГ, про що свідчить менше значення ФАЕП (на 36,3 %;  $p = 0,07$ ), і, отже, дозволяє знизити летальність, частоту рецидивів ІМ, розвитку серцевої недостатності у хворих із ГІМ. У групі еноксапарину спостерігалось більше зростання рівнів АТ ІІІ та ПІС після 7 днів лікування.

На сьогодні, коли проблема вибору оптимального антитромбінового засобу у хворих із супутньою ДЕП ще остаточно не вирішена, НМГ — еноксапарин Фленокс™ — залишається основним антикоагулянтним препаратом, що довів свою перевагу в попередженні несприятливих подій у гострий період ІМ та поліпшенні прогнозу у цих хворих.

Порівняно з НФГ еноксапарин асоціюється з більш високою ефективністю в попередженні смерті або реінфарктів у всіх категоріях хворих із супутньою ДЕП.

## Висновки

1. Порушення гемокоагуляційного гемостазу у хворих із ГІМ із супутньою ДЕП пов'язані не тільки зі значною активацією прокоагулянтних факторів та глибоким пригніченням системи фібринолізу, а й з істотним зменшенням інгібіторів згортання крові — система антитромбін ІІІ-протейн С.
2. Призначення еноксапарину Фленокс™ (Фармак®) у гострий період ІМ у хворих із супутньою ДЕП зумовлює більш швидке відновлення активності фібринолітичної системи, приводить до достовірного підвищення АТ ІІІ та ПІС у плазмі, що сприяє зниженню ризику ранніх ішемічних ускладнень на 27,8%;  $p = 0,2$ , не погіршуючи перебіг церебральної патології.
3. За комбінованою кінцевою точкою — серцево-судинна смерть, реінфаркт, ПІС або загострення ДЕП в одномісячний термін, визначалася достовірна перевага лікування еноксапарином Фленокс™ (Фармак®) над НФГ (19,7% проти 51,7%, ВШ 0,46, 95% ДІ 0,22–0,97,  $p = 0,041$ ).
4. При застосуванні еноксапарину Фленокс™ (Фармак®) порівняно з НФГ розвивалася менш виражена коагулопатія, що знайшло відображення у вдвічі нижчій частоті геморагічних ускладнень у хворих із ГІМ (ВШ 0,51, 95% ДІ 0,24–1,08,  $p = 0,081$ ) в одномісячний термін спостереження.
5. Застосування антикоагулянтів у комплексному лікуванні стимулювало відновлення функціонального стану міокарда за даними змін симетрії хвилі Т на ЕКГ високої розподільної здатності, що узгоджувалося з позитивними змінами насосної функції ЛШ при ехоКГ.

Список літератури знаходиться в редакції.

\*\*\*



## Окклюзионная болезнь периферических артерий: что мы можем сделать для пациента уже сегодня?

Окклюзионная болезнь периферических артерий нижних конечностей (ОБПА; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей) является важным и очень распространенным проявлением системного атеросклероза, которое приводит к существенному ограничению способности больных к передвижению, снижению качества их жизни и ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1]. Следует отметить, что согласно современному определению, приведенному в практическом руководстве Американской коллегии кардиологов (ACC) и Американской ассоциации сердца (АНА) (2005), под термином ОБПА понимают атеросклеротическое поражение не только артерий нижних конечностей, но и других периферических сосудов, в частности артерий, кровоснабжающих внутренние органы (за исключением коронарных артерий) и головной мозг [2]. Распространенность ОБПА повышается с возрастом, и у лиц старших возрастных групп без сопутствующей эндокринной патологии, по данным отдельных эпидемиологических исследований, колеблется в достаточно широких пределах (от 2,5% в группе лиц в возрасте моложе 65 лет до 18,8% в группе лиц в возрасте старше 70 лет), составляя в среднем около 12% [1, 3, 4, 8]. Прогноз у пациентов с ОБПА нижних конечностей в целом неблагоприятен: среди пациентов с перемежающейся хромотой (ПХ) уровень смертности составляет 3–5% в год, среди больных с критической ишемией нижних конечностей — более 20% в год [13].

### Как установить диагноз ОБПА, или как часто вы измеряете пациентам АД на ногах?

К сожалению, в условиях реальной клинической практики все еще отмечается гиподиагностика ОБПА. Казалось бы, настороженность практикующих врачей относительно кардио- и цереброваскулярной патологии, в основе которой лежит атеросклероз (ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, ишемический инсульт), и так достаточно высока.

Действия специалистов здравоохранения, направленные на ее профилактику, своевременную диагностику, адекватное лечение и реабилитацию пациентов, уже увенчались значительным успехом, особенно в развитых странах. Удивительно, но ОБПА, в основе развития которой лежит тот же системный атеросклеротический процесс, пока, к сожалению, не стала предметом столь пристального внимания практикующих врачей первичного звена здравоохранения. Вместе с тем ее медико-социальная значимость никак не меньше — это коварное заболевание, многие годы протекающее субклинически, как само по себе существенно снижает качество жизни больных и характеризуется высокими показателями инвалидизации и смертности, так и является очень точным «маркером» высокого риска основных кардио- и цереброваскулярных событий (фатального и нефатального инфаркта миокарда, ишемического инсульта). Характерно, что относительный риск сердечно-сосудистой смерти при ОБПА не зависит от наличия у пациентов проявлений коронарной или цереброваскулярной недостаточности [9, 10]; тяжесть ОБПА тесно коррелирует с риском острого инфаркта миокарда, ишемического инсульта и сосудистой смерти [2, 11].

Между тем диагностика ОБПА не представляет существенных трудностей и фактически доступна любому врачу! **Важнейшим критерием установления диагноза ОБПА и показателем выраженности этого заболевания является так называемый лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ, ankle-brachial index — ABI) — соотношение систолического артериального давления (САД), определенного на лодыжке (на а. dorsalis pedis и задней большеберцовой артерии), и САД на руке (на плечевой артерии). Для определения ЛПИ врач может использовать как обычный аппарат для измерения АД, так и аппарат УЗИ. Важно помнить, что измерение САД на обеих ногах и оценку ЛПИ следует проводить после 10-минутного отдыха пациента в положении лежа. В норме ЛПИ составляет 0,91–1,30; клинический диагноз ОБПА нижних конечностей может быть установлен при снижении этого показателя < 0,9. При**



снижении ЛПИ  $< 0,4$  у пациента констатируют наличие тяжелой ОБПА нижних конечностей. В ряде случаев ЛПИ при ОБПА находится в пределах нормы, но после физической нагрузки снижается на 20% и более. Чем ниже ЛПИ, тем выше риск угрожающих жизни сердечно-сосудистых и цереброваскулярных исходов. Смертность среди пациентов с тяжелой ишемией нижних конечностей, по данным некоторых авторов, достигает 25% в год [5]. О важности рутинной оценки ЛПИ и выявления асимптомного течения ОБПА у всех пациентов с высоким кардио- и цереброваскулярным риском свидетельствуют и результаты последних клинических исследований, выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины. Так, в ходе клинического исследования с участием 747 пациентов с диагнозом ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА), результаты которого стали доступны онлайн в январе этого года [12], было показано, что снижение ЛПИ  $< 0,9$  отмечается у 18,1% таких больных и достоверно коррелирует с возрастом старше 60 лет ( $p < 0,0001$ ), а также с анамнезом предшествующих ишемических событий, включая ИБС ( $p = 0,001$ ), атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга ( $p = 0,002$ ) и фибрилляцию предсердий ( $p = 0,036$ ). Авторы этого исследования делают вывод, что ЛПИ целесообразно определять у всех пациентов с ишемическим инсультом, так как это поможет не только своевременно диагностировать ОБПА, но и выделить группу больных, подверженных особенно высокому риску повторного острого нарушения мозгового кровообращения и других сосудистых осложнений.

Наиболее важным клиническим проявлением ОБПА нижних конечностей является ПХ, отмечающаяся приблизительно у каждого третьего пациента с этой формой атеросклероза. ПХ характеризуется болями в одной или обеих ногах при ходьбе, которые могут значительно ограничивать способность пациента к передвижению, но обычно значительно ослабевают в покое. Кроме того, при ОБПА нередко наблюдаются судороги и выраженная слабость в ногах, также провоцируемые ходьбой. Как правило, ПХ развивается достаточно медленно. Ее тяжелая форма с выраженной ишемией нижних конечностей (резкие боли в состоянии покоя, трофические язвы, гангрена) отмечается всего в 5–10% случаев, но ассоциируется с очень высоким риском потери ноги. Однако более чем у половины пациентов с ОБПА типичная ПХ не выявляется. Заболевание проявляется у них только уменьшением ЛПИ (0,41–0,90), быстрой утомляемостью при ходьбе, тяжестью в нижних конечностях и снижением качества жизни. Таким образом, в большинстве случаев ОБПА проявляется в основном функциональными нарушениями, ведущими к ограничению подвижности пациентов [1]. Показано, что симптоматические формы ОБПА являются лишь «вершиной айсберга»: количество пациентов с бессимптомным течением заболевания, диагностированного с помощью неинвазивных методов, в 3–4 раза превышает количество тех, у кого отмечается ПХ [13].

## В фокусе особого внимания — пациенты высокого риска

Согласно современным представлениям к главным факторам риска развития ОБПА относят возраст старше 40 лет, мужской пол, табакокурение и сахарный диабет (СД). По данным масштабного многоцентрового исследования PARTNERS [6] участие в котором в целом приняли 6979 пациентов, среди лиц в возрасте старше 70 лет, а также в группе лиц в возрасте 50–69 лет, которые курят или больны СД, распространенность ОБПА (оценивалась амбулаторно посредством определения ЛПИ) достигает 29% — то есть данную патологию отмечают практически у каждого третьего. Наличие СД достоверно повышает частоту ОБПА — если среди лиц с нормальной толерантностью к глюкозе распространенность ОБПА составляет 12,5% случаев, то при ее нарушении и СД она достигает 19,9 и 22,4% соответственно [7]. Другими важными факторами риска развития ОБПА являются гиперлипидемия, артериальная гипертензия (АГ), гипергомоцистеинемия и повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови [2]. Характерный профиль этих факторов, системность атеросклеротических поражений в сочетании с высоким риском ишемических сосудистых катастроф служат основанием для проведения при ОБПА мероприятий по вторичной профилактике атеротромботических осложнений, включая агрессивную гиполипидемическую терапию, лечение СД и АГ, назначение антитромбоцитарных средств. К сожалению, до сих пор вторичную профилактику при ОБПА, в частности, гиполипидемическую и антитромбоцитарную терапию, проводят значительно реже, чем, например, при ИБС, хотя ее необходимость при данном заболевании ничуть не меньше [1].

Согласно рекомендациям АСС/АНА (2005) детальное клиническое обследование нижних конечностей с определением пульсации периферических артерий и оценкой ЛПИ в обязательном порядке следует проводить всем лицам с высоким риском развития ОБПА. К ним относятся [2]:

- пациенты в возрасте моложе 50 лет с СД или другими факторами риска развития атеросклероза (курение, дислипидемия, АГ и гипергомоцистеинемия);
- лица в возрасте 50–69 лет, имеющие анамnestические данные о табакокурении и наличии СД;
- лица в возрасте 70 лет и старше;
- пациенты с наличием характерной клинической симптоматики со стороны нижних конечностей, возникающей при физической нагрузке (ПХ) или болевого синдрома ишемического характера, возникающего в состоянии покоя;
- пациенты с отклонениями от нормы показателей пульсации артерий нижних конечностей, выявленными при физикальном обследовании;
- пациенты, которым уже установлен диагноз атеросклеротического поражения коронарных, сонных или почечных артерий.

Пациентам, у которых отмечена характерная для ОБПА нижних конечностей клиническая картина или выявлено снижение ЛПИ  $< 0,9$ , показано проведение

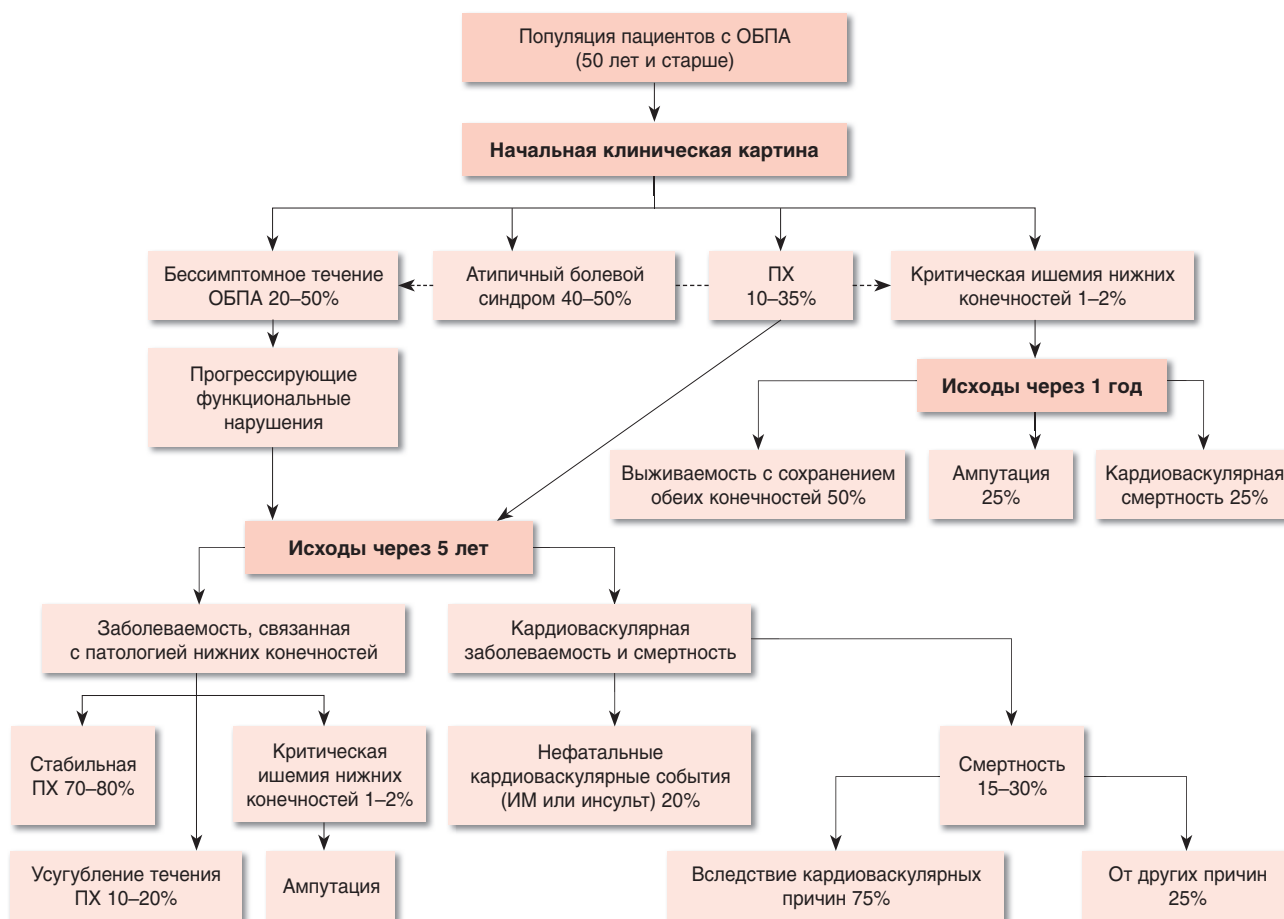


дополнительного инструментального обследования — в первую очередь, ультразвуковой доплерографии и стандартного тредмил-теста. В качестве неинвазивных методов исследования также может быть использовано **ультразвуковое ангиосканирование**, благодаря которому можно с большей достоверностью определить степень стенотического поражения. В последнее время в диагностике ОБПА все шире применяют **дуплексное ультразвуковое ангиосканирование**, характеризующееся неинвазивностью, безопасностью для пациента, а также высокой чувствительностью и специфичностью. По данным этого метода определяется не только структура атеросклеротической бляшки, но и оценивается гемодинамическая степень стеноза, что имеет принципиальное значение. **Рентгеноконтрастное ангиографическое исследование** в настоящее время является основным методом диагностики облитерирующих заболеваний сосудистого русла. С его помощью можно точно определить локализацию, протяженность, степень и характер стеноза, множественность окклюзионных поражений магистральных артерий нижних конечностей, оценить состояние коллатерального русла, прогнозировать характер и

объем реконструктивной операции, а также осуществлять контроль за эффективностью лечения и хирургического вмешательства. Ангиологи и сосудистые хирурги используют также такие методы диагностики, как лазерная доплер-флоуметрия, транскутанное монитирование O<sub>2</sub>, фотоплетизмография, радиоизотопное исследование, компьютерная томография и ядерно-магнитный резонанс [14].

**Прогрессирование и исходы заболевания, или что же ждет пациента с ОБПА без лечения?**

Как уже отмечено, для пациентов с ОБПА характерен очень высокий риск кардиоваскулярных ишемических событий, поскольку атеросклероз является системным, мультифокальным патологическим процессом, и у подавляющего большинства таких больных наряду с поражением периферических артерий выявляют и атеросклеротическое поражение коронарных и церебральных артерий. При этом у пациентов с ОБПА нижних конечностей кардиоваскулярные события развиваются достоверно чаще, чем ишемические осложнения со стороны собственно



**Рисунок. Естественное течение ОБПА нижних конечностей [2, 15]**

Примечание: пациенты с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей могут: а) оставаться асимптомными (без клинических симптомов ишемии нижних конечностей, но с наличием функциональных нарушений); б) иметь клинические признаки ишемии нижних конечностей (классическая картина ПХ или атипичная симптоматика); в) иметь критическую ишемию нижних конечностей. Для всех пациентов с ОБПА нижних конечностей характерен высокий риск прогрессирования ишемии нижних конечностей, соответственно как и высокий риск кардиоваскулярных ишемических событий и смерти. Частота кардиоваскулярных событий и летальность особенно высокие в группе пациентов с ПХ или критической ишемией нижних конечностей.



артерий нижних конечностей [15] (рисунок). При клиническом обследовании в сочетании с регистрацией ЭКГ ИБС диагностируют у 40–60% пациентов с ОБПА, а при коронарографии — у 90% больных [13].

Цереброваскулярные заболевания также очень часто диагностируют у пациентов с ОБПА в качестве сочетанной патологии. Так, у 12–25% пациентов с ОБПА нижних конечностей при проведении дуплексной ультрасонографии выявляют гемодинамически значимые стенозы сонных артерий [16–18]. При этом, как было показано в одном из исследований, приблизительно у 30% пациентов с выраженным стенозом сонных артерий отмечают симптомы ишемии мозга [17]. Установлено, что тяжесть ОБПА коррелирует с выраженностью и протяженностью стеноза сонных артерий [19]. Таким образом, всем врачам, занимающимся ведением пациентов с ОБПА нижних конечностей, следует проявлять особую настороженность в отношении частого наличия у таких больных в качестве сопутствующей патологии ИБС и цереброваскулярных заболеваний. Вследствие сосуществования указанных патологий у пациентов с ОБПА нижних конечностей отмечается и значительно повышенный риск кардио- и цереброваскулярных осложнений: ИМ, инсульта и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин. Риск ИМ у пациентов с ОБПА нижних конечностей повышается на 20–60%, а риск смерти от любых осложнений ИБС — в 2–6 раза. Риск инсульта при наличии ОБПА нижних конечностей повышается примерно на 40%; при этом степень тяжести ОБПА коррелирует с частотой ТИА и инсультов [2].

### Современные подходы к консервативной терапии пациентов с ОБПА

Согласно руководству АСС/АНА (2005) по ведению пациентов с ОБПА, одной из главных целей лечения пациентов с ОБПА нижних конечностей должно быть снижение риска кардиоваскулярных событий. У этих больных консервативное лечение следует проводить пожизненно, и оно должно включать воздействие на все модифицируемые факторы риска прогрессирования атеросклероза: отказ от табакокурения, соблюдение гипохолестеролевой диеты и медикаментозную коррекцию дислипидемии, контроль гликемии при нарушении толерантности к глюкозе и СД, достижение целевых уровней АД, регулярное выполнение физических упражнений. Вторичная профилактика ишемических осложнений у пациентов с ОБПА подразумевает агрессивную гипохолестеролевую терапию статинами (уровень доказательности В) и назначение антитромбоцитарных препаратов (уровень доказательности А), однако значение такого рода превентивных мероприятий у пациентов с ОБПА, к сожалению, в реальной клинической практике зачастую недооценивается, хотя при этом заболевании они показаны не в меньшей степени, чем при ИБС [1, 2]. С целью снижения риска ИМ, инсульта, застойной сердечной недостаточности и кардиоваскулярной смертности всем пациентам с ОБПА нижних

конечностей и АГ показана антигипертензивная терапия, которая предполагает достижение целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. у больных без СД и < 130/80 мм рт. ст. — у пациентов с СД и хронической болезнью почек (уровень доказательности А).

У многих пациентов с ОБПА нижних конечностей наблюдается симптоматика ПХ. В настоящее время ее фармакотерапия является отдельной, объективно трудной клинической проблемой. В качестве начального подхода к лечению в руководстве АСС/АНА (2005) предлагаются немедикаментозные мероприятия — регулярные физические упражнения на тредмиле, выполняемые под контролем физиотерапевта или специально обученной медицинской сестры. Рекомендованная продолжительность одного такого занятия составляет 30–45 мин: регулярность их проведения — не менее 3 раз в неделю в течение как минимум 12 нед (уровень доказательности А). На фоне регулярной ходьбы на тредмиле под наблюдением медицинских работников у пациентов с ПХ отмечается уменьшение выраженности симптоматики, увеличение скорости ходьбы и удлинение дистанции безболевого ходьбы [2]. При ПХ может быть рекомендована терапия пентоксифиллином (уровень доказательности С); в настоящее время он рассматривается в качестве альтернативного препарата 2-й линии. За рубежом в качестве высокоэффективного препарата 1-й линии у пациентов с ПХ применяют ингибитор фосфодиэстеразы 3-го типа цилостазол, значительно улучшающий функциональное состояние больных и увеличивающий «безболевою» проходимость дистанцию (уровень доказательности А). Однако в Украине этот препарат пока не зарегистрирован. Что же касается пероральных вазодилатирующих простагландинов (берапрост, илопрост), на которые в свое время возлагались большие надежды в лечении ПХ, то в настоящее время признано, что их применение у данной категории пациентов с целью увеличения дистанции безболевого ходьбы является неэффективным (уровень доказательности А) [2]. Таким образом, с одной стороны на сегодня реальная ситуация с консервативным лечением ОБПА нижних конечностей и ПХ как ее ключевого клинического проявления, к сожалению, все еще оставляет желать лучшего. Но с другой стороны, это стимулирует ученых и клиницистов к активному изучению новых подходов к лечению этого заболевания.

### Роль эндотелиальной дисфункции в развитии атеросклероза и практические возможности ее коррекции

Поскольку мультифокальный атеросклероз как системное заболевание требует системных подходов к лечению, в последние годы значительное внимание уделяется поиску новых методов этиопатогенетической терапии ОБПА нижних конечностей как одному из закономерных локальных проявлений данного универсального патологического процесса. Как уже упоминалось, важнейшую роль в комплексном лечении таких



больных играет интенсивная гиполипидемическая терапия современными лекарственными препаратами. Вместе с тем этиопатогенез атеросклеротического поражения сосудов очень сложен и многогранен, и помимо нарушений липидного обмена включает еще несколько важных аспектов, центральным из которых на сегодня признана **эндотелиальная дисфункция**. В настоящее время убедительно доказано, что эндотелий является первым барьером на пути реализации влияния на организм неблагоприятных факторов внешней среды (Furchgott R.F., 1980, Davignon, 2004). Именно снижение нормальной функции эндотелия выступает первым этапом развития атеросклеротического процесса: под воздействием хорошо известных факторов риска постепенно формируется эндотелиальная дисфункция, происходит утолщение интимы сосудистой стенки, образуются атеросклеротические бляшки, что со временем закономерно заканчивается нарушением их целостности и развитием атеротромбоза. Таким образом, нормально функционирующий эндотелий является тем уникальным «биологическим щитом», который непосредственно отвечает за все основные физиологические процессы в сосудах: регулирование тонуса сосудистой стенки, поддержание суспензионной стабильности крови и баланса локальных воспалительных, свободнорадикальных, метаболических и пролиферативных реакций [20]. Эндотелиоциты синтезируют целый ряд биологически активных субстанций, принимающих участие в регуляции воспалительного ответа (ФНО- $\alpha$ , супероксидные радикалы, С-натрийуретический пептид, оксид азота и др.), гемостаза (тромбоцитарный фактор роста, тканевой активатор плазминогена и ингибитор активатора плазминогена, фактор Виллебранда, ангиотензин-IV, эндотелин-1, простаглицин, оксид азота), процессов роста и пролиферации (ангиотензин, эндотелин-1, супероксидные радикалы, простаглицин, С-натрийуретический пептид, оксид азота) и наконец, в регуляции тонуса гладких мышц сосудов (эндотелин, ангиотензин II, тромбоксан A<sub>2</sub>, простаглицин, эндотелиальный фактор деполяризации, оксид азота). Лишь взглянув на неполный перечень этих веществ, нетрудно заметить, что центральная роль во всех этих процессах принадлежит **оксиду азота (NO)** — именно эта молекула оказывает мощное защитное воздействие на все перечисленные функции эндотелия и именно она является главной «мишенью» для фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции. Вопрос о том, как увеличить синтез NO эндотелиоцитами и повысить его биодоступность, на сегодня является одним из самых важных в кардиологии, неврологии и ангиологии: ведь именно таким способом можно добиться снижения прогрессирования атеросклероза и восстановить сосудистый гомеостаз, нарушенный у всех без исключения пациентов с заболеваниями, в основе которых лежит эндотелиальная дисфункция. Одним из подходов к решению этой задачи является применение так называемых донаторов NO, к которым в первую очередь следует отнести L-аргинин (Тивортин) — незаменимый и единственный субстрат

для синтеза NO в физиологических условиях. К основным фармакологическим эффектам препарата Тивортин, обуславливающим его вазодилаторную и ангиопротекторную активность, можно отнести:

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

Благодаря столь многогранному спектру фармакологической активности, включающему в первую очередь стимуляцию синтеза NO, Тивортин является высокоэффективным эндотелиопротектором, замедляющим прогрессирование атеросклероза. Атеросклероз коронарных и церебральных сосудов сердца, а также периферических сосудов, в том числе с проявлениями ПХ, в настоящее время относят к числу основных показаний к клиническому применению этого препарата.

### Терапевтические возможности L-аргинина при ОБПА: результаты рандомизированных клинических исследований

Итак, применение L-аргинина у пациентов с ОБПА является вполне обоснованным и логичным с точки зрения этиопатогенеза атеросклеротического поражения сосудов: установлено, что при ОБПА выражено нарушается опосредованная NO эндотелийзависимая вазодилатация [21], а L-аргинин улучшает этот процесс у пациентов с атеросклерозом и гиперхолестеринемией [22]. О чем же свидетельствуют данные доказательной медицины относительно эффективности L-аргинина у пациентов с ОБПА и ПХ?

В ходе проведенного немецкими учеными двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования [23] было доказано, что восстановление синтеза NO сосудистым эндотелием, достигаемое при пролонгированном инфузионном введении L-аргинина в дозе 8 г 2 раза в сутки, приводит к значимому улучшению клинического состояния пациентов с ПХ. Так, после 3 нед парентеральной терапии L-аргинином у пациентов было констатировано достоверное увеличение дистанции безболевого ходьбы и максимально проходимой дистанции ( $p < 0,05$ ). Кроме того, на фоне терапии L-аргинином было констатировано улучшение эндотелийзависимой вазодилатации бедренной артерии — при этом данный эффект не был выявлен на фоне лечения простагландином E<sub>1</sub>. Также в данном исследовании



было продемонстрировано наличие линейной корреляции между исходным соотношением L-аргинин/асимметрический диметиларгинин (ADMA) в плазме крови и дистанцией безболевой ходьбы на момент включения в исследование. Известно, что ADMA являются мощным эндогенным стимулятором оксидативного стресса, а аргинин угнетает его синтез. Как показал анализ результатов, полученных после 3 нед введения L-аргинина, такая терапия обеспечивает повышение плазменного коэффициента L-аргинин/ADMA и увеличение экскреции нитратов и циклического гуанозинмонофосфата с мочой, что свидетельствует о нормализации синтеза эндогенного NO.

Интересные результаты об эффектах L-аргинина получены и в другом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании [25], в ходе которого пациентам с ОБПА и ПХ рекомендовали в течение 2 нед L-аргинин 3,3 г. Период последующего наблюдения пациентов в данном исследовании составлял 8 нед. Было показано, что после 2 нед ежедневного применения 6,6 г L-аргинина у пациентов отмечается увеличение дистанции безболевой ходьбы на 66%, увеличение максимальной дистанции ходьбы на 23% и улучшается качество жизни, согласно опроснику Medical Outcome Survey, — на 10%.

Клинические исследования по применению L-аргинина у пациентов с ОБПА нижних конечностей проводили и в США. В одном из пилотных клинических исследований, участие в котором приняли 80 пациентов с ПХ, была предпринята попытка установить минимально эффективную дозу L-аргинина при данной патологии. Было показано, что у больных с ПХ, в зависимости от условий рандомизации принимавших L-аргинин перорально в дозе 3, 6 и 9 г/сут в течение 12 нед, отмечается тенденция к повышению скорости ходьбы, при этом большее увеличение дистанции ходьбы отмечалось у пациентов, получавших L-аргинин в дозе 3 г/сут. При этом исследователями была отмечена хорошая переносимость L-аргинина и отсутствие на фоне терапии этим препаратом каких-либо значимых побочных эффектов [25].

### Как реализовать преимущества L-аргинина в клинической практике?

Восполнить резерв L-аргинина как незаменимого субстрата для синтеза NO в организме пациента с ОБПА и другой сочетанной патологией, в основе которой лежит атеросклероз, усилить NO-опосредованную эндотелийзависимую вазодилатацию периферических артерий, а значит — улучшить клиническое состояние пациента и замедлить темпы прогрессирования поражения сосудов, можно с помощью курсового применения в составе комплексной терапии отечественного препарата L-аргинина Тивортин. Он выпускается в лекарственной форме для парентерального применения (раствор для инфузий) и в форме раствора для перорального применения с удобным дозированием (1 мерная ложка — 1 г препарата). Это позволяет

применять Тивортин в комплексном лечении пациентов с ОБПА нижних конечностей и ПХ как на этапе стационарного лечения, так и в амбулаторной практике. Раствор для инфузий Тивортин вводится внутривенно капельно со скоростью 10 капель в минуту в первые 10–15 мин, потом скорость введения можно увеличить до 30 капель в минуту (суточная доза препарата — 100 мл раствора). При пероральном применении Тивортин принимают по 5 мл (1 мерная ложка) во время еды 3–8 раза в сутки (максимальная суточная доза — 8 г).

Таким образом, коррекция эндотелиальной дисфункции в настоящее время является одним из важных элементов системной этиопатогенетической стратегии лечения ОБПА нижних конечностей, которая заслуживает широкого применения в рутинной клинической практике всех врачей, занимающихся ведением данной категории пациентов, в особенности — терапевтов и сосудистых хирургов. В качестве практического инструмента реализации данной терапевтической стратегии комплексного лечения у пациентов с ОБПА нижних конечностей и другими проявлениями мультифокального атеросклероза по праву может рассматриваться незаменимый донатор NO L-аргинин (Тивортин).

### Литература

1. Полонский В.М. Медикаментозное лечение окклюзионной болезни периферических артерий и перемежающейся хромоты. // Фарматека. — 2001, 11 (52).
2. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzler N.R. et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery,\* Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. // *Circulation*, 2006; 113: e463–e465.
3. Criqui M.H., Fronek A., Barret-Connor E., et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. // *Circulation*. — 1985, 71–510–5.
4. Hiatt W.R., Hoag S., Hamman R.F. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease: the San Luis Valley Diabetes Study. // *Circulation*, 1995; 91: 1472–9.
5. Dormandy J.A., Heeck L., Vig S. The fate of patients with critical leg ischemia. // *Semin. Vasc. Surg.* 1999; 12: 142–7.
6. Hirsch A.T. et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. // *JAMA*. 2001; 286: 1317–1324.
7. Lee A.J. et al. The role of haematological factors in diabetic peripheral arterial disease: the Edinburgh artery study. // *Br. J. Haematol.* 1999; 105: 648–654.
8. Kannel W.B. The demographics of claudication and the aging of the American population. // *Vasc. Med.* 1996; 1: 60–4.
9. Newman A.B., Shemanski L., Manolio T.A. et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1999; 19: 538–45.



10. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). // *Lancet*. — 1996; 348: 1329–39.
11. Hiatt W.R. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. // *N. Engl. J. Med.* — 2001; 344: 1608–21.
12. Ratanakorn D., Keandoungchun J., Tegeler C.H. Prevalence and Association between Risk Factors, Stroke Subtypes, and Abnormal Ankle Brachial Index in Acute Ischemic Stroke. // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2011. Jan 12. [Epub ahead of print].
13. Verhaeghe R. Epidemiology and prognosis of peripheral obliterative arteriopathy. // *Drugs*. — 1998; 56 (Suppl) 3: 1–10.
14. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Степанов Н.В., Золкин В.Н. Облитерирующие заболевания аорты и артерий нижних конечностей. // *Русский медицинский журнал*. — 2001, том 9, 3–4.
15. Weitz J.I., Byrne J., Clagett G.P. et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. // *Circulation*. — 1996; 94: 3026–49. Erratum in: *Circulation*, 2000; 102: 1074.
16. Klop R.B., Eikelboom B.C., Taks A.C. Screening of the internal carotid arteries in patients with peripheral vascular disease by colour-flow duplex scanning. // *Eur. J. Vasc. Surg.* — 1991; 5: 41–5.
17. Alexandrova N.A., Gibson W.C., Norris J.W. et al. Carotid artery stenosis in peripheral vascular disease. // *J. Vasc. Surg.* — 1996; 23: 645–9.
18. Cheng S.W., Wu L.L., Ting A.C. et al. Screening for asymptomatic carotid stenosis in patients with peripheral vascular disease: a prospective study and risk factor analysis. // *Cardiovasc. Surg.* — 1999; 7: 303–9.
19. Long T.H., Criqui M.H., Vasilevskis E.E. et al. The correlation between the severity of peripheral arterial disease and carotid occlusive disease. // *Vasc. Med.* — 1999; 4: 135–42.
20. Лишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция: что необходимо знать практическому врачу? // *Медицина газета «Здоров'я України»*. — 2011; 2, с. 29.
21. Cooke J.P., Creager M.A. Hypercholesterolemia, atherosclerosis, and the NO synthase pathway. In: Vallance PJ, Webb DJ, eds. *Vascular Endothelium in Human Physiology and Pathophysiology*. Amsterdam, the Netherlands: Harwood Academic Publishers, 2000: 147–70.
22. Creager M.A., Gallagher S.J., Giererd X.J. et al. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. // *J. Clin. Invest.* — 1992; 90: 1248–53.
23. Boger R.H., Bode-Boger S.M., Thiele W. et al. Restoring vascular nitric oxide formation by L-arginine improves the symptoms of intermittent claudication in patients with peripheral arterial occlusive disease. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998; 32: 1336–44.
24. Maxwell A.J., Anderson B.E., Cooke J.P. Nutritional therapy for peripheral arterial disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial of HeartBar. // *Vasc. Med.* — 2000; 5: 11–9.
25. Oka R.K., Szuba A., Giacomini J.C., Cooke J.P. A pilot study of L-arginine supplementation on functional capacity in peripheral arterial disease. // *Vasc. Med.* — 2005; 10: 265.

\*\*\*

### УВАГА! ПЕРЕДПЛАТА НА 2011 РІК

Оформити передплату на наше видання можна в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я України. Медицина».

**Передплатний індекс — 94976**

Періодичність виходу — 10 разів на рік  
Вартість передплати на півроку — **125 грн**,  
на рік — **250 грн**

**Практична  
ангіологія**

Для оформлення редакційної передплати на журнал «Практична ангіологія» необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок вказану суму поштовим переказом;
- надіслати в редакцію копію квитанції, яка підтверджує факт оплати, та **ВКАЗАТИ АДРЕСУ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЖУРНАЛУ**.

**Наші реквізити:**

**ТОВ «ГІРА «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35А, м. Київ, 04123**  
**Р/р 26003301361334 у філії «Залізничне відділення ПІБ» в м. Києві**  
**МФО 322153, код ЗКПО 30217352**  
**Тел/факс: (044) 391-31-40, 391-31-44**



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



## IV Національний конгрес ЛЮДИНА ТА ЛІКИ УКРАЇНА

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

Попередня реєстрація на сайті [www.chil.com.ua](http://www.chil.com.ua)  
В рамках конгресу будуть випущені тези доповідей  
Учасники конгресу отримають Сертифікат

Відеоматеріали конгресу будуть розміщені  
на медичному навчальному порталі

[www.chil.com.ua](http://www.chil.com.ua)

Інформаційні партнери



Здоров'я України



Видання ДІМ  
"Українська Медична Журнал"



АНОНС

кардіологія



пульмонологія



антибіотикотерапія



гастроентерологія



неврологія



інфекційні хвороби

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



# Руководство ACC/АНА/HRS\* по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий: обновление 2011 года

**П**реамбула, особенности поиска и анализа информации, организация комитета экспертов, описание уровней доказательности и другие материалы, не имеющие непосредственного отношения к лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, в данной статье не приводятся. Они подробно описаны в оригинальной англоязычной версии рекомендаций, к которой заинтересованный читатель может при необходимости обратиться (<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/123/1/104>).

## Раздел 8. Лечение

В этих рекомендациях уделяется внимание нескольким моментам, которые представляют собой новые данные в лечении фибрилляции предсердий (ФП) и включают: а) рекомендации относительно строгого, а не «мягкого» контроля частоты сокращений, б) комбинированного применения антитромбоцитарных и антитромботических препаратов и с) применения дронадарона. В этих рекомендациях не рассматривается терапия дабигатраном — новым антитромботическим препаратом, который на момент утверждения данного документа не был одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США; аналогичным образом дело обстоит с устройством Watchman, предназначенным для окклюзии ушка левого предсердия.

### 8.1.3. Контроль частоты сокращений при ФП

**Критерии контроля частоты.** При физических нагрузках частота желудочковых сокращений (ЧЖС) у пациентов с ФП может значительно повышаться, даже если в покое она хорошо контролируется (табл. 1). Снижение ЧЖС, позволяющее обеспечить адекватный временной интервал для наполнения желудочков

Таблица 1. Рекомендации по контролю частоты при ФП

Рекомендация	Комментарии
У пациентов с персистентной ФП и стабильной вентрикулярной функцией (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) > 40%) при отсутствии (или при наличии) слабовыраженных симптомов, связанных с аритмией, лечение, направленное на строгий контроль частоты (ЧЖС < 80 уд./мин в покое и < 110 уд./мин во время 6-минутной ходьбы), не более эффективно, чем достижение ЧЖС в покое < 110 уд./мин; это объясняется тем, что неконтролируемая тахикардия может со временем привести к обратимому снижению вентрикулярной функции (класс III, уровень доказательности В)	Новая рекомендация

и предотвратить ишемию, связанную с высокой ЧЖС, способствует улучшению гемодинамики. Оценку изменения ЧЖС можно проводить при помощи тестов с максимальной и субмаксимальной физической нагрузкой и холтеровского мониторирования. Кроме этого, вариабельность ЧЖС при ФП дает информацию о состоянии автономной (вегетативной) нервной системы, что может иметь независимое прогностическое значение. Оптимальные целевые показатели ЧЖС при лечении ФП остаются предметом дискуссии. Определение адекватного контроля частоты основывалось прежде всего на краткосрочных гемодинамических преимуществах; оно не изучалось тщательно с учетом регулярности или нерегулярности вентрикулярного ответа на ФП, качества жизни, симптомов или развития кардиомиопатии. Нет принятого стандартного метода оценки контроля ЧЖС, с помощью которого можно было бы подобрать лечение для пациентов с ФП в определенном направлении. Критерии контроля ЧЖС изменяются с возрастом, но обычно находятся в пределах

\*ACC — Американская коллегия кардиологов; АНА — Американская ассоциация сердца; HRS — Общество по контролю сердечного ритма.



частоты 60–80 уд./мин в покое и 90–115 уд./мин при умеренной нагрузке. В исследовании AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) адекватный контроль определяли как среднюю ЧЖС до 80 уд./мин в покое или среднюю частоту до 100 уд./мин в течение 18-часового холтеровского мониторирования при условии отсутствия частоты большей, чем 100% от максимальной для пациента данного возраста. Потенциальные преимущества строгого контроля (ЧЖС < 80 уд./мин в покое и < 110 уд./мин при умеренной нагрузке) перед «мягким» (ЧЖС в покое < 110 уд./мин) изучали в исследовании RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation), в котором приняли участие 614 пациентов с постоянной ФП. Ее лечили разными препаратами, блокирующими АВ-узел. Первичными конечными точками были: смерть вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализация по причине сердечной недостаточности (СН), инсульт, системная эмболия, кровотечение и угрожающие жизни аритмии. Через 3 года оценочная общая частота достижения конечных точек составила 12,9% в группе «мягкого» контроля и 14,9% — строгого. Симптомы в обеих группах не отличались. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, лечились амбулаторно, были относительно молоды (средний возраст — 68 лет), чаще лица мужского пола, и вероятно были более здоровыми и отмечали меньшее количество симптомов, чем пациенты, наблюдаемые в реальной клинической практике. Долгосрочное влияние более быстрого ответа ЧЖС при ФП на функцию желудочков не изучались.

В исследовании RACE II комбинированная конечная точка была достигнута лишь у 81 из 614 пациентов, поэтому не хватило доказательной силы для того, чтобы сделать выводы о наличии или отсутствии клинически значимых отличий исходов на фоне «мягкого» или строгого контроля. Тем не менее, не есть важной строгой нацеленности лечения на достижение произвольной ЧЖС. В исследовании RACE II было показано, что «мягкий» контроль частоты не хуже строгого. В связи с тем, что «мягкий» контроль частоты более удобен, предполагает меньшую частоту посещения врача и обследований, он может быть принят как важный подход у пациентов с постоянной ФП.

В исследовании The Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Trial изучали эффективность контроля ритма посредством контроля частоты у 1376 пациентов с ФП и застойной СН. ФП определяли как один эпизод ФП продолжительностью не менее 6 ч либо как эпизод, который отмечался в течение последних 6 мес и требовал проведения электрической кардиоверсии (ЭК), либо эпизод длительностью 10 мин в течение последних 6 мес и проведенная ЭК. Застойную СН определяли как ФВЛЖ менее 35% и симптомную СН II или IV класса по NYHA в течение последних 6 мес или, как ФВЛЖ менее 25%. В контроль ритма входили ЭК, антиаритмическая терапия, включавшая прежде всего амиодарон, повторную

ЭК при потребности, и возможное применение немедикаментозного лечения. Изначально контроль частоты достигали посредством применения β-блокаторов с препаратами наперстянки с тем, чтобы достичь ЧЖС в покое менее 80 уд./мин и менее 110 уд./мин во время теста 6-минутной ходьбы. Через 37 мес наблюдения не было выявлено отличий в частоте достижения первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин). В группе контроля ритма умерли 182 (27%) пациента, а в группе контроля частоты — 175 (25%). Аналогичным образом не было выявлено отличий в частоте вторичных исходов, которые отмечались в обеих группах одинаково часто. В группе пациентов, лечившихся посредством контроля ритма, наблюдалась тенденция к более частой госпитализации по сравнению с теми, которые лечились с помощью контроля частоты. Таким образом, в этом исследовании не была доказана большая польза стратегии рутинного контроля ритма у пациентов с ФП и систолической СН по сравнению с контролем частоты.

#### 8.1.4.2.4. Рекомендации по сочетанию антикоагулянтов с антитромбоцитарными препаратами (новый раздел)

В многочисленных исследованиях было показано, что варфарин является эффективным средством профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с ФП (табл. 2). Аспирин обеспечивает лишь умеренную защиту от инсульта при ФП. Антикоагуляция пероральными препаратами в адекватной подобранной дозе является более эффективной в профилактике инсульта при ФП, чем терапия аспирином. В недавно проведенных исследованиях оценивали эффективность тенопиридинового препарата клопидогрела в комбинации с аспирином в профилактике инсульта у лиц с ФП.

В исследовании ACTIVE-W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) сравнивали эффективность терапии комбинацией аспирина + клопидогрел (А + К) и пероральной терапией варфарином в профилактике сосудистых событий у пациентов с ФП, у которых отмечали в среднем два фактора риска инсульта. Первичными исходами считались следующие события: инсульт, системная эмболия (за исключением структур центральной нервной системы), инфаркт миокарда (ИМ)

Таблица 2. Рекомендации по сочетанию антикоагулянтов и антиагрегантов

Рекомендация	Комментарии
Для лечения пациентов с ФП, у которых антикоагуляция варфарином считается «неприемлемой» по причине предпочтений самого пациента или соображений врача о способности больного безопасно переносить антикоагулянтную терапию, может рассматриваться добавление клопидогрела к аспирину с целью снижения риска основных сердечно-сосудистых событий, включая инсульт (класс IIb, уровень доказательности B)	Новая рекомендация



и смерть от сосудистых причин. У пациентов, принимавших пероральные антикоагулянты, отмечали 165 первичных событий (годовой риск 3,93%); аналогичный показатель для второй группы, принимавшей А + К, составил 234 (5,60%). Несмотря на то что частота кровоизлияний в обеих группах была одинаковой, значительно больше кровотечений, в частности малых, отмечалось в группе А + К. Большие кровотечения (тяжелые и летальные) отмечали у 2,42% пациентов группы А + К и у 2,21% — группы варфарина. В целом геморрагические осложнения развились у 15,4% пациентов группы А + К и у 13,21% — группы варфарина. Общих неблагоприятных исходов было 316 в группе А + К и 229 в группе варфарина. Таким образом, варфарин оказался более эффективным по сравнению с А + К средством профилактики сосудистых событий у пациентов с ФП. Терапия А + К сопровождается риском кровотечения аналогичным таковому при терапии варфарином.

В исследовании ACTIVE-A (Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation) изучали вопрос о том, снижается ли риск сосудистых событий при добавлении клопидогрела к терапии аспирином у пациентов с ФП, которые рассматривались как неподходящие для назначения антикоагулянтной терапии варфарином («неподходящие» означает имеющие специфический повышенный риск кровотечения — 22,9%, особые предпочтения пациента — 26% или врача — 49,7%). Первичный исход был комбинированным и включал инсульт, ИМ, системную эмболию (за исключением структур центральной нервной системы) или смерть от сосудистых причин. Через 3,6 года наблюдения основные сосудистые события отмечали у 832 пациентов, получавших А + К (6,8% в год), и у 924 пациентов, получавших аспирин + плацебо (7,6% в год). Отличия прежде всего были обусловлены дополнительным снижением риска инсульта у пациентов, принимавших клопидогрел. Инсульт развился у 296 пациентов, принимавших А + К (2,4% в год), и у 408 пациентов, получавших плацебо (3,3% в год). ИМ отмечали у 90 пациентов, получавших клопидогрел (0,7% в год), и у 115 пациентов, получавших плацебо (0,9% в год). Большие кровотечения отмечали у 251 пациента, принимавших А + К (2,0% в год), и у 162 пациентов, принимавших аспирин + плацебо (1,3% в год). Таким образом, у пациентов с ФП, которые дополнительно к терапии аспирином принимали клопидогрел, отмечалось снижение частоты значимых сосудистых событий, особенно инсульта, и повышение риска большого кровотечения.

С целью лечения и профилактики осложнений предлагалось применять двойную антиагрегантную терапию А + К сочетанно с антикоагулянтом варфарином (тройная терапия) у лиц с двумя и более сопутствующими состояниями, такими как ФП, наличие искусственных клапанов сердца или покрытых коронарных стентов. Этот подход связан с повышенным риском геморрагических осложнений, которые могут варьировать от легких и умеренных до тяжелых и угрожающих

жизни. Для уточнения этих вопросов не проводилось проспективных рандомизированных исследований.

#### 8.1.4.2.5. Новые антитромботические препараты

Результаты исследования RELY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy), в котором изучался препарат дабигатран, — пролекарство, быстро метаболизирующееся в прямой ингибитор тромбина независимо от цитохрома Р 450, рассматривались авторами (2011 Focused Update Writing Group), но рекомендации относительно его применения здесь не приводятся ввиду того, что на момент написания этого документа препарат не был одобрен FDA.

#### 8.1.4.3. Немедикаментозные подходы к профилактике тромбоэмболий

Применение устройства Watchman, которые представляет собой чрескожный окклюдер ушка левого предсердия, также не рассматривается в данных рекомендациях, так как FDA все еще ожидает результаты дополнительных исследований.

#### 8.1.8.3. Рекомендации по применению дронедарона для профилактики рекуррентной ФП (новый раздел)

Дронедарон подобен амиодарону, однако он лишен йодированной части. Его разносторонние электрофизиологические эффекты включают как симпатическое влияние, так и ингибирование кальциевого тока L-типа, входящего натриевого тока и токов калия (табл. 3). В двух рандомизированных исследованиях (EURIDIS (European Trial In Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedaron for the Maintenance of Sinus Rhythm)) и ADONIS (American-Australian-African Trial With Dronedaron in Atrial Fibrillation or Flutter Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm)) было показано, что дронедарон увеличивает время до развития рецидива ФП. В исследовании DAFNE (Dronedaron Atrial Fibrillation study after Electrical Cardioversion) было показано, что применение дронедарона восстанавливает синусовый

Таблица 3. Рекомендации по применению дронедарона у пациентов с ФП

Рекомендация	Комментарии
Назначение дронедарона — обоснованная терапия, позволяющая снизить частоту госпитализации по кардиоваскулярным причинам среди пациентов с пароксизмальной ФП или тех больных с персистентной ФП, которым было произведено восстановление синусового ритма. Дронедарон можно назначать амбулаторно (класс IIa, уровень доказательности В). Дронедарон не следует назначать пациентам с СН IV класса по NYHA, а также тем, у которых отмечали эпизод декомпенсации СН в течение последних 4-х нед, особенно при снижении вентрикулярной функции (ФВЛЖ менее 35%) (класс III, уровень доказательности В).	Новые рекомендации



ритм лишь в 5,8% случаев (3,1% для плацебо) и не приводит к лучшим результатам в остром периоде после ЭК. Дронедарон замедляет частоту сокращений желудочков при ФП в среднем на 11–13 уд./мин. Частота спонтанной конверсии в синусовый ритм является дозозависимой (то есть 800, 1200 и 1600 мг) и составляет для указанных доз 5,8, 8,2 и 14,2% соответственно. Однако частота успешной ЭК между группами статистически не отличалась (для приведенных выше доз 77,3, 87,9 и 76,6% соответственно и 73,0% для плацебо).

В целом дронедарон менее эффективен, чем амиодарон. В краткосрочном рандомизированном двойном слепом параллельно групповом исследовании DIONYSOS (Efficacy & Safety of Dronedaron Versus Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Persistent Atrial Fibrillation) сравнивали эффективность и безопасность дронедарона и амиодарона. Дронедарон в меньшей степени по сравнению с амиодароном снижал частоту рецидивов ФП у 504 пациентов с персистентной ФП, которые случайным образом получали тот или иной препарат; однако дронедарон лучше переносился. Первичной комбинированной конечной точкой был рецидив ФП (включая неудачную ЭК, отсутствие спонтанной конверсии и если ЭК не проводилась) или преждевременное завершение исследования, которое к 12 мес отмечали у 75,1% пациентов, принимавших дронедарон, и у 58,8% больных, принимавших амиодарон. Преждевременное прекращения приема изучаемого препарата имело место у 10,4% пациентов группы дронедарона и 13,3% — амиодарона. Основные конечные точки безопасности были достигнуты у 39,3% пациентов, принимавших дронедарон и 44,5% — амиодарон. У пациентов, принимавших дронедарон, частота неврологических, дерматологических и офтальмологических реакций, а также изменений со стороны функции щитовидной железы была меньшей.

В исследовании ATHENA (A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patients with Atrial fibrillation/atrial flutter) включали пациентов с пароксизмальной или персистентной ФП или трепетанием предсердий и факторами риска тромбоэмболических событий. Как было показано, прием дронедарона приводил к снижению частоты достижения комбинированной конечной точки (смерть и госпитализация вследствие кардиоваскулярных причин); показатель смерти от всех причин не снижался. В этом исследовании поддержание синусового ритма не являлось отдельной конечной точкой. У пациентов группы дронедарона отмечали меньшую частоту инсультов, однако этот эффект не был изначально заданным и поэтому требует верификации в других исследованиях. В клиническом исследовании ATHENA исключались пациенты с декомпенсированной СН, развившейся за последние 4 нед или СН IV класса по NYHA. Не было выявлено данных, свидетельствующих

о каких-либо неблагоприятных эффектах терапии в подгруппах пациентов с застойной СН в анамнезе или ФВЛЖ < 35%. Следует отметить, что данные об эффективности основываются на снижении частоты госпитализации по причине ФП, острых коронарных синдромов и смертности от всех причин, а не на поддержании синусового ритма.

По данным исследования ANDROMEDA (Antiarrhythmic Trial with Dronedaron in Moderate to Severe CHF Evaluating Morbidity Decrease) терапия дронедароном у пациентов с недавно декомпенсировавшейся СН и сниженной функцией ЛЖ приводила к повышению смертности, причем средний период наблюдения составил всего 2 мес; в группе дронедарона умерло 8,1% пациентов по сравнению с аналогичным показателем в 3,8% для группы плацебо. Более высокая летальность была связана с более быстрым прогрессированием СН. Поэтому пациентам со сниженной вентрикулярной функцией, недавней декомпенсацией СН или СН IV класса по NYHA не следует принимать дронедарон.

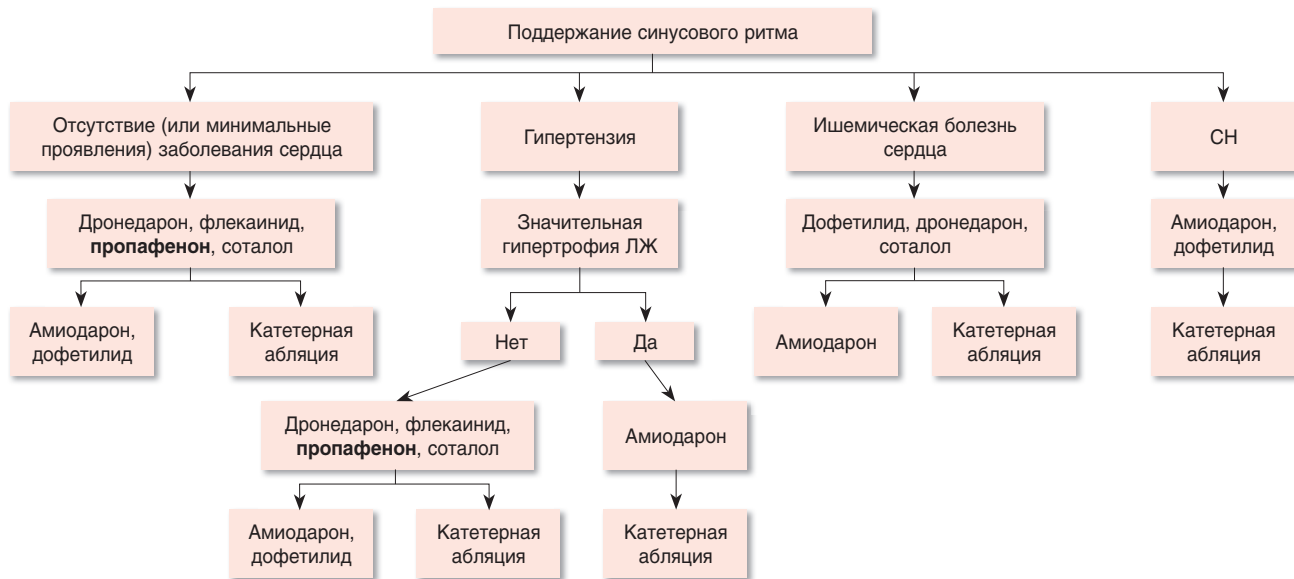
Основные нежелательные кардиальные эффекты дронедарона включают брадикардию и удлинение интервала Q–T. Сообщалось о случаях torsades de pointes (пируэтная тахикардия). Как и амиодарон, дронедарон ингибирует почечную тубулярную секрецию креатинина, что может приводить к повышению содержания этого вещества в плазме крови. Однако при этом не отмечается снижения скорости клубочковой фильтрации. Дронедарон повышает концентрацию дигоксина в 1,7–2,5 раза. Препарат преимущественно метаболизируется печенью (CYP3A4) и имеет примерно 19-часовой период полувыведения. Его не следует применять с мощными ингибиторами CYP3A4 (такими как кетоконазол и макролидные антибиотики), потому что они могут потенцировать эффекты препарата. Дронедарон можно применять с верапамилом или дилтиаземом, которые умеренно ингибируют CYP3A4, но их следует назначать изначально и титровать дозы в зависимости от физиологического ответа и переносимости. Дронедарон не изменяет международное нормализационное отношение при сочетании его с варфарином. Дронедарон рекомендуется применять в дозе 400 мг 2 раза в день во время еды. Форма для внутривенного введения недоступна.

### 8.3. Поддержание синусового ритма: терапевтические рекомендации

На рисунке приведен предложенный ранее и дополненный дронедароном алгоритм терапии, направленной на восстановление синусового ритма у пациентов с рекуррентной пароксизмальной или персистентной ФП (табл. 4).

#### 8.3.1.4. Тенденции развития метода катетерной абляции в лечении ФП (новый раздел)

В исследованиях и метаанализах сообщается о применении катетерной абляции с целью установления синусового ритма (более чем 6900 пациентов). Для



**Рисунок. Терапия, направленная на поддержание синусового ритма у пациентов с рекуррентной пароксизмальной или персистентной ФП\***

Примечание: \* — препараты приведены в алфавитном порядке, а не в предполагаемом порядке назначения. Тяжесть кардиальной патологии растет слева направо (от «отсутствует» до СН). Выбор терапии у пациентов с несколькими заболеваниями определяется наиболее серьезным из них. Модифицировано по Fuster et al. (2006).

**Таблица 4. Рекомендации по поддержанию синусового ритма**

Рекомендация	Комментарии
До назначения антиаритмических препаратов рекомендуется лечение провоцирующих ФП факторов или обратимых причин ФП (класс I, уровень доказательности C)	Рекомендация остается прежней
Катетерная абляция, проводимая в крупных («опытных») центрах*, может быть полезным методом установления синусового ритма у пациентов с выраженной симптоматикой, обусловленной ФП, которая не поддавалась лечению антиаритмическими препаратами, у которых объем предсердий находится в пределах нормы или умеренно увеличен, вентрикулярная функция нормальная или умеренно снижена, и у пациентов, не страдающих тяжелыми заболеваниями легких (класс I, уровень доказательности A)	Изменилась по сравнению с рекомендациями 2006 г. (класс повышен с IIa до I, уровень доказательности с C до A)
У пациентов с ФП фармакотерапия может быть эффективной для профилактики обусловленной тахикардией кардиомиопатии и с целью поддержания синусового ритма (класс IIa, уровень доказательности C)	Рекомендация остается прежней
Нечастые рецидивы ФП, которые хорошо переносятся, следует рассматривать как успешный результат терапии (класс IIa, уровень доказательности C)	Рекомендация остается прежней
Амбулаторное назначение антиаритмических препаратов целесообразно у пациентов без сопутствующей кардиальной патологии при условии хорошей их переносимости (класс IIa, уровень доказательности C)	Рекомендация остается прежней
У пациентов с пароксизмальной ФП и синусовым ритмом на момент инициации терапии при отсутствии структурной патологии сердца и ИБС терапия пропафеноном или флекаинидом, проводимая амбулаторно, может быть эффективной (класс IIa, уровень доказательности B)	Рекомендация модифицирована (изменен порядок слов)
Соталол может быть эффективен при лечении амбулаторных пациентов без или с минимально выраженной патологией сердца, которые склонны к пароксизмальной ФП, при условии длительности исходного неоткорректированного интервала Q–T менее 460 мс, нормальных показателях электролитов крови и отсутствии проаритмогенных факторов риска, связанных с препаратами III класса (класс IIa, уровень доказательности C)	Рекомендация остается прежней
Катетерная абляция является важным методом лечения симптомной персистентной ФП (класс IIa, уровень доказательности A)	Новая рекомендация
Катетерная абляция является важной альтернативой фармакотерапии в лечении рекуррентной ФП у симптомных пациентов с минимальным увеличением или нормальным размером левого предсердия (класс I, уровень доказательности A)	Рекомендация модифицирована (повышен класс и уровень доказательности с IIa, C до I, A).
Катетерная абляция может быть обоснованным методом лечения симптомной пароксизмальной ФП у пациентов со значительно расширенным левым предсердием и дисфункцией ЛЖ (класс IIb, уровень доказательности A)	Новая рекомендация
У пациентов с ФП, у которых четко определены проаритмогенные факторы риска, связанные с конкретным препаратом, с целью поддержания синусового ритма не рекомендуется антиаритмическая терапия этим препаратом (класс III, уровень доказательности A)	Рекомендация остается прежней
Пациентам с выраженной патологией синусового узла или дисфункцией AV-узла не рекомендуется фармакотерапия, кроме ситуаций, когда у них имеется имплантированный и функционирующий кардиальный водитель ритма (класс III, уровень доказательности C)	Рекомендация остается прежней

Примечание: \* — имеется в виду изоляция легочных вен посредством катетерной абляции. В крупном центре выполняется более 50 катетерных абляций в год. Доказательные рекомендации по техническим вопросам, включая подготовку врача и объем опыта, необходимый для максимально эффективного выполнения процедуры, недоступны.

популяції пацієнтів, которым проводять абляцію, характерна симптомна пароксизмальна ФП, не піддаючись ліченню одним или несколькими антиаритмічними препаратами, розміри передсердий в межах норми или умеренно збільшені, вентрикулярна функція нормальна или умеренно зменшена, и відсутність важких захворювань легких. Після абляції у більшості пацієнтів не відзначається епізодів пароксизмальної, рекуррентної ФП в течение 1 года или довше.

В мультицентровому рандомізованому дослідженні ThermoCool (n = 167) було показано, що проведення радіочастотної катетерної абляції с ізоляцією легочної вени пацієнтам, у которых не було відповісти хоча бы на один противоаритмічний препарат, приводило к значительному зниженню частоти епізодів рекуррентної ФП, чем терапія еще одним доповнительним антиаритмічним средством. Через 3 мес качество жизни и балльная оценка тяжести симптомов были значительно выше у пацієнтів, которым провели катетерную абляцію. В обоих группах показателі частоти основних зв'язаних с ліченням нежелательних ефектів не отличались. Для того чтобы отобрать 167 участників, был проведен скрининг более 5 тыс. пацієнтів. Важними критеріями исключения были следующие: длительность ФП более 30 дней, ФВЛЖ < 40%, диаметр левого предсердия более 5 см, тяжелая патология легких, недавно перенесенный ИМ, операция коронарного шунтирования, тромбоэмболия, лечение амиодароном или ранее проведенная катетерная абляция. Средний возраст пацієнтів, которым проводили абляцію, составлял 55,7 года; у них отмечали пароксизмальную, симптомную ФП относительно длительное время — 5,7 года. Все аблятивные вмешательства проводились в крупных центрах опытными специалистами. Хотя первичной конечной точкой во всех центрах считалась электрическая изоляция легочных вен у каждого пацієнта, которому проводили абляцію, другие аспекты вмешательства не были стандартизованы, включая применение линейных повреждений. Повторная катетерная абляция была произведена у 12,6% пацієнтів группы абляции. В целом у 34% пацієнтів, которым провели абляцію, в течение следующих 9 мес наблюдения повторно развилась симптомная ФП; в группе медикаментозного лечения этот показатель составил 84%. В этой высокоспецифичной популяции пацієнтів, в ситуациях, когда терапия одним противоаритмічним препаратом оказалась неэффективной, последующее лечение антиаритмічними средствами вероятно будет также неудачным; катетерная абляция может быть эффективным методом лечения таких пацієнтів.

Несмотря на эти достижения, долгосрочная эффективность катетерной абляции в профилактике рецидива ФП требует дальнейшего изучения. Согласно современным данным, большинство пацієнтів (очень тщательно отобранных) не испытывают эпизодов ФП в течение года после проведения процедуры. Однако ФП может рецидивировать бессимптомно и по этой причине может не распознаваться пацієнтом или

[www.angio.health-ua.com](http://www.angio.health-ua.com)

# Пропанорм®



## Чіткий ритм вашого серця

Антиаритмічний препарат з помірним  
β-блокуючим ефектом

1 таблетка містить 150 або 300 мг пропafenону



Ефективний препарат для  
лікування та попередження:

- ✓ фібриляції передсердь (ФП);
- ✓ шлуночкової та надшлуночкової екстрасистоїї;
- ✓ суправентрикулярної тахіаритмії, в т.ч. у пацієнтів із додатковими шляхами проведення збудження (WPW-синдрому, синдрому Клерка – Леві – Кристеско)

Р.П. МОЗ України № UA/5421/01/01, № UA/5421/01/02 від 16.11.2006 р.  
Лікарський препарат. Перед застосуванням уважно прочитайте інструкцію.

Представництво в Україні: м. Київ, пр. Героїв Сталінграда 4, корп. 8, оф. 22.  
Тел. (044)251-71-65; [www.promed.cz](http://www.promed.cz); e-mail: [office@promedcs.kiev.ua](mailto:office@promedcs.kiev.ua)

PRO.MED.CS  
Praha a.s.



врачом. Не вполне понятно, насколько велик долгосрочный риск рецидива ФП, ведь это состояние может рецидивировать с минимальными симптомами. Эти отличия важны при определении длительности антикоагулянтной терапии у пациентов с факторами риска инсульта, связанными с ФП. Кроме того, на сегодня

доступно мало данных о долгосрочных последствиях абляции у пациентов с СН и другой выраженной структурной патологией сердца, отсутствие которых, возможно, не будет столь важным.

*Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована в журнале Circulation, 2011, 123: 104–123.*

### Обновление рекомендаций ACC/ANA/HRS по лечению фибрилляции предсердий в 2011 г: ключевые моменты

1. В исследовании RACE II изучались подходы к контролю частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) (JW Cardiol Mar 15 2010); его целью было показать, что достижение ЧЖС менее 110 уд./мин в состоянии покоя не менее эффективно, чем достижение частоты менее 80 уд./мин. В связи с полученными положительными данными появилась новая рекомендация III класса против строгого контроля частоты.
2. В исследовании ACTIVE A принимали участие пациенты, которых рассматривали как неподходящих кандидатов для назначения варфарина (препарат не следовало применять по каким-либо причинам); было показано, что терапия комбинацией аспирина + клопидогрел более эффективна, чем монотерапия аспирином, однако она сопровождается большим риском кровотечения (JW Cardiol Mar 31 2009). В настоящее время такая комбинация может рассматриваться в качестве альтернативы для лечения

пациентов, у которых имеются трудности с приемом варфарина (класс IIb).

3. Несмотря на то что дронедарон не является мощным антиаритмическим препаратом, его применение может быть целесообразным для снижения частоты рецидивов у пациентов с эпизодами ФП в анамнезе (класс IIa). Его можно назначать амбулаторно, однако он противопоказан пациентам с СН IV класса по NYHA и тем, кто недавно перенес эпизод декомпенсации СН.
4. Рекомендации по применению катетерной абляции теперь включают:
  - рекомендацию I класса (а не IIa класса, как ранее) о лечении симптомной пароксизмальной ФП, неподдающейся лечению антиаритмическими препаратами, посредством катетерной абляции;
  - рекомендацию IIa класса о лечении персистентной симптомной ФП;
  - рекомендацию IIb класса о лечении симптомной пароксизмальной ФП у пациентов с дилатацией левого предсердия или дисфункцией ЛЖ.

*Mark S. Link, Journal Watch Cardiology, 12 January, 2011.*

*Перевод подготовил К. Кремец.*

## АНОНС

Министерство здравоохранения Украины  
 Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца  
 Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика  
 ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского»  
 Детский специальный (специализированный) клинический санаторий «Здравница»

## X Всеукраинская научно-практическая конференция

### Актуальные вопросы детской кардиоревматологии

14–15 апреля 2011 года, г. Евпатория

(на базе детского специального (специализированного) клинического санатория «Здравница»)

Приглашаем принять участие в работе конференции детских кардиоревматологов, педиатров, кардиохирургов, ортопедов, других специалистов, занимающихся вопросами детской кардиоревматологии.

Работа конференции будет проходить в виде пленарных, секционных заседаний и стендовых докладов.

Рабочие языки конференции: украинский, русский, английский.

В работе конференции примет участие приблизительно 300 человек.

**Адрес секретариата конференции:** 97408, АР Крым, г. Евпатория, ул. Дм. Ульянова, 58, Детская клиническая больница, кафедра педиатрии ФПО, Дусалева Татьяна Михайловна, тел. (06569) 3-35-71; e-mail: [evpediatr@rambler.ru](mailto:evpediatr@rambler.ru)



До Всесвітнього Дня нирки



Науково-практичний семінар  
**«Оберігаючи нирки -  
збережемо серце»**

**Київ, 11 березня 2011 року**  
конференц-зал НМАПО  
(вул. Дорогожицька, 9)

**Основні питання семінару**

- Нирки та артеріальна гіпертензія
- Кардіоренальні синдроми та СЧВ
- Антибіотики в нефрології
- Нирки – міждисциплінарні аспекти

Детальна інформація за тел. (097) 376 65 83, 050 444 87 88  
e-mail: [conference\\_n@ukr.net](mailto:conference_n@ukr.net)



# Метаболическая терапия в ангиологии: в центре внимания — возможности препарата Мексикор

**В**опрос о целесообразности и эффективности применения средств метаболической терапии в настоящее время является одним из наиболее дискуссионных как в научной медицинской среде, так и в практическом здравоохранении. С одной стороны, сама концепция метаболической терапии, подразумевающая непосредственное воздействие на обменные процессы на тканевом и клеточном уровнях, по-прежнему является очень интересной и перспективной, а с другой — ряд лекарственных средств, отнесенных к гетерогенной группе метаболических препаратов, к сожалению, не продемонстрировали ожидаемых результатов ни в условиях клинических испытаний, ни в реальной клинической практике. Что же сегодня подразумевают под термином «метаболическая терапия» и какие препараты этой группы действительно заслуживают внимания специалистов, занимающихся проблемами сосудистой патологии?

Понятие «метаболическая терапия» объединяет значительное количество препаратов с различным механизмом действия, конечной целью применения которых является обеспечение цитопротекторного эффекта [1]. Действие метаболических препаратов направлено на коррекцию энергетического обмена, профилактику дистрофических процессов в различных органах и тканях, защиту клеточных структур от перекисного и свободнорадикального окисления, оптимизацию нейроэндокринной регуляции, повышение неспецифической иммунорезистентности [2]. В целом к основным преимуществам метаболической терапии можно отнести [3]:

- возможность ее применения как в острых случаях (острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения), так и при хронических формах сердечно-сосудистых заболеваний;
- одновременное положительное воздействие на несколько органов и систем (сердце, мозг, сетчатка глаза, внутреннее ухо, почки, печень, мышечная система), что сопровождается не только улучшени-

ем функционального состояния органа-мишени, но и организма в целом;

- широкий спектр метаболических эффектов, направленных на защиту от острой ишемии, оксидативного стресса, на поддержание метаболизма на минимальном эффективном уровне в условиях хронической гипоксии;
- потенцирование действия сердечно-сосудистых средств (коронаролитиков за счет защиты NO и эндотелия от действия свободных радикалов; антиаритмиков — повышения электрической стабильности миокарда, тромболитиков и антиагрегантов — улучшения местной реологии);
- низкую частоту побочных эффектов и хорошую переносимость у пациентов разных возрастных групп.

В настоящее время врачи имеют возможность применять огромное количество препаратов, которые можно отнести к средствам метаболической терапии. Разные метаболические препараты имеют различные механизмы действия и фармакологические свойства, и, безусловно, существенно отличаются по объему своей доказательной базы. Некоторые метаболические препараты убедительно подтвердили свою эффективность в ходе рандомизированных контролируемых клинических испытаний и даже были включены в руководства ведущих международных научных обществ. Так, накопленные доказательства возможности фармакологической защиты миокарда от ишемии послужили основой включения триметазидина и ранолазина в рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов со стабильной стенокардией (2006) в качестве дополнительной терапии или же при непереносимости основной терапии [4]. Другие инновационные метаболические препараты, синтезированные сравнительно недавно, только начинают этот путь — однако относительно некоторых из них уже сегодня есть все основания полагать, что он будет успешным. В настоящее время особый интерес среди новых метаболических препаратов



представляет цитопротектор Мексикор (оксиметилэтилпиридина сукцинат) — разработанное российскими учеными комплексное соединение, обладающее как антигипоксантами (способность уменьшать потребность клетки в кислороде за счет наличия сукцината), так и антиоксидантными свойствами (за счет пиридиновых оснований). Это «двойное» фармакологическое действие препарата Мексикор делает его практически универсальным метаболическим средством в комплексной терапии пациентов с кардио- и цереброваскулярной патологией. Антигипоксический эффект этого препарата обуславливает возможность его клинического применения при патологических состояниях, в основе которых лежит острая либо хроническая ишемия. Роль антиоксидантных свойств Мексикора не менее значима — ведь в настоящее время хорошо известно, что именно оксидативный стресс играет важную роль в патогенезе развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, а также сосудистых осложнений при сахарном диабете (СД). Следует отметить, что помимо описанных ключевых фармакологических эффектов (антигипоксического и антиоксидантного), Мексикор обладает также целым рядом других свойств:

- противоишемическое действие — улучшает функциональное состояние ишемизированного миокарда, увеличивает его коллатеральное кровообращение и активизирует энергосинтезирующие процессы в зоне ишемии, что способствует сохранению целостности кардиомиоцитов и их функциональной активности;
- антиангинальный эффект — повышает толерантность к физической нагрузке у больных со стабильной стенокардией напряжения и антиангинальную активность нитропрепаратов;
- улучшает реологические свойства крови (уменьшает вязкость и текучесть крови, ингибирует агрегацию тромбоцитов, нормализует нарушенную микроциркуляцию на ранних стадиях атерогенеза);
- повышает эффективность антиаритмической терапии за счет собственной антиаритмической активности, уменьшает проявления электрической нестабильности миокарда в условиях ишемии;
- гипохолестеринемическое действие — снижает уровень холестерина липопротеидов очень низкой плотности, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов при одновременном повышении ХС липопротеидов высокой плотности;
- оказывает нейтропротекторное действие, улучшая мозговое кровообращение в условиях гиперперфузии, улучшает мозговой кровоток в реперфузионный период после ишемии;
- оказывает ноотропное действие, предупреждает и уменьшает нарушения обучаемости и памяти, возникающие при острых и хронических сосудистых заболеваниях головного мозга, при легких и умеренных когнитивных нарушениях различного генеза, повышает способность к концентрации внимания и трудоспособность.

Столь широкий спектр установленных фармакологических эффектов препарата Мексикор дает возможность назначать его в составе комплексной терапии при целом ряде острых и хронических патологических состояний. В настоящее время официально утвержденными показаниями для применения Мексикора в кардиологической практике являются ишемическая болезнь сердца и острый инфаркт миокарда (ОИМ) (с первых суток), в неврологической практике — ишемический инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия, легкие и умеренные когнитивные расстройства различного генеза. Учитывая хорошо изученный механизм действия Мексикора, разнообразие его фармакологических свойств, а также данные новых клинических исследований, можно с уверенностью говорить о том, что в ближайшем будущем перечень показаний к применению этого перспективного метаболического препарата может быть существенно расширен.

### Клинические исследования, проведенные в Украине

Препарат Мексикор был впервые зарегистрирован в Украине в 2006 г. и с этого времени началась история активного изучения возможностей его применения в лечении сердечно-сосудистой, неврологической и эндокринной патологии. Особенно значительный массив данных об эффективности и безопасности этого метаболического препарата был получен украинскими учеными в течение последних 3 лет. В данном обзоре читателям предлагается кратко ознакомиться с результатами сравнительно недавно завершенных отечественных клинических исследований, посвященных изучению терапевтических возможностей препарата Мексикор.

Возможности улучшения метаболических процессов в ишемизированном миокарде у **пациентов с острыми коронарными синдромами (ОКС)** с помощью различных миокардиальных цитопротекторов, применяемых в комплексе со стандартной неотложной терапией (тромболитики, антиагреганты, антикоагулянты), уже достаточно давно являются предметом пристального внимания украинских кардиологов. К сожалению, многие из ранее предложенных для применения с этой целью метаболических цитопротекторных препаратов в ходе клинических исследований их эффективности не показали тех результатов, которых изначально ожидали от их применения в клинике неотложной кардиологии, в частности — при лечении пациентов с ОКС. Относительно эффективности при ОКС сравнительно недавно появившегося на фармацевтическом рынке Украины препарата Мексикор отечественными клиницистами получены достаточно убедительные данные. Следует также отметить, что согласно утвержденной регуляторными органами Украины инструкции по медицинскому применению Мексикора, ОИМ является одним из основных показаний к назначению этого препарата — в составе комплексной традиционной терапии его можно использовать в форме раствора для инъекций



с первых суток развития этого осложнения. Таким образом, врач, включающий препарат Мексикор в схему комплексной терапии пациента с ОИМ, может быть уверен, что такое назначение обосновано и правомочно не только клинически, но и юридически. В ходе клинического исследования, проведенного на базе Харьковской медицинской академии последипломного образования и Харьковской городской клинической больницы скорой и неотложной медицинской помощи, была продемонстрирована эффективность применения кардиопротектора Мексикора в комплексной терапии у пациентов с нестабильной стенокардией и ОИМ [5]. Больные с нестабильной стенокардией ( $n = 30$ ) были разделены на две равные подгруппы: одни получали только стандартную базисную терапию (нитропрепараты, статины, селективные  $\beta$ -блокаторы или антагонисты кальция, аспирин, прямые антикоагулянты, гипотензивные препараты), другим дополнительно был назначен Мексикор в дозе 400–600 мг/сут в течение 10 дней внутримышечно. Вторую группу составляли 45 больных с острым Q-ИМ. Все они также получали общепринятое базисное лечение и были разделены на три подгруппы: основная (Мексикор назначался в догоспитальный период врачами специализированных бригад, и его введение продолжалось в стационаре), сравнения (Мексикор назначался только в стационаре) и контрольная, которая получала только стандартное лечение. Доза этого препарата в первых двух группах составляла 6–9 мг/кг/сут. В первые сутки препарат вводился 3 раза через 8 ч внутривенно капельно на 100 мл физиологического раствора, в последующем Мексикор вводили внутримышечно. Курс лечения составил 10 дней. Как показал анализ полученных результатов, включение препарата Мексикор в состав комплексной терапии нестабильной стенокардии позволило значительно снизить как частоту, так и выраженность болевых ощущений, снизить потребность в дополнительном назначении нитратов, ускорить нормализацию интервала ST и зубца T. Кроме того, на фоне терапии Мексикором была выявлена тенденция к более выраженному, по сравнению с контрольной группой, улучшению сократительной способности миокарда (по данным эхокардиографии). В группе пациентов, получавших Мексикор, был зафиксирован только один случай трансформации нестабильной стенокардии в ОИМ, в то время как в контрольной группе это отмечено у 5 пациентов. Данные, полученные при изучении эффективности терапии Мексикором в группе пациентов с острым Q-ИМ, показали, что его назначение в догоспитальный период обуславливает уменьшение субъективной выраженности болевого синдрома и снижение дозы вводимых с целью его купирования наркотических анальгетиков. По сравнению с пациентами контрольной группы у больных, которым вводили Мексикор, положительные изменения на ЭКГ были отмечены на 2–3 сут раньше; кроме того, у них достоверно реже развивались явления церебральной недостаточности и желудоч-

ковые нарушения ритма, особенно экстрасистолии высоких градаций, что свидетельствует о благоприятном влиянии препарата на электрическую нестабильность миокарда.

Показано, что Мексикор эффективен **не только в остром периоде ИМ, но и на этапе реабилитации таких пациентов**. Это было убедительно продемонстрировано в клиническом исследовании, проведенном учеными Ивано-Франковского национального медицинского университета [6]. Участие в нем принимали 50 мужчин, перенесших ИМ и с замедленными темпами реабилитационного периода по характеристикам стенокардии (II–III ФК) и сердечной недостаточности (II–III ФК). Пациентам основной группы дополнительно к базисной терапии в индивидуально подобранных фиксированных дозах ( $\beta$ -адреноблокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ, дезагреганты, статины) назначали Мексикор внутривенно капельно (4 мл 5% раствора в 200 мл 5% раствора глюкозы) 1 раз в сутки в течение 10 дней, больные контрольной группы получали только базисное лечение. Полученные результаты подтвердили целесообразность назначения пациентам, перенесшим ИМ, препарата Мексикор дополнительно к базисной терапии: у больных основной группы были отмечены достоверное повышение толерантности к физическим нагрузкам по данным теста с 6-минутной ходьбой ( $p < 0,05$ ), положительная динамика показателей сократительной способности левого желудочка ( $p < 0,05$ ), достоверное снижение частоты приступов стенокардии и эпизодов ишемии миокарда, верифицированных по данным холтеровского мониторирования ЭКГ ( $p < 0,05$ ).

Терапевтическая эффективность препарата Мексикор продемонстрирована и при ведении такой объективно сложной категории больных, как **пациенты пожилого возраста с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП), перенесшие ишемический инсульт**. Результаты клинического исследования, выполненного учеными Института геронтологии АМН Украины [7], подтвердили целесообразность применения Мексикора в комплексной реабилитации пациентов после кардиоэмболического инсульта. Все пациенты, включенные в данное исследование ( $n = 25$ ), длительно получали стандартную терапию, соответствующую рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП (антигипертензивные препараты, препараты для контроля частоты сокращений желудочков — блокаторы кальциевых каналов или  $\beta$ -блокаторы, антикоагулянты/антиагреганты). Мексикор назначали по такой схеме: 4 мл внутривенно капельно утром и 4 мл внутримышечно вечером в течение 10 дней. На фоне курсового лечения Мексикором было отмечено улучшение общего клинического состояния больных: снизилась интенсивность и уменьшилась длительность головных болей, головокружения, нивелировались болевые ощущения в области сердца и учащенное сердцебиение. По данным суточного мониторирования артериального давления (АД) было выявлено, что Мексикор оказывает положительное влияние на



циркадный ритм АД: снижается утренний подъем АД и вариабельность систолического АД, повышается степень снижения утреннего диастолического АД и увеличивается количество лиц с нормальным профилем АД (типа dipper) — с 48 до 64%. При холтеровском мониторировании ЭКГ было показано, что на фоне курсового лечения Мексикором у пациентов пожилого возраста с ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт, значительно уменьшились количество желудочковых нарушений ритма высоких градаций (III–IV классы по Лауну) и явления болевой и безболевой ишемии миокарда.

Возможности метаболической коррекции нарушений обменных процессов с помощью препарата Мексикор в настоящее время представляют значительный интерес и для украинских эндокринологов. Так, опубликованные в 2010 г. результаты клинического исследования, проведенного на базе ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комисаренко НАМН Украины» убедительно продемонстрировали эффективность применения препарата Мексикор в качестве нейрометаболического цитопротектора у пациентов с СД 2-го типа и когнитивными нарушениями [8]. В данное исследование было включено 22 пациента, у которых с помощью шкалы MMSE (Mini-Mental State Examination) проводили оценку состояния когнитивных функций (ориентация во времени и пространстве, восприятие, концентрация внимания, память, речь, чтение, рисование) до и после курса терапии препаратом Мексикор. В течение первых 10–15 дней терапии пациенты получали Мексикор внутримышечно в дозе 200 мг/сут, затем — принимали его в таблетированной форме (300 мг/сут) до 1 мес. Анализ результатов, полученных в ходе данного исследования, позволил авторам прийти к выводу о том, что Мексикор оказывает положительное воздействие на со-

стояние когнитивных функций у пациентов с СД 2-го типа: если до начала лечения у большинства участников исследования отмечались незначительные когнитивные нарушения (оценка в диапазоне 24–27 баллов из 30 возможных по шкале MMSE), то после терапии препаратом они нивелировались у большинства пациентов. Было выявлено, что на фоне терапии препаратом Мексикор достоверно улучшаются такие характеристики, как восприятие ( $p < 0,001$ ), концентрация внимания ( $p < 0,001$ ) и память ( $p < 0,05$ ).

### Литература

1. Лишнева В.Ю. Метаболическая терапия при ИБС — из прошлого в будущее // Consilium medicum Ukraina. — 2008; 1.
2. Никонов В.В., Павленко А.Ю. Метаболическая терапия гипоксических состояний. // Медицина неотложных состояний. — 2009; 3–4: 22–23.
3. Приходько В.Ю. Метаболическая терапия при сердечно-сосудистых заболеваниях // Ліки України. — 2009; 4 (130).
4. Guidelines on the management of stable angina pectoris. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // European Heart Journal. — 2006; 27: 1341–1381.
5. Никонов В.В., Нудьга А.Н., Ковалева Е.А. и др. Анализ применения Мексикора у больных с острым коронарным синдромом // Медицина неотложных состояний. — 2008; 2 (15).
6. Вакалюк І.П., Ковтун Ю.С. Ефективність застосування Мексикору у відновному лікуванні хворих, що перенесли гострий інфаркт міокарда // Ліки України. — 2010; 2 (138): 58–62.
7. Ена Л.М., Кузнецова С.М., Егорова М.С. Особенности лечения метаболическими цитопротекторами пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт // Ліки України. — 2010; 5 (141).
8. Скибун В.М., Ховака В.В., Корпачева-Зінич О.В. та ін. Використання препарату Мексикор® у комплексній терапії психосоматичних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2-го типу // Международный эндокринологический журнал. — 2010; 7 (31).

Підготувала Е. Терещенко.

\*\*\*

• НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ •

## Ожирение как фактор риска рецидивов фибрилляции предсердий

Хорошо известно, что наличие ожирения повышает риск возникновения фибрилляции предсердий (ФП). Как показали результаты масштабного исследования, ожирение также повышает риск повторного возникновения данного нарушения сердечного ритма после восстановления синусового ритма. При статистическом анализе данных 2518 больных было выявлено, что более высокие значения индекса массы тела (ИМТ) ассоциированы с достоверным увеличением количества выполняемых кардиоверсий (ОР 1,017, 95% ДИ 1,005–1,029 для увеличения ИМТ на 1 кг/м<sup>2</sup>; ОР 1,088, 95% ДИ 1,024–1,155 для увеличения ИМТ на 5 кг/м<sup>2</sup>; ОР 1,183, 95% ДИ 1,049–1,334 для увеличения ИМТ на 10 кг/м<sup>2</sup>;  $p = 0,006$  для каждой подгруппы). Высокий ИМТ был также ассоциирован с достоверным повышением вероятности повторного развития ФП

в период последующего наблюдения (ОР 1,20, 95% ДИ 1,002–1,038 для увеличения ИМТ на 1 кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0,0283$ ; ОР 1,104, 95% ДИ 1,011–1,205 для увеличения ИМТ на 5 кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0,0283$ ; ОР 1,218, 95% ДИ 1,021–1,452 для увеличения ИМТ на 10 кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0,0283$ ). При проведении мультивариантного анализа независимым предиктором рецидивирования ФП оказался только размер левого предсердия, но не ИМТ. Но поскольку размер левого предсердия четко коррелировал с ИМТ, установленное в ходе данного исследования неблагоприятное влияние ожирения на риск рецидивирования ФП наиболее вероятно может быть объяснено тем, что у лиц с высоким ИМТ размер левого предсердия закономерно больше.

Guglin M. et al., American Journal of Cardiology, February 2011, vol. 107, issue 4, pp. 579–582.

Перевод подготовила Е. Терещенко.



Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, И.А. Перуева,  
Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького,  
ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака НАМН Украины», г. Донецк

## Тромбоэмболия легочной артерии: современное состояние проблемы

**Т**ромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — это окклюзия артериального русла легких тромбом, образовавшимся в венах большого круга кровообращения либо в полостях правого отдела сердца и мигрировавшим с током крови [7].

Изучение проблемы ТЭЛА началось еще в XIX ст. Известно, что первое описание геморрагического инфаркта легкого, вероятно обусловленного ТЭЛА, принадлежит французскому ученому Р. Лаэннеку, который назвал его «легочной апоплексией». Первым, кто четко указал на связь такой апоплексии с ТЭЛА, был выдающийся немецкий патолог Р. Вирхов. Он дал этому явлению название и экспериментально доказал, что тромбы в венах нижних конечностей являются основной причиной ТЭЛА [13].

Актуальность проблемы ТЭЛА обусловлена ее значительной распространенностью, трудностями диагностики и высокой летальностью, занимающей в индустриально развитых странах третье место после сердечно-сосудистой патологии и злокачественных новообразований [3].

### Эпидемиология

Точные статистические данные о частоте ТЭЛА в настоящее время отсутствуют. Предполагается, что ее распространенность достигает 1 случая на тысячу населения в год, причем за последнее время ее частота увеличилась в 3–5 раз [14]. Так как обычно анализируются смертельные исходы или случаи массивных тромбоэмболий ЛА, вероятно истинная частота ТЭЛА значительно выше. Ситуация осложняется тем, что ТЭЛА далеко не всегда можно легко заподозрить и подтвердить, надежные диагностические методы требуют много времени и больших финансовых затрат. В зимние месяцы ТЭЛА отмечают чаще, чем в летние. Большинство (не менее 65%) больных ТЭЛА старше 60 лет, а у пожилых (старше 80 лет) ТЭЛА наблюдается в 8 раз чаще, чем у лиц моложе 50 лет. Летальность при ТЭЛА весьма высокая — она достигает 30% и более [2].

### Факторы риска

Факторы риска ТЭЛА весьма разнообразны и многочисленны — пожилой возраст, длительная обездви-

женность (вследствие пареза конечностей, травм, операций, продолжительных перелетов, поездок), онкологические заболевания, внутрисосудистые манипуляции, прием некоторых лекарственных средств (гормонов, оральных контрацептивов, химиопрепаратов), хроническая сердечная и дыхательная недостаточность, беременность, послеродовой период, различные коагулопатии.

Есть данные о более высокой частоте ТЭЛА при ожирении, метаболическом синдроме, сердечно-сосудистых заболеваниях (артериальная гипертензия, пороки сердца, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт и др.) и среди курящих [6]. Так, тромбоэмболические осложнения отмечают у 30–60% больных с инсультами, у 5–35% больных инфарктом миокарда, более чем у 12% лиц с застойной сердечной недостаточностью. Разумеется, серьезным фактором риска является наличие заболеваний вен нижних конечностей, особенно тромбоза глубоких вен (ТГВ).

Примерно у 70–90% больных причиной ТЭЛА является ТГВ нижних конечностей. Считается, что у каждого второго больного с таким тромбозом рано или поздно развиваются тромбоэмболические осложнения (чаще асимптомные).

Значительно реже источниками тромбов при ТЭЛА являются система верхней полой вены и правые отделы сердца: такие ситуации обычно имеют ятрогенный характер (особенно часто они связаны с венозными подключичными и кубитальными катетерами).

### Патофизиология венозного тромбоза

Известно, что венозный тромбоз обусловлен тремя основными факторами (триада Вирхова) — повреждением сосудистой стенки, замедлением кровотока (стаз) и изменением свертывающих свойств крови (гиперкоагуляция) [7]. Начальным этапом тромбогенеза в большинстве случаев является нарушение целостности интимы сосуда. «Обнаженный» субэндотелиальный коллаген — мощный стимулятор адгезии тромбоцитов, из которых высвобождается ряд биологически активных веществ (АДФ, серотонин, тромбопластин и др.), что способствует агрегации

тромбоцитов и запуску коагуляционного каскада с участием всех факторов свертывания крови. Конечным результатом этого процесса является образование тромбина, превращающего фибриноген в фибрин. Это приводит к формированию фибрин-тромбоцитарного тромба, который частично или полностью закрывает просвет сосуда. Сразу же после образования тромба начинается процесс его разрушения (фибринолиз, организация тромбоцитарных масс), продолжающийся в течение нескольких (7–10) дней [10]. Именно этот период является наиболее угрожающим в плане развития ТЭ.

При любой локализации тромбоза в системе нижней полой вены (НПВ) исходной точкой тромбоцитарного процесса чаще всего являются вены, дренирующие мышцы голени [8]. Распространение тромбоцитарного процесса с поверхностных и глубоких вен голени на бедренную вену происходит через большую подкожную вену бедра либо коммуникационные вены. Такой тромб первоначально имеет меньший диаметр, чем просвет бедренной вены. Он не обтурирует ее, а приобретает характер «флотирующего», длина которого может достигать 15–20 см.

В этот период флотирующий тромб не дает клинической картины подвздошно-бедренного тромбоза, так как кровоток в этих венах сохранен. Однако именно на данной стадии процесса имеется высокая степень вероятности его отрыва и эмболии, причем именно «флотирующие» тромбы в системе НПВ являются основной причиной массивной ТЭЛА [7]. Обычно такой тромб локализуется в илеокавальном (76,9%), или подколленно-бедренном сегменте (23,1%) вены.

Первичный тромбоцитарный процесс может локализоваться и в общей, наружной или внутренней подвздошных венах, чему способствуют повреждение сосудистой стенки, а также внутрисосудистые спайки и перегородки.

### Патофизиология ТЭЛА

При заносе тромба в ЛА с развитием ее обструкции, в легких возникают респираторные и гемодинамические нарушения.

Наиболее опасные гемодинамические нарушения возникают при сужении просвета сосуда тромбом на 30–50% [14]. Даже единичный большой или множественные небольшие тромбозы могут резко повысить давление в ЛА, увеличить постнагрузку на правый желудочек (ПЖ) и привести к острой его недостаточности. Внезапная смерть в таких случаях обычно возникает вследствие электромеханической диссоциации сердца. Вместе с тем даже единичные небольшие тромбы могут привести к внезапной смерти посредством рефлекторного развития угрожающих жизни нарушений ритма и проводимости сердца, развитию синкопальных состояний и острой гипотензии. Кроме того, смещение межжелудочковой перегородки влево (из-за высокого давления в полости ПЖ) снижает объем сердечного выброса (СВ) вследствие острой диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [13].

В последующем стресс, спровоцированный появлением тромба в ЛА, активирует симпатическую нервную систему (СНС), приводит к позитивной инотропной и хронотропной стимуляции сердца, что обуславливает повышение давления в ЛА, улучшение легочного кровотока и увеличение СВ. Одновременно с системной вазоконстрикцией эти компенсаторные механизмы стабилизируют артериальное давление, улучшают коронарный кровоток и функцию ПЖ.

Вторичная гемодинамическая дестабилизация при ТЭЛА развивается спустя 24–48 ч вследствие повторной тромбоэмболии и ухудшения функции ПЖ. Подобные ситуации возникают при недиагностированной или нелеченной венозной патологии. Длительная хронотропная и инотропная стимуляция сердца может также привести к несоответствию между повышенной потребностью ПЖ в кислороде и сниженным градиентом перфузии коронарных артерий [3]. Оба фактора — повторная тромбоэмболия и гиперфункция СНС — потенцируют ишемию и дисфункцию ПЖ и замыкают таким образом порочный круг, обуславливая летальный исход.

Естественно, сопутствующая сердечно-сосудистая патология влияет на эффективность компенсаторных механизмов и на дальнейший прогноз.

Дыхательная недостаточность при ТЭЛА является следствием возникших гемодинамических нарушений. Так, резкое уменьшение СВ способствует снижению сатурации венозной крови, поступающей в малый круг кровообращения, а зоны пониженного и повышенного давления в капиллярном русле приводят к перфузионно-вентиляционной диссоциации и гипоксемии.

Приблизительно у трети больных с ТЭЛА вследствие высокого давления в правых отделах сердца открывается овальное окно и начинается сброс крови в левое предсердие, что может не только усугубить гипоксемию, но и привести к парадоксальной тромбоэмболии в системе большого круга кровообращения.

Мелкие и дистальные легочные тромбозы могут существенно не влиять на гемодинамику, но вызывать при этом альвеолярное кровотечение, кровохарканье, плеврит и инфаркт легкого [10]. Их воздействие на газообмен умеренное, за исключением пациентов с существующими сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями.

### Классификация ТЭЛА

До недавнего времени ТЭЛА классифицировали на массивную, субмассивную и немассивную [14]. Массивной считалась ТЭЛА, приводившая к обструкции более 50% объема сосудистого русла легких, вызывавшая шок или системную гипотензию. Субмассивная ТЭЛА диагностировалась при меньшей обструкции сосудистого русла легких и проявлялась симптомами правожелудочковой недостаточности. Немассивная определялась при обструкции мелких, преимущественно дистальных ветвей ЛА. Клинически она проявлялась симптомами инфаркта легкого.



В новом руководстве Европейского общества кардиологов (ESC) 2008 г. термины «массивная», «субмассивная» и «немассивная ТЭЛА» признаны «вводящими в заблуждение» и некорректными. Авторы предложили стратифицировать пациентов на основании показателя летальности на группы высокого и невысокого риска, а среди последних выделять подгруппы умеренного и низкого риска. Высоким считается риск ранней смерти (в стационаре или в течение 30 сут после ТЭЛА), превышающий 15%; умеренным — до 15%; низким — менее 1%. Для определения степени риска ESC рекомендует ориентироваться на три группы показателей:

1. Клинические — шок, гипотензия (систолическое АД < 90 мм рт. ст. или снижение АД на 40 мм рт. ст. и более в течение не менее чем 15 мин, не связанное с аритмией, гиповолемией или сепсисом).
2. Инструментальные (показатели дисфункции ПЖ):
  - по данным эхокардиографии (эхоКГ) — дилатация, гипокинезия или повышение давления в ПЖ;
  - по данным спиральной компьютерной томографии (КТ) — дилатация ПЖ;
  - по данным катетеризации сердца — повышение давления в правых отделах ПЖ.
3. Лабораторные (маркеры повреждения миокарда и его дисфункции):
  - повышение уровня кардиальных тропонинов Т и I;
  - повышение уровня натрийуретического пептида.

Для стратификации риска при шоке и гипотензии нет необходимости в подтверждении дисфункции ПЖ и повреждения миокарда — больные автоматически относятся к категории высокого риска. Пациентов с нормальным АД и наличием маркеров повреждения миокарда и признаков нарушения функции ПЖ относят к группе среднего риска. При отсутствии гемодинамических нарушений, маркеров повреждения сердечной мышцы и признаков дисфункции ПЖ — к группе низкого риска.

### Клиника и диагностика

Следует сразу подчеркнуть, что каких-либо специфических только для ТЭЛА симптомов, определяемых при физикальном обследовании больных, нет.

В большинстве случаев подозрение о ТЭЛА возникает при наличии у пациентов таких симптомов, как диспноэ, боль в грудной клетке, обморок [13]. Эти симптомы могут сочетаться или появляться по отдельности. Обморок — редкое, но очень важное клиническое проявление ТЭЛА, так как он указывает на снижение гемодинамического резерва. В наиболее тяжелых случаях могут развиваться шок и гипотензия. Но чаще всего ТЭЛА проявляется сочетанием одышки и боли в грудной клетке.

Боль возникает вследствие раздражения плевры в связи с наличием дистального тромбоза, обусловливающего инфаркт легкого, альвеолярное кровотечение и кровохарканье. Она также может быть связана с коронарной недостаточностью и ишемией миокарда, чаще ПЖ.

Внезапное появление одышки обычно свидетельствует о наличии ТЭЛА высокого риска [9]. В некото-

рых случаях при рецидивирующей ТЭЛА одышка может увеличиваться в течение нескольких недель. У пациентов с выраженной сердечной недостаточностью или заболеваниями легких ее внезапное усиление может быть единственным симптомом, указывающим на ТЭЛА.

Данные о предрасполагающих факторах весьма важны в оценке риска развития ТЭЛА (повышается с увеличением их количества), однако приблизительно в 30% случаев эмболия возникает без каких-либо факторов риска (неспровоцированная, или идиопатическая ТЭЛА).

Рентгенографические изменения органов грудной клетки (блюдцевидный ателектаз, плевральный выпот и односторонний подъем диафрагмы) не являются специфическими для ТЭЛА, однако рентгенография позволяет исключить другие причины возникновения диспноэ и боли в грудной клетке (пневмоторакс, плеврит, пневмония).

При ТЭЛА часто наблюдается гипоксемия, хотя у 20% пациентов отмечаются нормальное парциальное давление кислорода в артериальной крови ( $PaO_2$ ) и нормальный альвеолярно-артериальный кислородный градиент ( $D(A-a)O_2$ ).

Такие изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), как инверсия зубца Т в отведениях V1—V4, комплекс QR в отведении V1, наличие классического типа S1—Q3, полная или неполная блокада правой ножки пучка Гиса, свидетельствуют о наличии перегрузки ПЖ. Эти изменения характерны для тяжелого течения ТЭЛА, но могут наблюдаться при перегрузке ПЖ другой этиологии.

К чувствительным и специфичным методам диагностики ТЭЛА относятся определение D-димера [4], эхоКГ, КТ, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия, ангиография, а также методы выявления ТГВ нижних конечностей (ультрасонография, КТ-венография) [14].

Новое руководство ESC предлагает следующий алгоритм обследования пациентов с подозрением на ТЭЛА высокого риска (рис. 1) [2].

Для обследования пациентов с подозрением на ТЭЛА невысокого риска рекомендуется другой алгоритм (рис. 2).

Как видно на представленных рисунках 1 и 2, алгоритм диагностики ТЭЛА замыкается на использовании мультидетекторной КТ, однако предварительно он позволяет исключить пациентов, не требующих проведения этого исследования (для больных высокого риска — диагноз ТЭЛА подтверждается с помощью эхоКГ, для больных невысокого риска — с помощью оценки вероятности ТЭЛА и определения уровня D-димера).

Эксперты ESC считают КТ наиболее точным методом подтверждения наличия тромба в легочных сосудах. У больных высокого риска достаточно обычной (однодетекторной) КТ, чтобы подтвердить или исключить ТЭЛА, однако у больных невысокого риска рекомендуется использовать мультидетекторную КТ, позволяющей более четко визуализировать



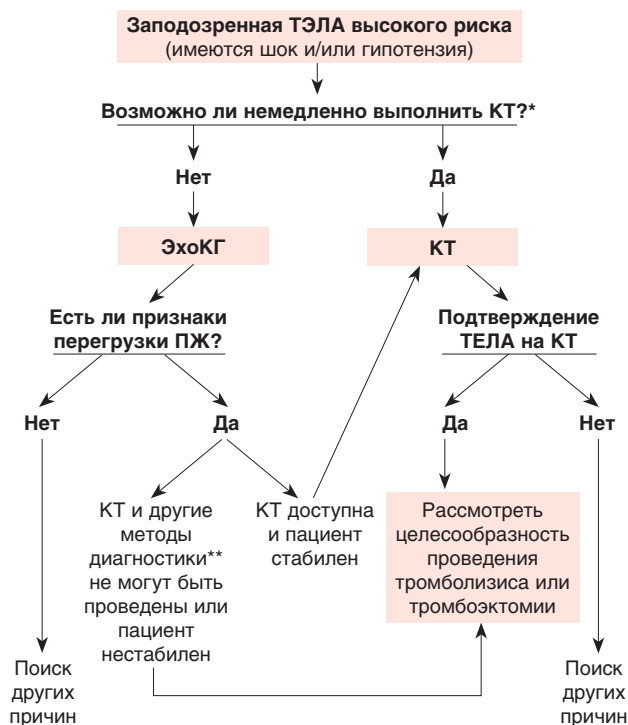


Рис. 1. Заподозренная ТЭЛА высокого риска

Примечания: \* — возможность проведения КТ определяется не только ее доступностью, но и состоянием пациента: если оно нестабильное, обследование должно ограничиться методами, позволяющими проводить диагностику у постели больного; \*\* — при наличии эхоКГ-признаков перегрузки ПЖ диагноз ТЭЛА могут подтвердить спиральная КТ, трансэзофагеальная эхоКГ; большое значение имеет также выявление ТГВ (венозная компрессионная ультрасонография).

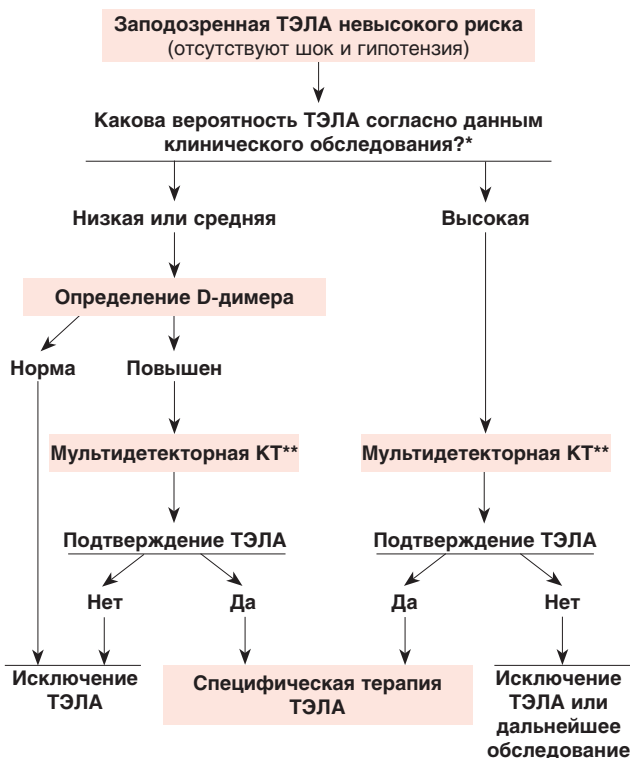


Рис. 2. Заподозренная ТЭЛА невысокого риска

Примечания: \* — по шкале M.W. Roges и P.S. Wells (2001) или по Женевской шкале (2006); \*\* — или одноконтрастная КТ, но с обязательным подтверждением негативных результатов, отсутствием тромбов в глубоких венах нижних конечностей (с помощью венозной компрессионной ультрасонографии).

сегментарные и субсегментарные ветви ЛА. Если мультidetекторная КТ недоступна, диагноз ТЭЛА подтверждается при положительных результатах одноконтрастной КТ [12]. Для исключения ТЭЛА необходимы негативные результаты одноконтрастной КТ и венозной компрессионной ультрасонографии.

Трансторакальная эхоКГ выполняет роль «сортировочного» метода обследования: она не дает возможности подтвердить диагноз ТЭЛА, однако достоверно позволяет исключить ее и своевременно направить диагностический поиск в другом направлении. С помощью эхоКГ можно выявить характерные для ТЭЛА признаки перегрузки правых отделов сердца, возможную патологию клапанов или миокарда, наличие тромбов в полости сердца. Трансэзофагеальная эхоКГ позволяет визуализировать не только полостные тромбы, но и выявлять их в легочных сосудах.

У пациентов группы невысокого риска алгоритм обследования требует двух простых «сортировочных ступенек» перед КТ — предварительной оценки вероятности ТЭЛА по клиническим признакам и определения уровня D-димера [9].

Основываясь на клинических и анамнестических данных, вероятность ТЭЛА можно оценить по шкале M.W. Roges и P.S. Wells [16]:

- наличие признаков ТГВ нижних конечностей — 3 балла;
- при дифференциальной диагностике вероятность ТЭЛА выше, чем других заболеваний, — 3 балла;
- частота сердечных сокращений (ЧСС) > 100 уд./мин — 1,5 балла;
- иммобилизация, хирургическое вмешательство на протяжении последних 3 дней — 1,5 балла;
- ТГВ нижних конечностей, ТЭЛА в анамнезе — 1,5 балла;
- кровохарканье — 1 балл;
- онкологическая патология в настоящее время или давностью до 6 мес — 1 балл;
- при сумме менее 2 баллов вероятность ТЭЛА низкая; 2–6 — умеренная; более 6 — высокая.

Подобную оценку можно провести и по Женевской шкале [10]:

- ЧСС ≥ 95 уд./мин — 5 баллов;
- ЧСС — 75–94 уд./мин — 3 балла;
- наличие признаков тромбоза вен нижних конечностей (боль при пальпации вены + отек конечности) — 4 балла;
- подозрение на тромбоз (боль в одной конечности) — 3 балла;
- документированный ТГВ нижних конечностей или ТЭЛА в анамнезе — 3 балла;
- хирургическое вмешательство, перелом на протяжении последнего месяца — 2 балла;
- кровохарканье — 2 балла;
- онкологическая патология — 2 балла;
- возраст старше 65 лет — 1 балл.

При сумме в 3 балла и менее вероятность ТЭЛА низкая, 4–10 — умеренная, 11 и более — высокая.



У больных невысокого риска с низкой или средней вероятностью ТЭЛА необходимо определить уровень D-димера в крови: его нормальная величина исключает диагноз ТЭЛА, повышенная — может быть обусловлена и другими причинами [15]. В последнем случае больному требуется дообследование для подтверждения наличия тромба именно в легочных сосудах.

### Лечение ТЭЛА

Лечение больных с ТЭЛА включает в себя гемодинамическую и респираторную поддержку, реперфузию (тромболизис или хирургическое удаление тромбозов из легочных артерий) и антикоагулянты. При этом лечебная стратегия существенно зависит от степени риска.

#### Лечение пациентов высокого риска

1. Немедленная антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином.
2. Для устранения системной гипотензии применяют добутамин или допамин и, осторожно, инфузионную терапию.
3. Для борьбы с гипоксемией проводят оксигенотерапию.
4. При наличии кардиогенного шока и/или артериальной гипотензии показана тромболитическая терапия.
5. Если тромболизис абсолютно противопоказан или оказался неэффективным, альтернативным методом реперфузии является хирургическая или чрескожная катетерная эмболэктомия либо фрагментация тромба.

#### Лечение пациентов невысокого (умеренного или низкого) риска

1. Также немедленно начинают антикоагулянтную терапию. Используют низкомолекулярные гепарины или фондапаринукс, однако у больных с высоким риском геморрагических осложнений при наличии тяжелой почечной дисфункции применяют нефракционированный гепарин с поддержанием активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в пределах значений, в 1,5–2,5 раза превышающих норму. В последующем к терапии гепаринами или фондапаринуксом (которая должна продолжаться не менее 5 дней) добавляют непрямые антикоагулянты (варфарин). После достижения целевого международного нормализованного отношения (МНО) и поддержания его на протяжении как минимум 2 дней гепарины и фондапаринукс отменяют.
2. Рутинное применение тромболитической терапии у больных ТЭЛА с невысоким риском не рекомендуется, но она может рассматриваться как метод лечения некоторых пациентов группы умеренного риска.

#### Тромболитическая терапия

Тромболитическая терапия при ТЭЛА является методом выбора для лечения больных высокого риска, может применяться у некоторых больных умеренного и не показана больным низкого риска.

Тромболизис наиболее эффективен в первые 48 ч после начала ТЭЛА, однако он может быть эффективным и спустя 1–2 нед.

Для системной тромболитической терапии при ТЭЛА применяют (внутривенно):

1. Стрептокиназу:
  - а) обычная схема — нагрузочная доза 250 тыс. МЕ (в течение 30 мин), затем 100 тыс. МЕ в час в течение 12–24 ч;
  - б) ускоренная — 1,5 млн МЕ в течение 2 ч.
2. Урокиназу:
  - а) обычная схема — нагрузочная доза 4400 МЕ/кг массы тела (на протяжении 10 мин), далее 4400 МЕ/кг массы тела в час в течение 12–24 ч;
  - б) ускоренная — 3 млн МЕ на протяжении 2 ч;
3. Альтеплазу:
  - а) обычно 100 мг на протяжении 2 ч;
  - б) ускоренно — 0,6 мг/кг массы тела в течение 15 мин (максимальная доза — 50 мг).

Риск геморрагических осложнений при тромболитической терапии ТЭЛА зависит от сопутствующей патологии; частота серьезных геморрагий в среднем составляет 13%, внутричерепных или фатальных — 1,8%. Следует подчеркнуть, что у пациентов с ТЭЛА и высоким риском летального исхода даже те состояния, которые при инфаркте миокарда считаются абсолютными противопоказаниями к тромболизису (например, проведенное в предыдущие 3 нед хирургическое вмешательство или перенесенное в предыдущий месяц желудочно-кишечное кровотечение), при жизнеугрожающих состояниях могут расцениваться как относительные.

Селективный тромболизис при ТЭЛА не имеет преимуществ перед системным, но ассоциирован с большей частотой кровотечений из области введения катетера.

#### Хирургическая эмболэктомия

Хирургическая эмболэктомия, осуществляемая в специализированных центрах, в настоящее время считается альтернативным методом лечения ТЭЛА у больных высокого риска. Есть данные, что ранняя летальность после этого вмешательства не превышает 6–8%.

Еще одним альтернативным методом реперфузии является чрескожная эмболэктомия с помощью катетера или фрагментация тромба.

#### Антикоагулянтная терапия

Наряду с реперфузией антикоагулянтная терапия играет центральную роль в лечении ТЭЛА. Она значительно снижает риск смерти и рецидивов ТЭ и поэтому рекомендуется не только у лиц с подтвержденным диагнозом, но и при высокой его вероятности еще в процессе диагностики.

Для стартовой антикоагуляции при ТЭЛА применяют нефракционированный гепарин (НФГ) (внутривенно), низкомолекулярные гепарины (НМГ) и фондапаринукс (подкожно).

Как было уже сказано, режим введения НФГ зависит от уровня АЧТВ — дозу препарата подбирают

таким образом, чтобы это время превышало контрольные показатели в 1,5–2,5 раза. Терапия НМГ не требует контроля АЧТВ. Для лечения ТЭЛА применяют энксапарин (10 мг/кг массы тела каждые 12 ч или 1,5 мг/кг/сут и тинзапарин (175 ЕД/кг/сут). У онкобольных с ТГВ и/или ТЭЛА применяют дальтепарин (200 ЕД/кг 1 раз в сутки). Доказательная база по применению у больных с ТЭЛА других НМГ весьма ограничена.

Учитывая риск развития гепарининдуцированной тромбоцитопении, при назначении НФГ и НМГ необходимо контролировать уровень тромбоцитов в крови. НМГ не следует применять при нарушении функции почек и высоком риске геморрагических осложнений.

Селективный ингибитор фактора Ха — фондапаринукс — при ТЭЛА назначается подкожно 1 раз в сутки в трех дозировках в зависимости от массы тела пациента: 5 мг (< 50 кг), 7,5 мг (50–100 кг) или 10 мг (> 100 кг). Препарат подтвердил свою высокую эффективность при ТЭЛА, а по частоте рецидивов ТЭ и серьезных геморрагических осложнений он сравним с НФГ. Кроме того, фондапаринукс не приводит к тромбоцитопении, в связи с чем при его применении не нужен контроль уровня тромбоцитов в крови. Однако следует помнить, что фондапаринукс противопоказан при тяжелой почечной недостаточности (при клиренсе креатинина < 20 мл/мин).

Непрямые антикоагулянты (варфарин) назначают одновременно с парентеральными антикоагулянтами прямого действия. Начальные дозы варфарина — 5 или 7,5 мг, хотя у пациентов моложе 60 лет и без серьезной сопутствующей патологии вполне безопасной может быть доза 10 мг. После достижения МНО в пределах 2,0–3,0 и удержания его на таком уровне не менее чем 2 сут прямые антикоагулянты отменяют (но не ранее чем через 5 сут после начала их применения).

### Вторичная профилактика

Пациентам, перенесшим ТЭЛА, рекомендуется лечение варфарином на протяжении 3 мес, если тромбоэмболия была вызвана преходящим фактором, и если она была спонтанной. У пациентов с первым эпизодом тромбоэмболии, не спровоцированной какими-либо первичными факторами, и с низким риском кровотечений варфарин применяется дольше. Длительная профилактическая антикоагулянтная терапия может быть применена и при повторном эпизоде неспровоцированной тромбоэмболии. Соотношение польза/риск долгосрочной антикоагулянтной терапии следует регулярно оценивать через равные промежутки времени. Вне зависимости от длительности терапии непрямые антикоагулянты после перенесенной ТЭЛА уровень МНО необходимо поддерживать в пределах 2,0–3,0.

У пациентов, с онкопатологией и перенесших ТЭЛА, рассматривают целесообразность длительного применения НМГ (в течение 3–6 мес). По истечении этого срока продолжают профилактическую терапию варфарином или НМГ вне зависимости от того, курательно злокачественное заболевание или нет.

Согласно рекомендациям American College of Chest Physicians (ACCP) 2008 г. важным принципиальным

направлением в предупреждении тромбоэмболических осложнений является неспецифическая механическая профилактика венозного застоя [6]. Механическая компрессия не только уменьшает флебостаз за счет облегчения и ускорения кровотока по венам, но и способствует фибринолизу. Данный метод профилактики осуществляют с помощью эластичных бинтов или компрессионных гольфов, чулок или пневматических устройств. Бинтование выполняют от основания пальцев до коленного сустава (бедро бинтовать необязательно). Бинт накладывается пациенту, находящемуся в положении лежа; перебинтование осуществляется, как минимум, 1 раз в сутки.

Во время оперативных вмешательств, в ближайший послеоперационный период, а также у пациентов отделений интенсивной терапии, находящихся в состоянии медикаментозного сна, на ИВЛ или в коме, лучше использовать бинтование с более высоким давлением. Оно обеспечивает уменьшение диаметра вен (что особенно важно при недостаточности клапанного аппарата), сдавление межмышечных венозных сплетений и перфорантных вен с соответствующим уменьшением венозной «емкости» нижних конечностей и повышением скорости венозного возврата. Важно помнить, что результаты применения эластических бинтов непосредственно зависят от методики бинтования — при более сильной компрессии проксимальных сегментов вен или неправильной фиксации бинты не ускоряют кровоток, а усиливают венозный застой, соответственно, повышая риск тромбозов. Поэтому в настоящее время предпочтительнее использование специального эластического трикотажа [1].

Эластические компрессионные гольфы и чулки в отличие от бинтов создают максимальное давление на уровне лодыжек с последующим его постепенным снижением в проксимальном направлении, что исключает угрозу ятрогенного венозного застоя. Применение компрессионного трикотажа в 3–4 раза повышает эффективность антикоагулянтной профилактики ТЭЛА [6].

На сегодня вопрос о необходимости установления кава-фильтров для профилактики рецидивов ТЭ не решен. Хотя постоянные кава-фильтры способны обеспечить пожизненную защиту от рецидива ТЭЛА [5] из вен нижних конечностей или малого таза, следует помнить, что вне зависимости от характера и длительности антикоагулянтной терапии у 10% пациентов с такими фильтрами развиваются ранние, а у 22–33% поздние осложнения (в основном — окклюзия нижней полой вены) [11]. В связи с этим в последнем руководстве ESC указывается, что кава-фильтры могут использоваться в тех случаях, когда у пациента с высоким риском рецидива ТЭ отмечаются абсолютные противопоказания к антикоагулянтной терапии.

Таким образом, большинство факторов риска ТЭЛА являются потенциально модифицируемыми, в связи с чем ее прогнозирование, первичная и вторичная профилактика уже в наше время являются вполне выполнимыми задачами.

*Список литературы находится в редакции.*



Національна академія медичних наук України  
Міністерство охорони здоров'я України  
Національний науковий центр  
«Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»  
Асоціація кардіологів України  
Українська Асоціація фахівців з серцевої недостатності

**Науково-практична конференція**  
***Хронічна серцева недостатність***  
***як мультидисциплінарна проблема:***  
***практичні аспекти***  
**14–15 квітня 2011 р., м. Київ**

**Основні науково-практичні напрямки конференції**

- Діагностика і лікування серцевої недостатності при супутніх патологічних станах та у віковому аспекті
- Новітні досягнення у галузі медикаментозного та немедикаментозного лікування ХСН
- Перегляд чинних вітчизняних рекомендацій з лікування ХСН

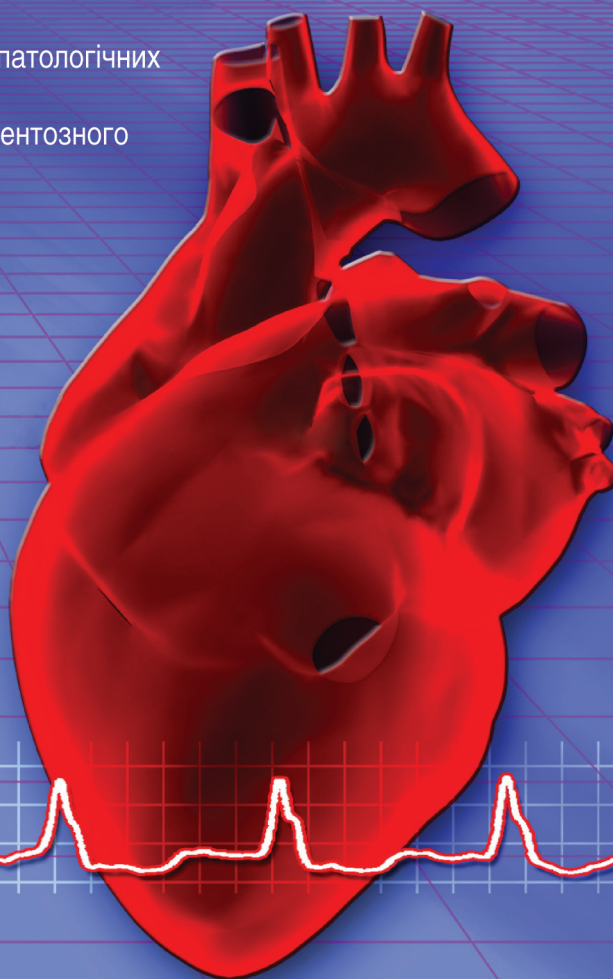
Програмою конференції передбачені лекції, наукові доповіді, круглі столи, дискусії.

**Місце проведення**

Кіноцентр «Зоряний», вул. Московська, 31/33.  
Проїзд: метро «Арсенальна»,  
2 зупинки від метро автобусом № 55, 62, тролейбусом № 38.

Відкриття конференції відбудеться 14 квітня 2011 року  
о 9 год 15 хв.  
Реєстрація учасників у холі кіноцентру «Зоряний» з 8 год 30 хв.

Оргкомітет: 03151, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5,  
ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України  
Тел./факс (044) 249-70-03, 275-66-22 ; e-mail: stragh@bigmir.net





Ю.А. Іванів, В.П. Євтух,  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

## Клінічне значення сучасних методів візуалізації атеросклеротичних уражень

**Н**епередбачувані раптові оклюзійні серцево-судинні ускладнення (інфаркт міокарда, раптова смерть, інсульт) є типовими проявами атеротромботичного ураження артерій, а тому з погляду практичної діяльності лікаря важливо виявити пацієнтів з високим ризиком таких подій. Процес атеросклерозу, який на сьогодні розглядають як хронічну хворобу з важливою імунозапальною складовою, що розвивається в артеріях середнього і великого калібру, часто починається ще у підлітковому віці й може залишатися клінічно «спокійним», аж поки не відбудеться розрив атеросклеротичної бляшки або її ерозія з гострим тромбозом, які запускають лавиноподібну послідовність подій, що призводять до незворотних змін у серці, мозку чи інших органах [22]. Приблизно від 40 до 60% основних оклюзійних атеросклеротичних серцево-судинних ускладнень є раптовим і, що дуже важливо, першим проявом хвороби, що лише у США становить понад 700 тис. випадків щороку [10]. З метою запобігання такого розвитку подій важливо виявити осіб, які мають високу вірогідність гострих ускладнень атеросклерозу, адже доведена ефективність сучасного медикаментозного лікування, насамперед застосування статинів і аспірину, а також дотримання загальних превентивних заходів, спрямованих на корекцію основних факторів ризику. Навантажувальні проби (велоергометрія, тредміл-тест, стрес-ехокардіографія) з метою виявлення значущого коронарного стенозу, що обмежує потік крові в коронарних артеріях в осіб без клінічних симптомів ішемії міокарда, навряд чи допоможуть ідентифікувати тих пацієнтів, які схильні до непередбачуваного атеротромбозу, оскільки майже 70% випадків гострої коронарної недостатності виникають внаслідок дестабілізації і розриву атеросклеротичної бляшки, яка до цього зовсім не мала гемодинамічного значення або створювала лише незначну перешкоду для кровотоку [14].

На основі Фремінгемських епідеміологічних досліджень розроблено просту методику оцінки 10-річного ризику серцево-судинних подій з урахуванням таких

легко доступних клінічних і лабораторних показників, як вік, стать, рівень загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїдів високої густини, куріння і рівень систолічного артеріального тиску. Вважають, що пацієнт має низький ризик, якщо вірогідність таких подій протягом найближчих 10 років не перевищує 10%, високий — більше 20%, а проміжний — від 10 до 20%. На основі цієї схеми стратифікації ризику запропоновано цільові рівні ХС для кожної з підгруп [13, 25].

Якщо йдеться насамперед про атеротромботичні серцево-судинні ускладнення, то логічно запитати: а чи не варто замість оцінювання факторів їхнього ризику, які в кращому випадку мають досить незначне відношення до наявності і ступеня розвитку атеросклерозу і виникнення гострих серцево-судинних подій (висока чутливість, але низька специфічність), докласти зусиль до виявлення самої хвороби (атеросклерозу) на ранній стадії ще до того, як він стане причиною катастрофи? Зрештою, виявлення субклінічного атеросклерозу означає, що почав реалізовуватися кумулятивний вплив відомих і невідомих факторів ризику і спадкової схильності, а тому не виникає сумнівів, що потрібно вживати відповідних заходів, щоб не допустити виникнення серцево-судинної катастрофи.

На сьогодні існує кілька неінвазивних методів візуалізації, що дають можливість виявити субклінічний атеросклероз у різних судинних басейнах. До них належать ультразвукова діагностика (УЗД), кількісна оцінка депозитів кальцію в коронарних судинах за допомогою комп'ютерної томографії (КТ), неінвазивна КТ чи магнітно-резонансна ангиографія [1]. Хоча кожен із цих методів має свої переваги і недоліки, однак візуалізація коронарних артерій з метою виявлення кальцинатів в атеросклеротичних бляшках за допомогою КТ без введення контрасту, а також ультрасонографічне визначення товщини інтимедії чи виявлення бляшок в сонних артеріях є найбільш вивченими методами дослідження, які мають



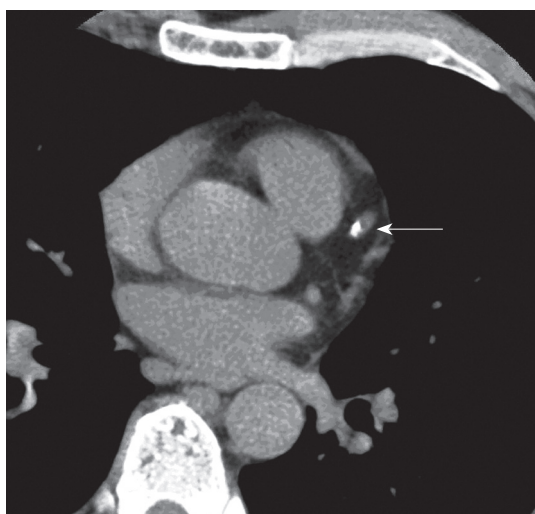
відповідний потенціал, щоб бути придатними інструментами скринінгу з метою виявлення субклінічного атеросклерозу.

Сучасна мультidetекторна спіральна КТ дає можливість за декілька секунд провести сканування всього серця за допомогою зрізів товщиною 0,5 мм, синхронізуючи отриману візуалізаційну інформацію з електрокардіограмою (ЕКГ). Вдається не лише виявити дрібні зерна солей кальцію, які нагромаджуються в «зрілих» атеросклеротичних бляшках, схильних до прогресування і дестабілізації, що призводить до їх розривів і виракування, а й оцінити об'єм цих зерен та їх інтенсивність [2]. Доведено, що виявлення кальцинатів у коронарних артеріях за допомогою КТ однозначно свідчить про наявність атеросклеротичних бляшок, а кількісна характеристика коронарного кальцію (CCS — coronary calcium score — коронарний кальцієвий показник (ККП)) може слугувати мірою загального атеросклеротичного ураження коронарного русла і містити потужну прогностичну інформацію, що було доведено в декількох дослідженнях, які включали як жінок, так і чоловіків, а також представників різних етнічних груп [3–6, 8, 12].

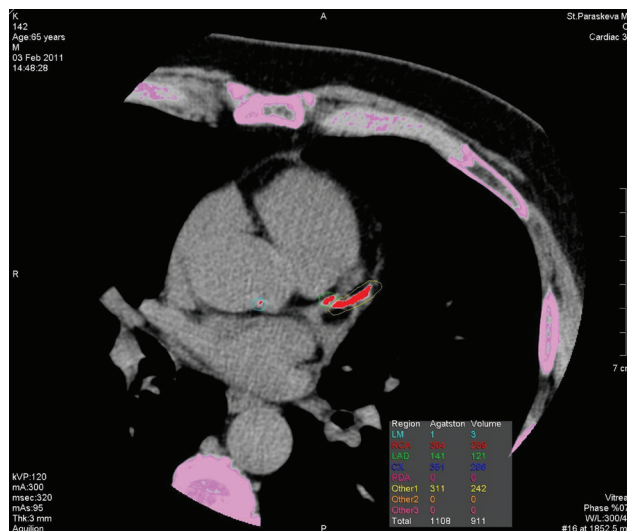
На рисунку 1 показано КТ-зображення перетину серця, на якому видно кальцинат в атеросклеротичній бляшці, яка знаходиться в передній міжшлуночкової гілці лівої коронарної артерії у 55-річного пацієнта, який не має симптомів ішемії міокарда.

Кількісну оцінку наявності кальцію в коронарних артеріях переважно проводять за методикою Агатстона [4], що враховує як загальний об'єм звапнених зерен, так і їх рентгеновську щільність (рис. 2). Виділяють чотири ступені атеросклеротичного ураження за величиною ККП Агатстона: від 1 до 10 — мінімальний; від 11 до 100 — легкий; від 101 до 400 — помірний; понад 400 — високий [20].

За даними великого проспективного дослідження R. Detrano та співавторів [12], в осіб, у яких ККП становив 0 (тобто в коронарних артеріях кальцію не виявлено взагалі), річна частота коронарних подій ста-



**Рис. 1.** Кальцинована атеросклеротична бляшка (показано стрілкою) у передній міжшлуночкової гілці лівої коронарної артерії



**Рис. 2.** Визначення ККП

Примітка: червоним кольором позначено кальцинати в лівій коронарній артерії. ККП у цього пацієнта становить 1108 одиниць Агатстона.

новила 0,1%; 1–100 — 0,59%; 101–300 — 1,43%. У тих випадках, коли ККП перевищував 300, то коронарні катастрофи відзначали протягом року в 2,87% випадків.

Згідно з результатами метааналізу 13 опублікованих досліджень за участю 64 873 безсимптомних пацієнтів, які пройшли КТ-оцінку коронарного кальцію, у 25 903 осіб (45%) виявлено нульовий показник. У цій підгрупі частота серцево-судинних подій становила 0,56% за період нагляду протягом 4,25 року [20]. В іншому дослідженні за участю понад 25 тис. осіб, яких спостерігали протягом 12 років, річний показник смертності від серцево-судинних подій становив 0,4% [8]. Ці спостереження свідчать про те, що особи без клінічних проявів ішемічної хвороби серця (ІХС), у яких нульовий показник коронарного кальцію, мають дуже низький 5–10-річний ризик серцево-судинної і загальної смертності, і що такі пацієнти навряд чи отримають користь від гіполіпемічної терапії, а проведення їм будь-яких інших тестів на наявність стенозуючого коронарного атеросклерозу взагалі не має сенсу.

У випадку, коли відбулася коронарна подія у пацієнта з ККП рівним нулю, необхідно оцінити можливість інших непередбачуваних причин гострих серцево-судинних станів, які не мають нічого спільного з атеросклерозом і трапляються надзвичайно рідко, а саме гострий міокардит, що за своїми клінічними проявами подібний до інфаркту міокарда, емболія коронарних артерій, розшарування коронарної артерії чи стрес-індукований гострий міокардальний синдром у жінок.

За допомогою сучасного програмного забезпечення, яке інстальоване на робочих станціях, вдається не лише розрахувати ККП, а й класифікувати дані конкретного пацієнта згідно з його віком і статтю, а також віднести до певної групи за перцентилем (наприклад, < 75%, що означає, що величина ККП у цієї особи не є більшою, ніж у 75% усіх людей цього віку



і статі). Якщо пацієнт за існуючими дотепер рекомендаціями, які не враховували величину ККП, належав до фремінгемської проміжної групи ризику (10–20% ризик протягом 10 років), то з урахуванням цього показника його дані доцільно оцінити по-іншому і віднести до відповідної групи ризику, як це показано в таблиці [23].

Однак варто зазначити, що ККП рівний нулю ще не означає, що не потрібно призначати лікування. Проте такий показник визначає належність пацієнта до групи нижчого ризику. Наприклад, отримані нещодавно дані показали, що частота виникнення серцево-судинних подій у хворих на діабет з нульовою величиною ККП є такою ж, як і в осіб без діабету [19], що може стати причиною виділення окремої групи хворих на діабет, яких немає потреби характеризувати як осіб з еквівалентом ІХС, як це роблять тепер. Необхідні додаткові дані, які обґрунтували б зміни терапевтичної стратегії у цих групах пацієнтів за умови відсутності кальцію в коронарних артеріях.

На сьогодні активно проводять вивчення практичної цінності використання динаміки ККП, а не параметрів ліпідного обміну, з метою спостереження за ефектом лікувальних заходів. Показано, що агресивна гіполіпідемічна терапія здатна сповільнити прогресування звапнених бляшок [18], хоча не всі дослідники отримують однозначні дані [16]. Зрозуміло, що особливо необхідно мати неінвазивну методику, яку можна було б використовувати повторно, безпечно і надійно, а її результати містили б суттєву прогностичну інформацію. Р. Raggi та співавтори виявили, що ККП підвищувався значніше у пацієнтів з інфарктом міокарда в майбутньому, тоді як рівень ХС ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) змінювався однаково у відповідь на лікування як у тих, у кого виник інфаркт, так і в тих, у кого він не виник [18]. Прогресування ККП на відміну від стабілізації цього показника було пов'язане з поганим прогнозом незалежно від його вихідної величини. Проте, щоб виправдати широке застосування серійних КТ-сканувань з метою визначення динаміки ККП як показника ефективності лікування коронарного атеросклерозу, необхідні додаткові дослідження більших груп хворих протягом більш тривалого часу.

Ультразвукова візуалізація сонних артерій є ще одним неінвазивним, простим і відносно недорогим

способом виявлення доклінічних стадій атеросклерозу. Для цього проводять визначення товщини шарів інтима-меді сонної артерії (ТІМСА), що на відміну від КТ-сканування з метою оцінки коронарного кальцинозу не спричинює у обстежуваного ризиків, зумовлених іонізуючою радіацією. Низка проспективних досліджень, проведених в осіб, у яких не відзначають клінічних проявів атеросклерозу, переконливо свідчить, що збільшення ТІМСА понад 75-й перцентиль з урахуванням віку, статі та раси (з використанням номограм з великих популяційних досліджень), пов'язане з підвищеним ризиком виникнення інфаркту міокарда, інсульту і смерті від ІХС незалежно від основних факторів ризику [11, 24]. Крім того, кілька великих досліджень показали, що в осіб, які не мають симптомів, наявність атеросклеротичних бляшок в сонних артеріях пов'язана з підвищеним ризиком серцево-судинних подій ще тісніше, ніж збільшення товщини інтима-меді. Атеросклеротичні бляшки визначали як локальне потовщення артеріальної стінки, яке хоча б на 50% перевищує товщину суміжних ділянок або локальне збільшення ТІМСА > 1,5 мм, що відрізняється від прилеглої ділянки і утворює виступ у просвіт сонної артерії.

Однак в окремо взятої особи ТІМСА і ККП досить слабо корелюють між собою, незважаючи на те, що атеросклероз вважають дифузним або принаймні мультифокальним процесом. Може бути так, що у пацієнта з нульовим значенням ККП може бути збільшена ТІМСА і наявні навіть атеросклеротичні бляшки в сонних артеріях. І навпаки, в іншого пацієнта може бути досить високий ККП, а в сонних артеріях не буде виявлено жодних змін. Два нещодавно проведені проспективні дослідження були присвячені порівнянню прогностичного значення ТІМСА і ККП в осіб, у яких не відзначено клінічних проявів атеросклерозу [15, 17]. З'ясовано, що в пацієнтів віком понад 70 років обидва показники однаково добре передбачають розвиток серцево-судинних хвороб у цілому й ІХС зокрема, однак ТІМСА виявилася достовірним предиктором інсульту. Проте А.Р. Folsom та співавтори [15] повідомили, що за їхніми даними ККП є сильнішим предиктором серцево-судинних ускладнень, ніж ТІМСА.

**Таблиця. Настанови щодо превентивного лікування осіб, у яких не відзначено клінічних проявів коронарного атеросклерозу і які належать до фремінгемської групи проміжного ризику (10–20% ризик протягом 10 років)**

ККП і класифікація за перцентилем	Еквівалент фремінгемської групи ризику	Цільовий рівень ХС ЛПНГ, ммоль/л	Рівень ХС ЛПНГ, при якому необхідне медикаментозне лікування, ммоль/л
Нуль	Найнижчий ризик (10-річний ризик < 5%)	< 4,2	> 5,0
1–10 і < 75-го перцентилю	Низький ризик (10-річний ризик < 10%)	< 3,4	> 4,2
11–100 і < 75-го перцентилю	Проміжний ризик (10-річний ризик > 10%, але < 20%)	< 3,4	> 3,4
101–400 чи > 75-го, але < 90-го перцентилю	Високий ризик (еквівалентний ІХС; 10-річний ризик > 20%)	< 2,6	> 2,6
> 400 чи > 90-го перцентилю	Дуже високий ризик (10-річний ризик > 30%)	< 1,3–1,8	Будь-який рівень



Необхідно чітко усвідомлювати, що виявлення доклінічної стадії атеросклерозу є лише відповіддю на просте питання: чи пацієнт уже має атеросклеротичні бляшки? Без сумніву, це важливо знати, щоб належно планувати превентивні заходи. Однак суттєво доповнити прогностичну інформацію зможе характеристика структури атеросклеротичних бляшок, що вказує на їх нестабільність і схильність до розривів з подальшим тромбоутворенням, а саме ознаки запалення в бляшці, величина її ліпідного ядра, товщина покриваючої пластинки, ступінь неоваскуляризації, виступаюча у про-світ форма, наявність крововиливів усередині бляшки. Такі дані можна буде отримати з удосконаленням візуалізаційних методів у найближчому майбутньому. Крім того, комплексний підхід до оцінювання нестабільності атеросклеротичних бляшок повинен включати й вивчення циркулюючих біомаркерів, що відображають біологічні процеси, які мають відношення до розриву бляшки [8].

Важливим аспектом візуалізації атеросклеротичного ураження коронарних і сонних артерій є позитивний вплив цієї легко зрозумілої для пацієнтів інформації на дотримання ними терапевтичних рекомендацій, спрямованих на модифікацію факторів ризику. Отримані дотепер дані свідчать про переваги КТ-сканування на наявність коронарного кальцію як прогностичного маркера. Цей метод є кращою стратегією скринінгу порівняно з УЗД сонних артерій. Однак, якщо брати до уваги доступність, кошти і радіаційну безпеку, доцільно все-таки починати з каротидної ультрасонографії. Якщо під час цього обстеження виявлено бляшки або значне збільшення ТІМСА, то вже немає потреби застосовувати інші методи скринінгу. У тих випадках, коли каротидна ультрасонографія не виявила патологічних змін, слід провести сканування на наявність коронарного кальцію, адже у частини пацієнтів, незважаючи на нормальні результати УЗД сонних артерій, можуть бути наявні ознаки атеросклерозу вінцевих артерій серця.

### Література

1. Бахтеєва Т.Д., Момот Н.В., Солов'єва Е.М. и др. Возможность 64-срезовой компьютерной томографии в диагностике поражения коронарных сосудов // Променева діагностика, променева терапія. — 2009; 1: 21–29.
2. Дикан І.М., Федьків С.В. Методика дослідження та оцінка результатів під час проведення МСКТ-коронарографії з ЕКГ-синхронізацією у здорових осіб та пацієнтів з ознаками коронарного атеросклерозу // Променева діагностика, променева терапія. — 2009; 1: 50–59.
3. Коваленко В.М., Федьків С.В. Застосування мульти-спіральної комп'ютерної томографії у діагностиці ішемічної хвороби серця // Укр. кардіол. журн. — 2007; 1: 70–80.
4. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1990; 15: 827–832.
5. Arad Y., Goodman K.J., Roth M. et al. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005; 46: 158–165.
6. Ardehali R., Nasir K., Kolandaivelu A. et al. Screening patients for subclinical atherosclerosis with non-contrast cardiac CT. // Atherosclerosis. — 2007; 192: 235–242.
7. Budoff M.J., Gul K.M. Expert review on coronary calcium. // Vasc. Health Risk. Manag. — 2008; 4: 315–324.
8. Budoff M.J., Shaw L.J., Liu S.T. et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007; 49: 1860–1870.
9. Cohn J.N., Duprez D.A. Time to foster a rational approach to preventing cardiovascular morbid events. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008; 52: 327–329.
10. Gibbons R.J., Jones D.W., Gardner T.J. et al. The American Heart Association's 2008 statement of principles for healthcare reform. // Circulation. — 2008; 118: 2209–18.
11. De Groot E., van Leuven S.I., Duivenvoorden R. et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. — 2008; 5: 280–8.
12. Detrano R., Guerci A.D., Carr J.J. et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. // N. Engl. J. Med. — 2008; 358: 1336–45.
13. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. // Circulation. — 2004; 110: 227–39.
14. Falk E., Shah P.K., Fuster V. Coronary plaque disruption. // Circulation. — 1995; 92: 657–71.
15. Folsom A.R., Kronmal R.A., Detrano R.C. et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). // Arch. Intern. Med. — 2008; 168: 1333–9.
16. Hecht H.S., Harman S.M. Changes in calcified plaque and serum lipoprotein values: evaluation by electron beam tomography in treated and untreated asymptomatic patients. // Am. J. Cardiol. — 2003; 91: 1131–1134.
17. Newman A.B., Naydeck B.L., Sutton-Tyrrell K. et al. Relationship between coronary artery calcification and other measures of subclinical cardiovascular disease in older adults. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2002; 22: 1674–9.
18. Raggi P., Callister T.Q., Shaw L.J. Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2004; 24: 1–7.
19. Raggi P., Shaw L.J., Berman D.S., Callister T.Q. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004; 43: 1663–1669.
20. Rumberger J.A., Brundage B.H., Rader D.J., Kondos G. Electron beam CT coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic individuals. // Mayo Clin. Proc. — 1999; 74: 243–252.
21. Sarwar A., Shaw L.J., Shapiro M.D. et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. // J. Am. Coll. Cardiol. Img. — 2009; 2: 675–88.
22. Shah P.K. Molecular mechanisms of plaque instability. // Curr. Opin. Lipidol. — 2007; 18: 492–9.
23. Smith S.C., Greenland P., Grundy S.M. Prevention Conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention. Executive summary. // Circulation. — 2000; 101: 111–116.
24. Stein J.H., Korcarz C.E., Hurst R.T. et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2008; 21: 93–111 quiz 189–90.
25. 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: 3143–421.





Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Р.Ш. Житкова, А.А. Фаерман, М.К. Пола, С.В. Туманова,  
Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького,  
Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение

## Кардиологические аспекты антифосфолипидного синдрома

**А**нтифосфолипидный синдром (АФЛС) является клинико-лабораторным симптомокомплексом, проявляющимся рецидивирующими артериальными и/или венозными тромбозами различной локализации с разнообразными поражениями внутренних органов, привычным невынашиванием беременности (самопроизвольными абортами), тромбоцитопенией и циркуляцией в крови антифосфолипидных антител (АФЛА) [3].

Патоморфологическим субстратом АФЛС считается васкулопатия, обусловленная невоспалительным тромботическим поражением сосудов любого калибра, которое заканчивается их окклюзией [2]. Отсутствие в большинстве случаев первичных воспалительных и дегенеративных изменений сосудистой стенки подчеркивает его нозологическую самостоятельность.

Истинная распространенность АФЛС в популяции неизвестна. Частота его выявления у здоровых лиц достигает 14%, значительно увеличиваясь в группах с аутоиммунными, инфекционными и онкологическими заболеваниями [1, 6]. Следует подчеркнуть, что повышенные титры АФЛА отмечаются у практически здоровых женщин, принимающих оральные контрацептивы, и у 5–15% женщин с рецидивирующими спонтанными абортами, а также у лиц мужского и женского пола, длительно принимающих психотропные препараты [4].

### Этиологические факторы и патогенез

Этиологические факторы обуславливают развитие многих болезней, при которых в крови могут появляться АФЛА или развиваться клинические признаки АФЛС. Сообщается и о генетической предрасположенности к гиперпродукции АФЛА [10]. АФЛС подразделяют на первичный (отдельная нозологическая форма) и вторичный, являющийся проявлением системной красной волчанки (СКВ) и дискоидной волчанкой, системной склеродермии, ревматоидного артрита, болезни Шегрена, смешанного заболевания соединительной ткани, полихондрита, ревматической лихорадки, системных васкулитов (узелковый полиартериит, болезни Хортона, Такаясу, Шенлейна —

Геноха), неспецифического язвенного колита, болезни Крона, саркоидоза, аутоиммунной тромбоцитопении, тиреоидита, миастении, инсулинзависимого сахарного диабета, злокачественных опухолей, лейкемии, заболеваний почек и печени, а также инфекционных заболеваний, вызванных туберкулезной палочкой, спирохетами, малярийным плазмодием, микоплазмами, вирусами Эпштейна — Барр, гепатита А, В, С и иммунодефицита человека. Причинами вторичного АФЛС могут быть состояния, индуцированные алкогольной интоксикацией и приемом лекарственных препаратов (прокаионамид, гидролазин,  $\beta$ -адреноблокаторы, фенотиазин, интерферон- $\alpha$ , эстрогены) [8].

Именно с наличием в крови АФЛА, которые реагируют с отрицательно заряженными или нейтральными фосфолипидами, связан патогенез АФЛС [1]. К АФЛА относятся:

- 1) волчаночный антикоагулянт, способный *in vitro* подавлять фосфолипидзависимые коагуляционные реакции;
- 2) антитела к кардиолипину, реагирующие с отрицательно заряженным фосфолипидом (кардиолипином);
- 3) антитела, реагирующие с комплексом компонентов кардиолипина, холестерина (ХС) и фосфатидилхолина;
- 4)  $\beta_2$ -гликопротеин-1-кофакторзависимые антитела, подавляющие естественную антикоагулянтную активность  $\beta_2$ -гликопротеина-1 [14].

Необходимо отметить, что АФЛА представлены иммуноглобулинами G и M, которые при взаимодействии с фосфолипидами мембран тромбоцитов, клеток эндотелия сосудов, нейронов, миокардиоцитов, гепатоцитов индуцируют развитие многообразных структурных изменений поверхностно-активных молекул, а также формируют дисбаланс компонентов коагуляционно-фибринолитических цитокиновых и кининовых каскадов [7].

Ведущими механизмами развития АФЛС являются тромботическая микроваскулопатия различных сосудистых бассейнов, лейкоцитокластический васкулит, связанный с депонированием в стенке сосудов



иммунных комплексов, диссеминированная интраваскулярная коагулопатия, вторичный лейкоцитомбоз, обусловленный эндотелиальной дисфункцией и интраваскулярной активацией системы комплемента [4, 22].

К основным клиническим критериям тромботического сосудистого поражения относятся тромбозы крупных глубоких вен конечностей и ветвей легочной артерии. Дополнительные критерии включают в себя поверхностные тромбозы, сетчатое ливедо, тромботические микроангиопатии и распространенный некроз кожи.

Диагностические критерии АФЛС включают рецидивирующие спонтанные аборт, венозные тромбозы, артериальные окклюзии, изъязвления кожи ног, сетчатое ливедо, гемолитическую анемию, тромбоцитопению, повышенные титры АФЛА классов IgG и IgM. «Определенный» АФЛС соответствует двум и более признакам, а «вероятный» — одному клиническому при наличии высокого уровня АФЛА или двум клиническим признакам на фоне умеренного повышения содержания в крови АФЛА [6].

Ведущими лабораторными критериями АФЛС являются наличие волчаночного антикоагулянта в крови, высокий уровень в сыворотке крови антител к кардиолипину класса IgG и повышенное содержание  $\beta_2$ -гликопротеина-1. К вспомогательным лабораторным критериям относят появление антител к кардиолипину класса IgM и ложноположительные серологические тесты на сифилис [5].

Существуют три клинико-лабораторных варианта течения АФЛС:

- 1) «катастрофический» — в виде острой коагулопатии, характеризующейся полиорганным тромбозом, который зачастую имитирует синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- 2) «микротромбоангиопатический», проявляющийся тромбоцитопенической пурпурой, гемолитико-уремическим и HELLP-синдромами;
- 3) «васкулитный» [13].

### Клинические проявления

Клинические проявления АФЛС отличаются необычайным полиморфизмом, а степень выраженности и характер симптомов могут значительно варьировать. Наиболее выраженным кожным проявлением заболевания является сетчатое (древовидное) ливедо, но нередко наблюдаются дигитальные некрозы (инфаркты ногтевого ложа), хронические трофические язвы и липодерматосклероз.

Поражение глаз при АФЛС проявляется полной слепотой или кратковременными приступами потери зрения. У таких пациентов выявляются окклюзии артерий и вен сетчатки с неоваскуляризацией радужной оболочки, переходящая диплопия и атрофия зрительного нерва [17].

К нередким проявлениям АФЛС относятся тромбоз мезентериальных сосудов и патология печени (синдром Бадда — Киари, узловая регенеративная гиперплазия) [1].

Нефропатия обусловлена развитием микроангиопатии с образованием множественных фибриновых тромбов в гломерулярных капиллярах и артериолах с фиброзированием межпочечной ткани почки, что приводит к стойкой артериальной гипертензии и развитию почечной недостаточности. Пульмональная патология характеризуется тромбозами в системе легочной артерии и развитием в ней гипертензии [6]. У таких больных отмечают рецидивирующие эпизоды лихорадки, кровохарканье и одышку. Мигреноподобные головные боли при АФЛС в течение нескольких лет могут предшествовать другим клиническим признакам заболевания. К серьезным проявлениям энцефалопатии относятся эпилептиформный и хорееподобный синдромы, переходящие нарушения мозгового кровообращения с развитием интеллектуально-мнестических нарушений и поперечный миелит [10].

Поражение сердечно-сосудистой системы может являться одним из клинических проявлений АФЛС. Различают несколько вариантов поражения сердца при АФЛА.

*Острая и хроническая коронарная патология.* Одной из наиболее частых форм среди лиц молодого возраста без предшествующего клинически значимого атеросклеротического процесса и соответствующих факторов риска является инфаркт миокарда (ИМ) вследствие тромбоза крупных ветвей коронарных артерий, рестеноза после аортокоронарного шунтирования (АКШ), чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) [10].

Частота развития ИМ по разным оценкам колеблется от 0 до 7%, по другим данным — до 18% [1, 3–9]. ИМ описан у 5% АФЛА-положительных больных [19]. На наш взгляд, частота ИМ, по-видимому, определяется основным заболеванием, особенностями его течения, активностью (например при СКВ).

Различают категории риска пациентов, которым показано обследование для исключения АФЛС:

- больные с ИМ в возрасте до 45 лет;
- пациенты, у которых в анамнезе отмечали эпизоды тромбозов (венозные и/или артериальные) и/или акушерскую патологию;
- лица с семейным анамнезом аутоиммунных заболеваний (особенно СКВ);
- пациенты с рестенозом после АКШ менее чем через 1 год или тромбозом, несмотря на прием антикоагулянтов;
- больные с реокклюзией в течение 3 мес после ЧТКА даже на фоне терапии антикоагулянтами [12].

В кардиологии существует еще одна нерешенная проблема, связанная с обсуждением роли АФЛА-реокклюзии после АКШ или ЧТКА. Наличие АФЛА в крови у лиц молодого возраста с рестенозом аортокоронарного шунта обусловило обсуждение роли этих антител в генезе рестенозов [11].

В последние годы продемонстрирована роль АФЛА в атерогенезе. Полагают, что в процессе развития атеросклероза на стадии образования жировых полос в интима артерий выявляют изменения, характерные для васкулопатии. Несмотря на отсутствие гистологических



признаков воспаления при АФЛС, в крови пациентов отмечено повышение уровней острофазовых показателей — С-реактивного протеина, выявляемого высокочувствительным методом, фибриногена и фактора VIII [14].

**Мультиорганный микротромбоз.** Другая форма коронарной патологии у больных с АФЛС связана с развитием мультиорганный микротромбоза, затрагивающего систему коронарной микроциркуляции при отсутствии признаков воспалительного или атеросклеротического поражения крупных ветвей коронарных артерий — так называемая тромботическая микровакулопатия, приводящая к развитию острой сердечной недостаточности или хронической кардиомиопатии, характеризующейся регионарными нарушениями желудочковой сократимости или диастолической дисфункцией.

**Поражение клапанного аппарата сердца.** Одним из нередких кардиологических признаков АФЛС является поражение клапанного аппарата сердца: от минимальных нарушений, выявляемых только при эхокардиографическом исследовании (минимальная или умеренная регургитация, утолщение створок клапана), до тяжелых пороков сердца (стеноз или недостаточность митрального, режее аортального или трикуспидального клапана). Наиболее часто поражается митральный клапан с развитием утолщения створок (82%) [17]. У некоторых больных быстро формируется тяжелое поражение клапанов с вегетацией, обусловленной тромботическими наслоениями, неотличимыми по данным эхокардиографического исследования от инфекционного эндокардита.

Патология клапанов сердца отмечается у 48% больных СКВ с АФЛС, у 36% пациентов с первичным АФЛС и у 21% лиц с СКВ без АФЛС. Трансэзофагеальная эхокардиография (эхоКГ) при первичном АФЛС позволяет выявить патологию клапанов сердца у 32–38% больных [7]. Чаще диагностируют поражение митрального клапана, которое проявляется от минимального утолщения створок до выраженной деформации. Связь между наличием в крови АФЛА и тяжестью поражения клапанов сердца установлена у 16% АФЛА-позитивных пациентов (выявлены вегетации), у 38% — установлена митральная регургитация. В одном из исследований [4], включавшем 46 больных с вторичным АФЛС на фоне СКВ и у 51 больного с первичным АФЛС, частота поражения клапанов составила 69 и 35% соответственно. Частота выявления АФЛА в крови у пациентов с гемодинамически значимыми поражениями клапанов, по данным разных авторов, колебалась от 21 до 30% [21]. В последние годы исследователи все чаще высказываются о так называемом АФЛА-ассоциированном поражении клапанов сердца, которое характеризуется наличием в крови АФЛА и поражения клапанов и/или клапанной регургитации (+ 2 и более) и/или стенозом митрального и/или аортального клапана и/или комбинированным пороком (по данным трансэзофагеального и доплеровского исследования); утолщения клапанов > 3 мм, наличием локального утолще-

ния створки клапана в проксимальной или средней части, неровных узелков на предсердной поверхности митрального клапана и/или на желудочковой поверхности аортального клапана при исключении ревматического и воспалительного процесса. При клапанном поражении у пациентов с АФЛС редко развивается выраженная сердечная недостаточность, требующая оперативного вмешательства [20].

**Артериальная гипертензия.** Частым осложнением АФЛС является артериальная гипертензия, которая может быть лабильной, нередко ассоциирующейся с сетчатым ливедо и поражением церебральных артерий в рамках синдрома Снеддона, или стабильной, злокачественной, проявляющейся симптомами гипертонической энцефалопатии. Развитие ее при АФЛС связано с множеством малоизученных механизмов, в том числе с интрагломерулярным тромбозом и тромбозом почечных сосудов и брюшного отдела аорты, инфарктами почек. Установлена связь между гиперпродукцией АФЛА и развитием фибромышечной дисплазии почечных артерий [13].

**Другие заболевания и состояния, ассоциированные с АФЛС:** внутрисердечные тромбы, кардиоэмболические цереброваскулярные заболевания, легочная гипертензия, синдром дуги аорты. Эти заболевания нуждаются в детальном исследовании и анализе имеющейся информации [6].

## Лечение антифосфолипидного синдрома

Лечение пациентов с АФЛС является сложной проблемой. В этом плане алгоритм действий врача может быть представлен следующей схемой (рис. 1). У лиц с высокими титрами IgG-АФЛА, но при отсутствии клинических признаков болезни препаратом выбора является аспирин в дозе 75–100 мг/сут, а при переносимости последнего — тиклопидин или клопидогрел [12]. Применение гепаринов показано перед предстоящими хирургическими вмешательствами, прерыванием беременности или родами, а также в случаях длительной иммобилизации конечностей. Нарастание титров АФЛА в ходе беременности диктует необходимость применения глюкокортикоидных гормонов в низких дозах (15–20 мг/сут преднизолона или адекватного количества его аналогов).

Основными препаратами для лечения больных со всеми формами клинко-лабораторного течения АФЛС являются антиагреганты (аспирин, тиклопидин, пентоксифиллин и др.), антикоагулянты (варфарин, надропарин, эноксапарин) и аминокинолиновые производные (плаквенил, делагил и др.). Пациентам (в том числе и беременным) с высоким уровнем АФЛА в сыворотке крови, но без клинических проявлений АФЛС достаточно назначения аспирина в невысоких дозах (75–100 мг/сут) на фоне плаквенила (200 мг/сут), подавляющего агрегацию и адгезию тромбоцитов [13].

У больных с АФЛС варфарин является антикоагулянтным препаратом выбора, а тактика лечения заключается в назначении насыщающей дозы (5–10 мг/сут в течение первых двух дней с последующим учетом



Рис. 1. Алгоритм лечения пациентов с АФЛС

так называемого международного нормализационного отношения — МНО). Применение варфарина в начальной дозе 5 мг/сут наиболее предпочтительно, поскольку в этих случаях реже возникают избыточная гипокоагуляция и последующая транзиторная гиперкоагуляция [3]. При высоком риске рецидивирования артериальных тромбозов следует применять данный препарат в высоких дозах, позволяющих поддерживать МНО > 3, а при венозных — допустимо назначение в средних дозах (МНО < 3).

Стандартом профилактики невынашивания беременности при АФЛС является применение аспирина в невысоких дозах (50–100 мг/сут) в комбинации с низкомолекулярными гепаринами (надропарин, эноксапарин) [14]. При вторичном АФЛС у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, целесообразно применять антиагреганты (например аспирин) в комбинации с глюкокортикоидными гормонами и иммунодепрессантами цитотоксического действия (предпочтительно циклофосфамид).

Учитывая то, что одним из механизмов развития тромбозов при АФЛС может быть угнетение фибринолиза (активности антитромбина III и плазминогена в крови), в комплексной терапии применяется нативная или замороженная плазма, ферментный препарат анкрод и средства, подавляющие протеолиз антипротеаз (трасилол, контрикал, гордокс и др.) [11].

### Клиническое наблюдение

Больной М., 27 лет, поступил в отделение неотложной кардиологии Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения с жалобами на приступы интенсивной боли за грудиной давящего/сжимающего характера с иррадиацией в левую руку, возникающие на фоне физической нагрузки, продол-

жительностью до 1 ч; общую слабость; повышение температуры тела в вечернее время суток до 38° С.

Считает себя больным с 27.01.2010 г., когда впервые появились интенсивные боли за грудиной продолжительностью до 1 ч. Бригадой скорой медицинской помощи был доставлен в санпропускник Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения. Зарегистрирована ЭКГ, изменения на которой расценивались как последствия перенесенного миокардита с желудочковой экстрасистолией. Рекомендована плановая консультация кардиолога. В вечернее время суток того же дня повысилась температура тела до 38° С, наблюдался кратковременный озноб, который наряду с болевым синдромом за грудиной эпизодически рецидивировали на протяжении последующих 5 дней. 03.02.2010 г. госпитализирован в экстренном порядке в отделение неотложной кардиологии.

Анамнез жизни: 18.12.2008 г. у больного развился судорожный синдром с потерей сознания, который рецидивировал спустя 5 ч. С 18.12.2008 по 28.12.2008 г. находился на стационарном лечении в нейрохирургическом отделении по поводу очагового поражения правой теменной области головного мозга неустановленного генеза с эписиндромом. Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга, с помощью которой выявлено образование в теменной области справа субконвексально, субкортикально, кортикально, которое квалифицировали как очаг сосудистого, воспалительного или опухолевого происхождения. Спиральная компьютерная томография головного мозга с ангиографией: следует дифференцировать между этапом развития острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу и новообразованием. Электроэнцефалография: значительные диффузные изменения; дезрегуляция в деятельности срединных структур головного мозга; снижение порога пароксизмальной готовности. В стационаре проведен курс противоотечной и противосудорожной терапии (актовегин, нейровитан, топамакс, лизина эсцинат, магнесии сульфат, маннит). На фоне проводимого лечения судорожных приступов не наблюдалось, однако сохранялись парестезии в левой руке. Выписан с улучшением под наблюдением невропатолога с рекомендациями продолжить прием антиконвульсантов с контрольной томографией мозга через 3 мес.

Анамнез не отягощен акушерской патологией и тромбозами у пациента и его ближайших родственников.

Общее состояние больного относительно удовлетворительное. Сознание ясное, эмоционально лабилен. Удовлетворительное питание. Кожные покровы бледные. Органы грудной клетки без особенностей. Деятельность сердца ритмичная, ЧСС — 85 уд./мин. АД — 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Периферических отеков нет.

Данные лабораторно-инструментального обследования и консультации специалистов: общий анализ крови от 04.02.2010 г.: гемоглобин — 158 Г/л, эритроциты —



4,89 Г/л, тромбоциты — 171 Г/л, лейкоциты — 7,0 Г/л, СОЭ — 25 мм/ч.

ЭКГ от 03.02.2010 г.: ритм синусовый, ЧСС — 85 уд./мин. Положение ЭОС полувертикальное. QS aVL, V1–V3 с элевацией сегмента ST до 3–3,5 мм, патологический Q I, V4–V5 с элевацией сегмента ST до 2–2,5 мм (рис. 2). В дальнейшем на ЭКГ прослеживается закономерная динамика ИМ передне-перегородочно-верхушечных отделов левого желудочка.

ЭхоКГ от 03.02.2010: сократимость — 38%, ударный объем — 72 мл, фракция выброса — 50%. Клапанный аппарат не изменен. Минимальная митральная регургитация. Полости сердца не расширены. Миокард не утолщен. Гипокинез верхушечной области (преимущественно латерального и переднего сегментов). Систолическая функция левого желудочка — нижняя граница нормы.

Анализ крови на тропонин Т от 03.02.2010 г.: положительный — 0,89 нг/мл. Результаты иммунологического исследования — в таблице.

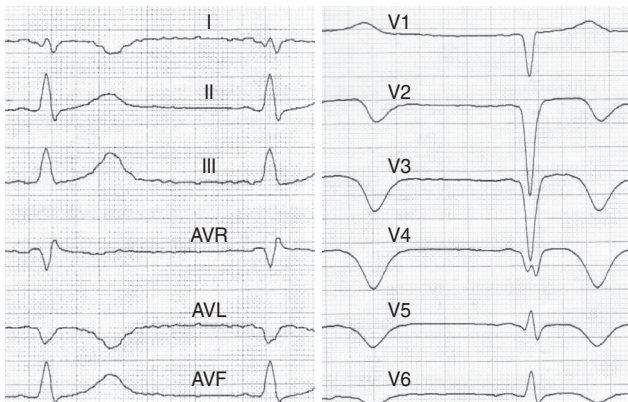
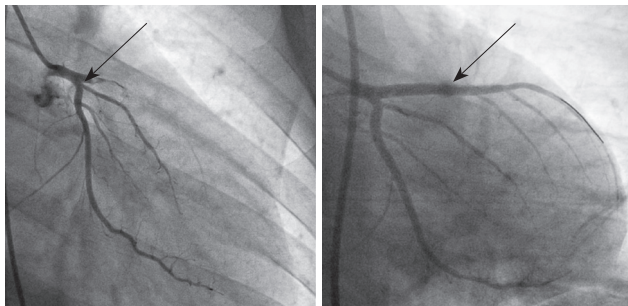


Рис. 2. ЭКГ пациента М., 27 лет



До введения стента

После введения стента

Рис. 3. Коронароангиограмма пациента М., 27 лет

Примечание: на снимке до введения стента стрелкой указан тромб, после введения — виден стент и функционирующая коронарная артерия.

04.02.2010 г. выполнена коронароангиография (рис. 3): LAD-тромбоз, окклюзия от устья. По результатам ангиографии выполнено стентирование передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) коронарной артерии стентами Multi-Link Vision 3,5 × 28 мм, Multi-Link zeta 3,0 × 13 мм.

На основании результатов обследования у больного диагностирован: первичный АФЛС. Острый тромбоз коронарных артерий (ПМЖВ по данным коронароангиографии от 04.02.2010). Q-ИМ передне-верхушечных отделов левого желудочка от 27.01.2010 г. Стентирование ПМЖВ 04.02.2010 г. Пароксизмы предсердной тахикардии (по данным холтеровского мониторирования от 11.03.2010 г.), СН-1.

Сопутствующий диагноз: состояние после нарушения мозгового кровообращения (2008 г.). Резидуальная (дисциркуляторная?) энцефалопатия с двухсторонней пирамидной недостаточностью, эпизиндромом в виде генерализованных общесудорожных приступов.

Таблица. Данные иммунологического исследования у пациента М., 27 лет

Показатель	Дата	Результаты	Норма
Циркулирующие иммунные комплексы, ед/мл	09.02.10 г.	40	40–70
Антитела к нативной DNA, МЕ/л		14,7	0–25
АФЛА IgG, ед/мл		5,9	0–10
АФЛА IgM, ед/мл		2,4	0–10
Ревматоидный фактор, ед/мл	12.02.10 г.	3,45	0–14
Волчаночный антикоагулянт, усл. ед.		1,08	0–1,3
Антинуклеарный фактор		Отрицательный	Отрицательный
АТ IgM β <sub>2</sub> -ГП-1, МЕ/мл		18,2	0–8
АТ IgG β <sub>2</sub> -ГП-1, МЕ/мл		19,1	0–8
АТ IgM β <sub>2</sub> -ГП-1, МЕ/мл	24.02.10 г.	12,4	0–8
АТ IgG β <sub>2</sub> -ГП-1, МЕ/мл		18,6	0–8
АТ IgM β <sub>2</sub> -ГП-1, МЕ/мл	12.03.10 г.	8,2	0–8
АТ IgG β <sub>2</sub> -ГП-1, МЕ/мл		16,2	0–8

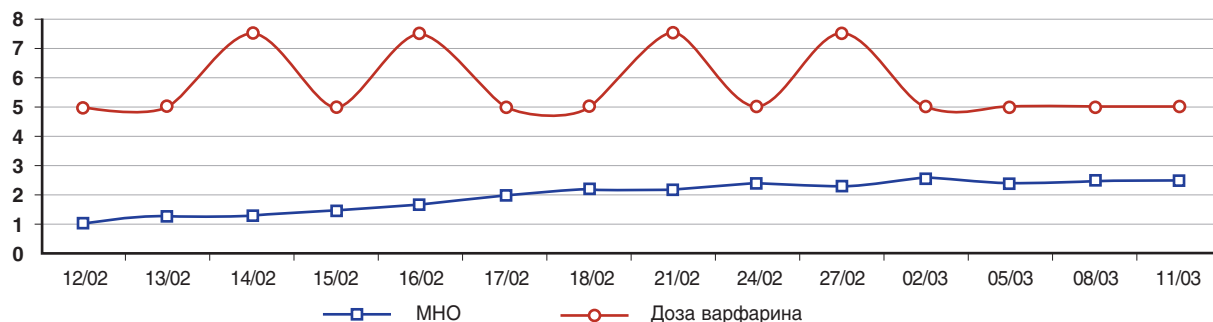


Рис. 4. Динамика МНО и суточной дозы варфарина у пациента М., 27 лет



Динамика МНО и суточной дозы варфарина представлены на рисунке 4.

Больной выписан 12.03.2010 г. в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога по месту жительства с рекомендациями: соблюдение диеты с ограничением животных жиров, углеводов, поваренной соли; реабилитация с расширением физической нагрузки; контроль ЭКГ, АД, эхоКГ, ХС крови в динамике; варфарин — 5 мг под контролем МНО 1–2 раза в неделю (МНО 2,5–3,0); конкор — 5 мг утром длительно; липримар — 10 мг вечером длительно.

Таким образом, АФЛС является клинико-лабораторным симптомокомплексом (первичным или на фоне разнообразных заболеваний), который проявляется рецидивирующими тромбозами, угнетением фибринолиза, невынашиванием беременности, поражением внутренних органов, кожи, глаз и центральной нервной системы, а также тромбоцитопенией, ложноположительными тестами на сифилис и циркуляцией в крови АФЛА (волчаночного антикоагулянта, кардиолипидных и  $\beta_2$ -гликопротеин-1-кофакторзависимых антител). Комплекс терапевтических мероприятий при АФЛС включает в себя применение антиагрегантов, антикоагулянтов и аминокислотных производных.

Несмотря на относительно непродолжительную историю изучения АФЛС (последние два десятилетия), уже сделан большой шаг вперед в диагностике и лечении этого заболевания, но значительно больше, к сожалению, остается нерешенных вопросов. Учитывая системность поражений и специфику клинико-лабораторного течения АФЛС, будущее за совместными научными разработками в этом направлении терапевтов, кардиологов, акушеров-гинекологов, хирургов, невропатологов, офтальмологов, гематологов и врачей других специальностей.

## Литература

1. Баркаган З.С., Момот А.П., Сердюк Г.В., Цыпкина Л.П. Основы диагностики и терапии антифосфолипидного синдрома. — М.: Ньюдиамед, 2003. — С. 31–35.
2. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. и др. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме (клиника, диагностика, лечение). — Москва-Ярославль: Верхняя Волга, 1995. — С. 123–134.
3. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. — Ярославль: Верхняя Волга, 1999. — 616 с.
4. Насонов Е.Л. Современные подходы к лечению антифосфолипидного синдрома // Тер. архив. — 2003. — Т. 75, 5: 83–87.
5. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. — М.: Литтерра, 2004. — 245 с.
6. Кайдашев И.П., Герасименко Н.Д., Бойко Д.Н., Литвиненко О.В. Антифосфолипидный синдром в клинике внутренних болезней // Укр. терапевтический журнал. — 2006; 3: 90–96.
7. Лаптева Ж.В., Резник И.И., Леняк О.М. и др. Антифосфолипидный синдром: поражение клапанного аппарата, дифференциальная диагностика с инфекционным эндокардитом // Рос. кардиол. журн. — 2002; 2: 16–21.
8. Лапчинская И.И. Антифосфолипидный синдром. Волчаночный антикоагулянт / В кн. Поражения почек, обусловленные ревматическими заболеваниями / Под ред. Н.А. Колесника. — К., 2004. — С. 64–75.
9. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Антифосфолипидный синдром // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2003; 1: 29–33.
10. Решетняк Т.М., Раденска-Лоповок С.Г., Александрова Е.Н. и др. Повреждение легких при антифосфолипидном синдроме // Общая реаниматология. — 2005; 5: 58–74.
11. Тромбоземболия легочной артерии / Полонецкий Л.З., Островский Ю.П., Суджаева С.Г. и др. — Минск: ООО «Белпринт», 2004. — 128 с.
12. Черный В.И., Чурилов А.В., Кабанько Т.П. и др. Антифосфолипидный синдром. Этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика // Медицина неотложных состояний. — 2007; 3 (10): 47–52.
13. Adler K., Finkelstein Y. The presence of antiphospholipid antibodies in acute myocardial infarction // Lupus. — 1995; 4 (12): 305–313.
14. Cervera R., Boffa M.C., Khamashta M.A., Hughes G.R. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe // Lupus. — 2009; 18 (10): 889–893.
15. Espinosa G., Cervera R. Antiphospholipid syndrome: frequency, main causes and risk factors of mortality // Nat. Rev. Rheumatol. — 2010; 6 (5): 296–300.
16. George D., Erkan D. Antiphospholipid syndrome // Prog. Cardiovasc. Dis. — 2009; 52 (2): 115–125.
17. Jurado O.M., Durán J., Martínez A. et al. Acute myocardial infarction in a man without coronary atheromatosis and antiphospholipid syndrome: report of one case // Rev. Med. Chil. — 2009; 137 (11): 1478–1481.
18. Kartvelishvili E., Astvatsaturova T. Two clinical cases of antiphospholipid syndrome // Georgian. Med. News. — 2011; 1: 37–41.
19. Kondo H., Nakayama M., Ishikawa H. [Mitral valve replacement for mitral valve stenosis and insufficiency in a patient with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus; report of a case // Kyobu Geka. — 2010; 63 (13): 1173–1175.
20. Moreno-Ruiz L.A., Mendoza-Pérez B.C., Santillano-Gómez E. et al. Non-ST-elevation acute myocardial infarction secondary to antiphospholipid antibody syndrome in an adolescent female // Circulation. — 2010; 78 (5): 435–438.
21. Patrignani A., Nannicosta M.P., Antonini L. et al. Myocardial and cerebral infarction as initial presentation of antiphospholipid syndrome // G. Ital. Cardiol. — 2009; 10 (4): 259–262.
22. Sacré K., Brihaye B., Hyafil F. et al. Asymptomatic myocardial ischemic disease in antiphospholipid syndrome: a controlled cardiac magnetic resonance imaging study // Arthritis Rheum. — 2010; 62 (7): 2093–3100.

Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова  
НАМН Украины  
Ассоциация ангиологов и сосудистых хирургов Украины

IV ВСЕУКРАИНСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ, ПОСВЯЩЕННАЯ  
ПАМЯТИ ОСНОВАТЕЛЯ СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ УКРАИНЫ  
ПРОФ. И.И. СУХАРЕВА

## СУХАРЕВСКИЕ ЧТЕНИЯ. АНГИОЛОГИЯ И СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ СЕГОДНЯ

21–22 апреля 2011 года, г. Киев

### Основные программные направления

- Облитерирующие заболевания аорты и ее ветвей: что нового?
- Тромбозы глубоких вен нижних конечностей и таза
- Хронические заболевания вен: что нового?
- Нестандартные ситуации в хирургии сосудов
- Миниинвазивные вмешательства в хирургии сосудов
- Вопросы консервативного лечения ангиологических больных

В рамках конференции планируется проведение мастер-классов. Параллельно в рамках секционных заседаний будут проходить заседания участников «клубов по интересам» в форме панельной дискуссии, при которой возможно прямое общение с ведущими специалистами Украины.

### Требования, предъявляемые к тезисам

- Тезисы должны отражать актуальность, цель, материалы и методы исследования, полученные результаты и заключение — без выделения разделов, без таблиц и рисунков.
- Текст должен быть набран в текстовом редакторе Word for Windows (версия не ранее 6.0), шрифтом Times New Roman Cyrillic 12 пт и с интервалом 1,5, **объемом не более 2 страниц**. От одного автора принимается не более 2-х тезисов.
- Тезисы должны сопровождаться кратким резюме (5–6 строк) на русском и английском языках.
- Материалы (**предпочтительно!**) подаются прикрепленным файлом к электронной почте: [vascdep@mail.ru](mailto:vascdep@mail.ru)

Более подробная информация размещена на сайте [www.vasc.com.ua](http://www.vasc.com.ua)

В связи с крайне сжатыми сроками, сопровождающими издание сборника, тезисы, не отвечающие перечисленным требованиям, редакционным советом **рассматриваться не будут**.

**Редакционным советом рассматриваются материалы, присланные в Организационный комитет конференции не позже 11 марта 2011 года.**

### Организатор конференции:

ООО «Ворлдсервис групп», г. Киев, ул. Щорса, 32А, офис 1А,  
тел. (044) 209-08-59, 520-27-27; факс (044) 520-27-20;  
e-mail: [seminars@worldservice.ua](mailto:seminars@worldservice.ua)  
сайт: [www.worldservice.ua](http://www.worldservice.ua)

### Информация для фирм-участников, спонсоров

По вопросам участия в конференции обращаться:  
e-mail: [igor@worldservice.ua](mailto:igor@worldservice.ua)  
Тел. (044) 209-08-59

### Оргкомитет конференции:

Украина, г. Киев, ул. Героев Севастополя, 30;  
e-mail: [vascdep@mail.ru](mailto:vascdep@mail.ru)  
сайт: [www.vasc.com.ua](http://www.vasc.com.ua)



# Суточное мониторирование артериального давления

Сам факт существования артериального давления (АД) был установлен в знаменитом опыте Hales в 1733 г.: поместив в артерию лошади стеклянную трубку, исследователь выявил в ней подъем уровня крови. В 1828 г. J.-L.M. Poiseulle провел первое прямое измерение АД у животного ртутным сфигмоманометром. В 1876 г. E. Marey предложил один из первых способов неинвазивного определения АД у человека — осциллометрический, который заключается в анализе в манжете пульсации, передающейся на нее с артерии. Открытие Н.С. Коротковым в 1905 г. закономерностей звуковых явлений при декомпрессии плечевой артерии легло в основу аускультативного метода измерения АД, ставшего основным способом контроля АД.

## Методы мониторинга АД

Первые же исследователи, изучавшие динамику АД при его повторных измерениях, отмечали нестабильность данной величины. Однако широкому распространению динамических измерений препятствовали трудоемкость и отсутствие удовлетворительной методики для определения ночного АД. Технологический прогресс в области электроники привел в начале 1960-х годов к созданию относительно малогабаритных систем холтеровского мониторинга ЭКГ, а вскоре и полуавтоматического тонометра Remler M2000, который стал прототипом суточных мониторов АД. Суточное мониторирование АД (СМАД) вначале было инвазивным — «оксфордский» метод, вошедший в практику в 1966 г. Неинвазивные приборы со встроенными микрокомпрессорами (реже — газовыми баллончиками) и полностью автоматизированным процессом измерения появились в конце 1960-х годов.

В 1976 г. фирма Criticon выпустила на рынок первый прикроватный автоматический измеритель АД, успешно реализующий модифицированный осциллометрический метод Marey. При измерении АД по этому методу давление в окклюзионной манжете снижается постепенно (ступенчато по 6–8 мм рт. ст. или линейно), и анализируется амплитуда микропульсаций давления в манжете, возникающих при передаче на нее

пульсации артерий. Зависимость амплитуды пульсаций от уровня давления в манжете имеет характерную колоколообразную форму (рис. 1). Анализ кривой позволяет определить значения систолического (САД), среднего и диастолического (ДАД) АД. За САД обычно принимают давление в манжете, при котором происходит наиболее резкое (быстрое) увеличение амплитуды пульсаций, среднему АД соответствуют максимальные пульсации, а ДАД — резкое ослабление пульсаций. С 1980-х годов этот метод нашел применение и в носимых суточных мониторах АД. Основными методами измерения АД являются аускультативный — наиболее точный, золотой стандарт неинвазивного измерения АД, и осциллометрический — надежный, широко используемый в бытовых измерителях АД.

В последние годы все большее внимание привлекают новые неинвазивные методы определения АД. В 1969 г. чешский исследователь J. Renaz получил патент на метод, который в англоязычной литературе обычно именуется как «volume-clump», а в отечественной литературе подобные методы называют компенсационными (или методами разгруженной артерии). Метод основан на непрерывной оценке объема сосудов пальца с помощью фотоплетизмографии,

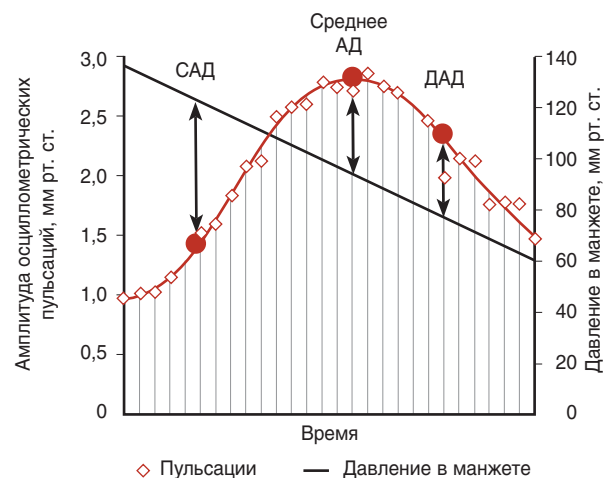


Рис. 1. Измерение АД по модифицированному осциллометрическому методу Marey





при этом следящая электропневматическая система используется для создания в окружающей палец манжете давления, которое противодействует растяжению проходящих под манжетой артерий. При выполнении последнего условия и постоянстве диаметра артерий пальца в них поддерживается неизменное растягивающее давление, близкое к нулю, а давление в манжете повторяет давление крови в артериях пальца. Таким образом прибор обеспечивает уникальную возможность длительно регистрировать неинвазивными средствами всю кривую АД, что ранее было возможно только с помощью инвазивных методов. Стационарный прибор, реализующий данный метод, известен под названием Finapres, а недавно созданный носимый прибор — Portapres (I и II). Последний прибор предполагает наложение манжеток на два пальца руки с попеременным их использованием, чтобы исключить неприятные ощущения у пациента при СМАД. К сожалению, компенсационный метод не лишен принципиальных недостатков. Измеряемая величина ДАД ниже, чем в плечевой артерии, причем поправка зависит от наличия спазма в артериях пальца. САД у лиц молодого возраста, как правило, выше, чем в плечевой артерии, но ниже у лиц пожилого возраста (поправка также зависит от тонуса артерий). Масса прибора с аккумуляторами более 2 кг, и он существенно дороже традиционных мониторов АД.

**Метод тонометрии**, описанный Pressman и Newgard в 1963 г., предполагает частичное сдавливание поверхностных артерий конечности (например на запястье) и регистрацию с помощью тензодатчиков бокового давления, передаваемого на них через стенку сосуда. Клиническое АД является основным методом определения величины АД и стратификации риска, но СМАД имеет ряд определенных достоинств: дает информацию об АД в течение «повседневной» дневной активности и в ночное время; позволяет уточнить прогноз сердечно-сосудистых осложнений; более тесно связано с изменениями в органах-мишенях изначально и с наблюдаемой динамикой в процессе лечения; более точно оценивает антигипертензивный эффект терапии, так как позволяет уменьшить эффект «белого халата» и плацебо.

## Показания для СМАД и ограничения

### Показания к проведению СМАД (ВНОК):

- повышенная лабильность АД при повторных измерениях, визитах или по данным самоконтроля;
- высокие значения клинического АД у пациентов с небольшим количеством факторов риска и отсутствием характерных для артериальной гипертензии (АГ) изменений органов-мишеней;
- нормальные значения клинического АД у пациентов с большим количеством факторов риска и/или наличием характерных для АГ изменений органов-мишеней;
- большие отличия в величине АД на приеме и по данным самоконтроля;
- резистентность к антигипертензивной терапии;

- эпизоды гипотензии, особенно у пациентов пожилого возраста и больных сахарным диабетом;
- АГ у беременных и подозрение на преэклампсию.

Относительными показаниями можно считать нарушения углеводного и липидного обмена, нефропатию и другую патологию, ассоциированную с АГ у беременных, гипертрофию миокарда левого желудочка, синдром обструктивного апноэ сна (в этом случае СМАД чаще применяют в составе полисомнографии), а также эпизоды гипотензии на фоне лечения (для оптимизации терапии). СМАД можно применять для контроля эффективности терапии и без гипотензивных эпизодов.

Сопоставление данных клинических или офисных измерений АД, домашних измерений АД и СМАД позволяет дифференцировать нормальное АД (нормотензию), гипертонию «белого халата», «маскированную», контролируемую и неконтролируемую АГ.

### Противопоказания к проведению СМАД:

- абсолютные — осложнения при предшествующем мониторинговании, кожные заболевания на плече, тромбоцитопения, тромбоцитопатия и другие заболевания крови в период обострения, травма верхних конечностей, заболевания с поражением сосудов верхних конечностей, отказ пациента;
- относительные — плохая переносимость исследования, выраженные нарушения ритма и проводимости, АД > 200 мм рт. ст.

Возможные осложнения: отек предплечья и кисти, петехиальные кровоизлияния и контактный дерматит.

### Ограничения метода СМАД:

- ограниченные данные о прогностическом значении изучаемых показателей;
- средние значения АД, получаемые при СМАД, существенно ниже, чем при традиционном измерении;
- необходимость тестирования мониторов в соответствии с протоколами точности.

## Методика проведения СМАД

Для адекватной оценки АД в течение суток требуется 2–4 измерения в час, однако, учитывая, что не все результаты будут удовлетворительными, а в ночное время следует снизить частоту измерений (к тому же во время сна АД варьирует меньше), желательнее в период бодрствования планировать 4–6 измерений в час.

При стандартном режиме СМАД планируется регистрация АД с интервалом 15 мин днем и 30 мин ночью, но возможно и сокращение интервалов в периоды, требующие более полной оценки. Желательная продолжительность мониторингования — 26–28 ч, так как первые 2 ч в анализ не включаются (в этот период пациент адаптируется к прибору).

Регистрацию АД проводят на «нерабочей» руке пациента, а при асимметрии АД > 5 мм рт. ст. — на руке с более высокими показателями. Необходим правильный подбор манжеты, так как ее избыточный размер может приводить к завышению АД, а недостаточный — к занижению АД, причем ошибка может



составлять до 30 мм рт. ст. По рекомендациям ВОЗ (1993) внутренняя камера стандартной манжеты должна иметь ширину 13–15 см, длину 30–35 см и охватывать не менее 80% плеча пациента. В определенных случаях (например при ожирении) размеры могут меняться. Нижний край манжеты должен находиться на 2 см выше локтевой ямки, а плотность наложения — не позволять манжете соскальзывать.

При ношении прибора уместно отключение дисплея, на котором отображаются значения АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Пациенту в ходе исследования необходимо вести дневник, отображающий его активность в этот период, включая повышенную нагрузку (умственную, эмоциональную, физическую), прием пищи и лекарственных препаратов, время отхода ко сну и пробуждения, а также неприятные ощущения с указанием их времени. Дневник поможет адекватнее интерпретировать результаты измерений.

### Обеспечение точности измерений

Точность измерения АД является одной из ключевых характеристик приборов для СМАД. Для ее определения проводят клинические испытания, в ходе которых данные прибора сопоставляют с эталонными. Методики проведения испытаний и обработки результатов регламентированы национальными и международными стандартами и протоколами, среди которых наиболее широко используют протоколы AAMI/ANSI (США) и BHS (Великобритания). Согласно протоколу AAMI/ANSI среднее отличие между величинами АД, определенными прибором и экспертами, не должно превышать 5 мм рт. ст., а среднеквадратичное отклонение — 8 мм рт. ст. По протоколу BHS после испытаний прибору присваивают класс точности в соответствии с частотой наблюдаемых отличий между показаниями прибора и значениями АД, определенными двумя медицинскими специалистами (табл. 1). Чтобы удовлетворять требованиям BHS, прибор должен иметь класс не ниже В/В, а приборы с характеристиками хуже С не рекомендуют для применения. Для СМАД могут быть рекомендованы только аппараты, успешно прошедшие строгие клинические испытания по международным протоколам для подтверждения точности измерений.

Перед началом исследования у каждого пациента необходимо проводить серию **контрольных (верифицирующих) измерений** с одновременным (или последовательным) определением АД прибором и квалифицированным медицинским специалистом. При отсутствии асимметрии АД измерение проводят на «нерабочей»

руке, а при асимметрии более 5 мм рт. ст. — на руке с более высокими величинами АД. Контрольные измерения проводят в положении сидя, регистрируют I и V фазы тонов Короткова, давление в манжете измеряют ртутным или аттестованным стрелочным манометром. Рекомендуется не менее четырех последовательных измерений с интервалом не менее 2 мин (после окончания предыдущего измерения).

### Обработка результатов СМАД

Первым этапом анализа полученной записи служит **выявление неудачных измерений** и исключение их результатов. Ряд исследователей считают необходимым наличие не менее двух успешных измерений в течение каждого часа мониторингования, другие допускают до 10–30% неудачных измерений в течение суток. В целом анализ показал, что для достаточно точного расчета всех показателей **суточного профиля АД** (СПАД), включая вариабельность АД в ночное время, необходимо не менее 56 успешных измерений АД в течение суток. На основании этого был выработан критерий успешности мониторингования при полном анализе СПАД: при интервалах между измерениями 15 мин днем и 30 мин ночью доля неудачных измерений не должна превышать 30%.

### Расчет основных показателей

При анализе СПАД используются как минимум четыре основные группы индексов (показателей), связь которых с исходными величинами АД показано на рис. 2.

- Средние по времени показатели и их аналоги.** К этой группе показателей относятся средние значения, медианы и моды измерений АД, полученных в течение суток, дня, ночи и других определенных интервалов времени. В качестве средних величин, как правило, используют среднеарифметические значения АД. Ряд авторов предлагают использовать вместо них или наряду с ними медианы и/или моды распределения АД, но пока эти показатели широко не применяются.
- Индексы нагрузки давлением.** Для количественной оценки «нагрузки давлением», оказываемой на органы-мишени повышенным АД, предложены величины, которые получили названия «pressure load» (индекс времени) и «area under curve» (индекс площади).

Таблица 1. Оценка класса точности прибора для СМАД по протоколу BHS

Класс	Частота различий между показаниями прибора и экспертными значениями АД		
	< 5 мм рт. ст.	< 10 мм рт. ст.	< 15 мм рт. ст.
A	80%	90%	95%
B	65%	85%	95%
C	45%	75%	90%

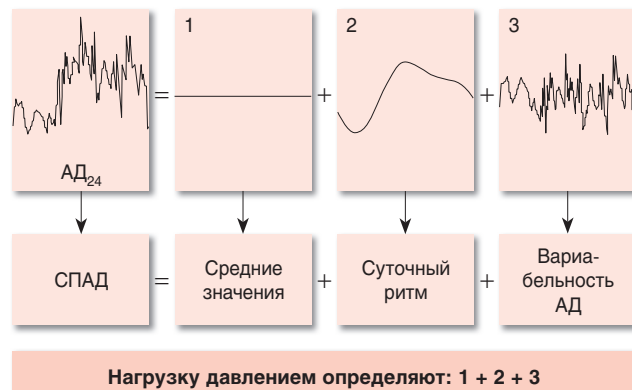


Рис. 2. Основные группы показателей суточного профиля АД



**Индекс времени (ИВ)** определяет процент времени, в течение которого величины АД превышают критический («безопасный») уровень (рис. 3). Анализ данных показал, что характер изменения АД между измерениями может не учитываться при анализе индивидуальных показателей СПАД. Зависимость индексов времени САД и ДАД за 24 ч от среднеинтегральных величин АД за сутки представлена на рис. 4.

**Индекс площади (ИП)** определяют как площадь, ограниченную сверху графиком зависимости АД от времени, а снизу — линией пороговых («безопасных») значений (см. рис. 3). ИП зависит как от степени превышения критического уровня, так и от длительности этого превышения, а также от времени анализа. Для исключения влияния фактора времени был предложен **нормированный индекс**

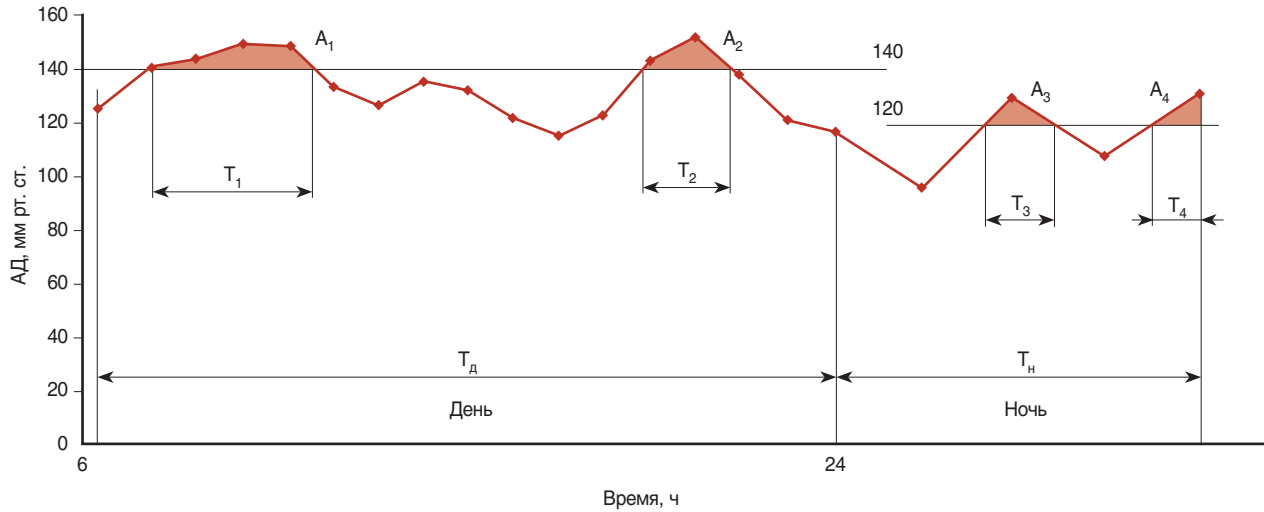


Рис. 3. Схема расчета индексов нагрузки давлением (критические значения для САД: 140 мм рт. ст. днем и 120 мм рт. ст. ночью)

Примечание:  $T_1$ – $T_4$  — периоды времени, когда АД превышает критический уровень;  $A_1$ – $A_4$  — характеризуют индекс площади.

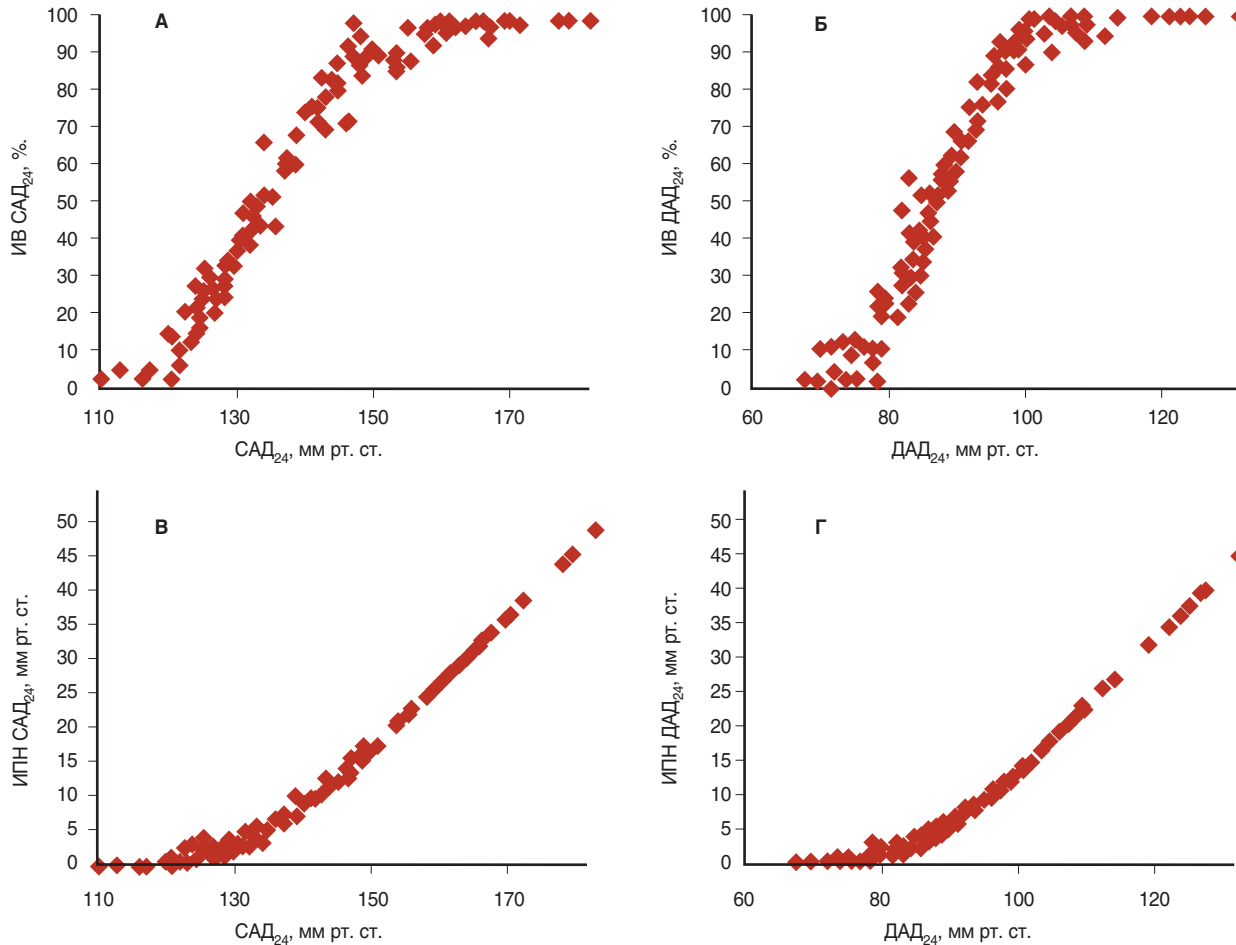


Рис. 4. Зависимости индекса времени (А, Б) и нормированного индекса площади (В, Г) от среднеинтегральных величин САД и ДАД за 24 ч



площади (ИПН), равный отношению ИП ко времени анализа. Зависимость ИПН от среднеинтегральных значений АД (см. рис. 4) показывает, что в диапазоне пограничных и умеренно увеличенных значений АД он демонстрирует динамику, сходную с индексом времени, однако без эффекта «насыщения» при высоких значениях АД, что является его несомненным преимуществом перед ИВ.

**3. Показатели суточного ритма АД.** При анализе СПАД выделяют постоянную (среднюю по времени или среднеинтегральную) и переменную составляющие (см. рис. 2). Переменная составляющая, в свою очередь, подразделяется на относительно медленные регулярные устойчивые колебания — суточный (циркадный) ритм и «случайные» изменения АД (именно их следует обозначить термином «вариабельность»). Для анализа выраженности суточного ритма наиболее часто используют **степень ночного снижения** (СНС) АД, которая рассчитывается отдельно для САД и ДАД на основе средних значений АД для времени сна и бодрствования (рис. 5).

**4. Показатели вариабельности АД.** Строгое определение вариабельности АД предполагает оценку отклонений АД от кривой суточного ритма, но на практике более употребим упрощенный показатель — стандартное отклонение от среднего значения АД (STD в англоязычной литературе).

**Дополнительные индексы**

С учетом увеличения количества церебральных и кардиальных катастроф в утренние часы, характеризующихся повышением АД и ЧСС, предпринимаются попытки введения показателей, учитывающих динамику АД и ЧСС в этот критический период. К утренним часам относят 2–4 ч после пробуждения. В этот временной интервал анализируют: максимальные величины АД, прирост АД по сравнению с ночными часами, скорость повышения АД, наличие «пика» — величин АД, превышающих последующие дневные значения.

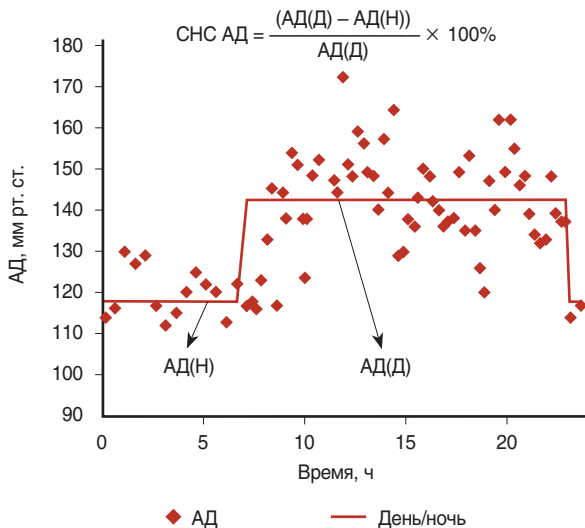


Рис. 5. Расчет степени ночного снижения АД

Примечание: АД(Н) — среднее АД за время сна (ночь); АД(Д) — среднее АД за время бодрствования (день).

По аналогии с ИВ, отражающим частоту превышения «безопасного» верхнего предела АД, можно оценить и частоту выхода АД за «безопасный» нижний уровень АД — индекс времени гипотензии. Общепринятые величины «безопасных» минимальных значений АД и четкие показания к использованию этого индекса пока не выработаны, а наиболее часто используются следующие значения (табл. 2).

**Интерпретация результатов СМАД**

При интерпретации данных СМАД основное внимание следует уделять средним значениям АД за день, ночь и сутки (и их соотношениям). Остальные показатели представляют несомненный интерес, но требуют дальнейшего накопления доказательной базы.

Если значения САД и ДАД попадают в разные категории, то степень тяжести АГ оценивается по более высокой категории. Наиболее точно степень АГ можно определить только у пациентов с впервые диагностированной АГ и у больных, не принимающих антигипертензивные препараты. Результаты СМАД и самостоятельных измерений АД больными на дому могут помочь в диагностике АГ, но не заменяют повторные измерения АД в лечебном учреждении.

Критерии диагностики АГ по результатам СМАД, измерений АД, сделанных врачом и самим пациентом в домашних условиях, разные (табл. 3).

При оценке **суточного ритма АД** оптимальной считают степень ночного снижения АД в пределах 10–20%. При этом потенциально опасны в качестве факторов повреждения органов-мишеней, миокардиальных и церебральных катастроф как сниженная, так и повышенная СНС АД, а также устойчивые ночные повышения АД. Применяют такое **разделение пациентов по степени ночного снижения АД** (отдельно относительно САД и ДАД):

- нормальная (оптимальная) СНС АД (в англоязычной литературе «dipper») — 10–20%;

Таблица 2. Критические минимальные значения АД (Owens E., O'Brien E., 1996)

Пол	Возраст, лет	Дневное АД, мм рт. ст.		Ночное АД, мм рт. ст.	
		САД	ДАД	САД	ДАД
Мужчины	< 50	108	65	90	48
	≥ 50	108	65	87	50
Женщины	< 50	100	60	84	45
	≥ 50	90	60	84	49

Таблица 3. Пороговые уровни АД (мм рт. ст.) для диагностики АГ по данным разных методов измерений (ВНОК)

Категории АД	САД и/или ДАД, мм рт. ст.	
	САД	ДАД
Клиническое или офисное АД	140	90
СМАД: среднесуточное АД	125–130	80
дневное АД	130–135	85
ночное АД	120	70
Домашнее АД	130–135	85

Примечание: день = бодрствование, ночь = сон.



- недостаточная («non-dipper») — менее 10%;
- повышенная («over-dipper») — более 20%;
- устойчивое повышение ночного АД («night-reaker») — СНС < 0 (отрицательная величина, так как АД повышается). Пороговые значения для заключений о повышенной **вариабельности АД** находятся в стадии разработки. Большинство исследователей формируют их на основе средних величин, характерных для различных групп наблюдения. При этом в группе пациентов с АГ, имеющих повышенную вариабельность САД, частота сердечно-сосудистых осложнений оказалась выше на 60–70% (1372 пациента, время наблюдения до 8,5 года). В качестве нормативов вариабельности для пациентов с мягкой и умеренной АГ сформированы (на основе оценки верхних пределов для нормотоников) такие критические значения STD (стандартного отклонения от среднего значения АД): для САД — 15 мм рт. ст. (день и ночь), для ДАД — 14 мм рт. ст. (день) и 12 мм рт. ст. (ночь).

### Литература

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. — М., 1999. — 234 с.
2. Рекомендации ВНОК по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр) // <http://www.cardiosite.ru/recommendations/article.asp?id=6036> (дата обращения: 03.03.2010).
3. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр) // Кардиоваск. тер. профил. — 2008, 7 (6, прилож. 2): 32.

4. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ошепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (Метод. вопросы). — М., 1997. — 45 с.
5. Di Rienzo M, Grassi G., Pedotti A. et al. Continuous vs intermittent blood pressure measurement in estimating 24 hours average blood pressure // Hypertension. — 1983, V. 5: 246–269.
6. Floras J.S., Jones J.V., Hassan M.O. et al. Cuff and ambulatory blood pressure in subjects with essential hypertension // Lancet. — 1981, V. 2. P. 107.
7. Lurbe E., Parati G. Out-of-office blood pressure measurement in children and adolescents // J. Hypertens. — 2008, V. 26: P. 1536–1539.
8. Mancia G. Ambulatory blood pressure monitoring: research and clinical applications // J. Hypertens. — 1990, V. 8: 1–3.
9. Mancia G. Improving the management of hypertension in clinical practice // J. Hum. Hypertens. — 1995, V. 9: 29–31.
10. O'Brien E. Ambulatory blood pressure measurement is indispensable to good clinical practice // J. Hypertens. — 2003, 21 (Suppl.): S11–S18.
11. O'Brien E. Unmasking hypertension // Hypertension. — 2005, 45: 481–482.
12. O'Brien E., Murphy J., Tyndall A. et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years: The Allied Arish Bank Study // J. Hypertens. — 1991, V. 9: 355–360.
13. Prasad N., McFayden R.J., Ogston S.A. et al. Elevated blood pressure during the first two hours of ambulatory blood pressure monitoring: a study comparing consecutive twenty-four-hour monitoring periods // J. Hypertens. — 1995, 13 (3): 291–295.
14. Staessen J., Fagard R., Lijnen P. et al. Reference values for ambulatory blood pressure: a metaanalysis // J. Hypertens. — 1990, V. 8: 67–69.
15. Thijs L., Staessen J., O'Brien E. et al. The ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database // Neth. J. Med. — 1995, V. 46 (2): 106–114.

*Статья печатается в сокращении.  
Впервые опубликована в журнале «Лечебное дело»,  
2010, № 1, с. 59–67.*

## ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

## АНОНС

**Запрошуємо вас взяти участь у роботі  
науково-практичної конференції на тему:**

**«Актуальні питання сімейної медицини»,**

яка відбудеться

**14 квітня 2011 року в м. Житомирі**

Конференція внесена до Реєстру з'їздів, симпозіумів та конференцій 2011 р.

На конференцію запрошуються: професори, доктори медичних наук, провідні спеціалісти (для читання лекцій майстер-класу), вчені та дисертанти (для наукових доповідей), лікарі загальної практики — сімейної медицини, терапевти, педіатри, практичні лікарі інших спеціальностей. У роботі конференції планується участь фармацевтичних, медико-технічних, медичних та лабораторних фірм, які зорієнтовані на загальну практику — сімейну медицину.

### Оргкомітет та його адреса:

Кафедра внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова  
21050 м. Вінниця, вул. 1 Травня, 44

Усі питання щодо конференції просимо завчасно узгоджувати з оргкомітетом за телефонами:  
(0432) 67-16-53 (9:00–17:00); тел./факс: (0432) 67-44-21 (9:00–17:00);  
e-mail: [pavlova01963@mail.ru](mailto:pavlova01963@mail.ru)



## Предгипертензия (повышенное нормальное артериальное давление): лечить или наблюдать?

**П**редгипертензия [1], или, согласно терминологии, принятой европейским [2] и отечественным [3] комитетами экспертов, повышенное нормальное артериальное давление (АД), нередко выявляется уже при первичном амбулаторном обследовании, предпринятом с целью оценки риска и/или диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, а также случайно. Предгипертензия (систолическое АД (САД) 130–139 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) 85–89 мм рт. ст. [3]) действительно широко распространена, отмечаясь, по данным крупных эпидемиологических регистров, у 31% взрослого населения США [4] и более чем у 30% лиц мужского и женского пола — коренных японцев, проживающих в городах [5]. Анализ 1379 представителей общей популяции молодого возраста (20–44 года), включенных в регистр Bogalusa Heart Study [6], показал, что у 27% из них наблюдается предгипертензия, достоверно чаще — у мужчин (35 против 22% у женщин) и у афроамериканцев (29 против 27% у европеоидов). Главными детерминантами предгипертензии являются повышение индекса массы тела (ИМТ) и мужской пол. Необходимо отметить, что уже при предгипертензии удалось зарегистрировать начальные признаки гипертонического поражения сердца и сосудистой стенки — у этой категории лиц были отмечены достоверно более высокие величины индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), диаметра ЛЖ и толщины комплекса интима-медиа в общей сонной артерии.

Эпидемиология предгипертензии была изучена у 39 290 жителей Таиланда в возрасте старше 15 лет [7]. Она была выявлена у 32,8% обследованных и чаще наблюдалась у мужчин. Исследование Trabzon Hypertension Study [8], включившее 4809 взрослых жителей провинции Трабзон (Турция), показало, что частота предгипертензии составляет 14,5% (12,6% — у женщин, 16,8% — у мужчин). Популяционное исследование, проведенное в расположенной на востоке Китая провинции Шандонг [9], состояло из трех этапов обследования, реализованных в 1991 г. (8359 об-

следованных), 2002 г. (18 922 обследованных) и 2007 г. (20 167 обследованных). У включенных в исследование представителей общей популяции в возрасте от 35 до 74 лет оценивали величины АД, наличие и выраженность ассоциированных факторов риска. С 1991 по 2007 г. распространенность курения и злоупотребления алкоголем снизилась, но одновременно существенно повысилась частота избыточной массы тела и абдоминального ожирения. По-видимому, именно этим можно объяснить произошедшее за 16 лет достоверное повышение распространенности предгипертензии (с 33,8% в 1991 г. до 54,6% в 2007 г.).

Используя общепринятый подход к стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений [2, 3], можно констатировать, что у лиц с предгипертензией он может быть высоким или очень высоким, например, в ситуации, когда она сопровождается с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) или метаболическим синдромом (МС). Кроме того, наличие сердечно-сосудистых факторов риска в определенной степени детерминирует формирование предгипертензии. Так, в проведенном в Японии эпидемиологическом исследовании Jichi Medical School Cohort Study [10], включившем 4706 лиц мужского и 7342 женского пола в возрасте от 18 до 90 лет, была констатирована высокая распространенность предгипертензии, составившая 34,8% у мужчин и 31,8% у женщин. Главной детерминантой предгипертензии стал ИМТ > 23,0 кг/м<sup>2</sup>: даже формально нормальные его величины (23,0–24,9 кг/м<sup>2</sup>) сопровождалось увеличением вероятности повышенного нормального АД в 1,47 раза. Имеющееся ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>) обусловило повышение вероятности предгипертензии у мужчин в 3,39 раза, у женщин — в 4,23 раза. Дислипидемия и пожилой возраст также были причиной возникновения предгипертензии — увеличение возраста на каждые 10 лет сопровождалось увеличением вероятности повышенного нормального АД на 12% у мужчин и на 48% у женщин. Нарушение толерантности к глюкозе, СД и наличие артериальной гипертензии (АГ) у обоих родителей повышали риск возникновения

предгипертензии у лиц женского пола, у мужского — злоупотребление алкоголем.

В другом проспективном исследовании [11], включившем 1207 мужчин и 1634 женщины, было продемонстрировано, что частота предгипертензии у них составляла соответственно 27,3 и 23,9%. Избыточная масса тела оказалась ключевой детерминантой предгипертензии: по сравнению с группой, у которой ИМТ составлял  $< 21,0$  кг/м<sup>2</sup>, у лиц с ИМТ 21,0–23,4 кг/м<sup>2</sup> риск предгипертензии повышался в 1,90 раза, с ИМТ 23,5–24,9 кг/м<sup>2</sup> — в 2,38 раза, с ИМТ  $> 25,0$  кг/м<sup>2</sup> — в 3,79 раза. Ожирение, в том числе абдоминальное, формирует предрасположенность к повышенному нормальному АД уже у детей. Так, S. Genovesi и соавторы (2010) [12] в рамках итальянской популяционной программы National High Blood Pressure Education Program обследовали 5131 ребенка Северной Италии, показав, что у 3,4% наблюдается стойкая АГ, у 2,7% — предгипертензия, у 10,4% — транзиторная АГ, у 20,0% — избыточная масса тела, у 6,0% — ожирение. ИМТ и окружность талии оказались определяющими в формировании предгипертензии и АГ. В другом исследовании [13] показано, что у детей с ожирением предгипертензия наблюдается более чем в 10 раз чаще, чем у детей с нормальной массой тела. Независимыми предикторами предгипертензии оказались величины ИМТ, окружности талии, индекса НОМА и триглицеридемии. Установлено, что ожирение представляет собой независимую детерминанту развития предгипертензии у лиц женского пола: по мере увеличения массы тела на 1 кг ее риск повышается в той же степени, что и при увеличении возраста на год [14].

Инсулинорезистентность, особенно свойственная пациентам с абдоминальным ожирением, представляет собой самостоятельную мощную детерминанту предгипертензии. Показано, что величина индекса НОМА прямо коррелирует с САД и ДАД. Повышение индекса НОМА, непосредственно указывающее на инсулинорезистентность, наряду с сывороточной концентрацией триглицеридов  $> 150$  мг/дл, уровнем липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови  $< 40$  мг/дл, наличие «полного» МС, а также гиперурикемии  $> 7,0$  мг/дл сопровождаются наибольшим риском развития предгипертензии. Прямое сопоставление лиц с предгипертензией и нормотонзией выявило, что при предгипертензии достоверно выше триглицеридемия и инсулинемия, а чувствительность периферических тканей к инсулину снижена [15]. По данным F. Apan и соавторов (2008) [16], при предгипертензии наблюдается достоверное повышение в плазме крови уровней иммунореактивного инсулина, индекса НОМА, гликемии, оцененное в нагрузочной пробе спустя 30, 60 и 120 мин. Инсулинемия, оцененная спустя 120 мин, и индекс массы миокарда ЛЖ также были достоверно выше у обследованных с предгипертензией по сравнению с теми, у кого АД было нормальным.

Таким образом, предгипертензия тесно связана с «обменными» факторами риска, в том числе когда

они формируют МС. Более того, установлено, что предгипертензия повышает риск увеличения выраженности МС, включая формирование у этих больных СД2 [17]. Очевидно, что составляющие МС, в том числе абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность, сами по себе способствуют стойкому повышению АД. Избыток инсулина, глюкозы, конечные продукты гликирования, продуцируемые преобладающими при абдоминальном ожирении бурными адипоцитами адипокины (лептин, резистин, разобщающие белки 1-го и 2-го типов), индуцируют нарушения функции эндотелиоцитов, заключающиеся в индукции синтеза и секреции этими клетками медиаторов вазоконстрикции, например эндотелина-1, с одновременным персистирующим угнетением эндотелиальных систем вазодилатации, в первую очередь, экспрессии эндотелиальной изоформы NO-синтазы. Вазоконстрикция становится преобладающей, а процессы вазодилатации нарушаются. Следовательно, преобладающим механизмом формирования значительной части случаев предгипертензии является эндотелиальная дисфункция, максимально выраженная у пациентов с МС [18]. В свою очередь даже незначительное повышение АД, особенно САД, у больных с МС и/или СД2 оказывается особенно опасным с прогностической точки зрения [19], поскольку значительно ускоряет темп поражения органов-мишеней и риск угрожающих жизни сердечно-сосудистых и почечных осложнений.

Другие факторы, также чаще регистрируемые при МС, могут определенно влиять на развитие предгипертензии. Среди них соответствующую роль отводят гиперурикемии — избытку мочевой кислоты в сыворотке крови. Так, по данным популяционного регистра NHANES (США) [20], включившего 4817 лиц в возрасте 18 лет и старше, величины урикемии, отнесенные к четвертому квартилю значений ( $> 356,9$  мкмоль/л), сопровождались достоверным ( $p = 0,0016$ ) увеличением вероятности возникновения предгипертензии в 1,96 раза по сравнению с теми, у кого урикемия находилась в пределах первого ( $< 237,9$  мкмоль/л) квартиля значений. В другом эпидемиологическом исследовании, проведенном у 14 451 коренного жителя Китая, по мере нарастания урикемии было констатировано четкое повышение риска предгипертензии [21]. Формирование повышенного нормального АД, а в дальнейшем и АГ у лиц с гиперурикемией во многом связано с последствиями развивающегося под действием избытка мочевой кислоты хронического уратного тубулоинтерстициального нефрита. Ключевым клиническим признаком его является наблюдающиеся у лиц молодого возраста величины АД, превосходящие возрастную норму; при развитии стойкой АГ у этих пациентов ее нередко ошибочно интерпретируют как эссенциальную, особенно если величины урикемии и урикозурии остаются неисследованными [22].

В настоящее время идентифицированы определенные предикторы трансформации предгипертензии в АГ и их своевременное выявление, а по возможности —



полное устранение, приобретают особое значение с точки зрения предупреждения (или по крайней мере отдаления) стойкого повышения АД.

В уже упоминавшемся популяционном исследовании [9] риск развития АГ у лиц с предгипертензией достоверно повышался при изначальном возрасте 65 лет и старше, тощачевой гликемии  $\geq 110$  мг/дл, индексе НОМА  $\geq 2,5$  и наличии МС. Исследование АТТІСА [23] было специально посвящено оценке частоты возникновения АГ в течение 5 лет у 1188 лиц, исходно имевших предгипертензию. Исследование началось в 2001 г., к завершению в 2006 г. оказалась доступной полная информация о 798 обследованных. В течение 5 лет АГ была выявлена у 18,7% мужчин и 24,6% женщин, в том числе почти у половины лиц в возрасте 55–65 лет и приблизительно у 6 из 10 пациентов в возрасте старше 65 лет. Возраст, мужской пол, высшее образование, увеличение окружности талии и сывороточного уровня С-реактивного белка обуславливали повышение риска АГ. Абдоминальное ожирение было главной детерминантой АГ, вероятность которой несколько снижалась при соблюдении средиземноморской диеты. Двадцатилетнее наблюдение за участниками Framingham Heart Study [24] показало, что при исходно повышенном нормальном АД АГ развивается у 54,2% мужчин и 60,6% женщин (при изначальной нормотензии — у 23,6% мужчин и 36,2% женщин). Таким образом, риск АГ при исходной предгипертензии повышался в 2,25 раза ( $p < 0,0001$ ) и в 1,89 раза ( $p < 0,0001$ ). Исходное САД и увеличение массы тела были главными факторами риска развития АГ при изначальной предгипертензии.

Частота развития АГ в течение 5 лет при исходной предгипертензии была оценена у 1053 жителей Тайваня в возрасте старше 40 лет [25]. Изначальная частота предгипертензии составила 35,8%, у имевших ее лиц в процессе наблюдения было констатировано достоверное повышение САД (в среднем на  $3,7 \pm 16,8$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ). АГ была отмечена у 31,3% из исходно имевших предгипертензию; они оказались старше, и у них отмечались достоверно большие величины пульсового АД, сывороточной концентрации общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Исследование жителей Мексики с низким уровнем дохода продемонстрировало, что повышенное нормальное САД сопровождается повышением риска АГ в 2,43 раза, повышенное нормальное ДАД — в 2,33 раза [26]. Эпидемиологическое исследование Strong Heart Study [27] показало, что вероятность возникновения предгипертензии и ее дальнейшей трансформации в АГ повышается при исходно высоких значениях САД, окружности талии, а также при наличии СД. Для обследованных с предгипертензией оказались типичными более высокие величины индекса массы миокарда и ударного объема ЛЖ. Исследование 12 060 сельских жителей Китая [28] показало, что вероятность развития у них АГ на фоне существующей предгипертензии заметно повышается по мере увеличения возраста, ИМТ,

количества потребляемой поваренной соли, а также по мере снижения физической активности.

Прогностическое значение и, следовательно, тактика ведения предгипертензии могли бы стать более определенными при уточнении риска и частоты поражений органов-мишеней у этой категории пациентов. С патогенетической точки зрения можно предположить, что при повышенном нормальном АД вероятность поражения органов-мишеней выше, чем при оптимальном нормальном АД: как уже было сказано, этой категории лиц присуща большая выраженность эндотелиальной дисфункции, подтвержденная в том числе установленным О.Л. Мачеанеу и соавторами (2010) [29] снижением колониобразующей способности эндотелиальных клеток-предшественников. Очевидно, что у больных с предгипертензией должна чаще отмечаться микроальбуминурия, не только свидетельствующая о начальной, потенциально стабилизируемой стадии гипертонической нефропатии, но и являющаяся локально-почечным маркером глобальных нарушений функции эндотелия. Анализ популяционного регистра NHANES III [30] свидетельствует о том, что повышенное нормальное АД обуславливает увеличение вероятности возникновения микроальбуминурии в 2,13 раза. Повышение среднего АД на 10 мм рт. ст. сопровождалось увеличением вероятности возникновения микроальбуминурии в 1,41 раза, САД на 10 мм рт. ст. — в 1,27 раза, ДАД на 10 мм рт. ст. — в 1,29 раза. По данным обследования 2678 взрослых с предгипертензией [31], не страдавших СД, микроальбуминурия у них отмечается достоверно чаще, чем у истинно нормотензивных (4,9 и 2,8% соответственно,  $p = 0,009$ ). Предгипертензия обуславливала рост частоты стойкой микроальбуминурии в 1,692 раза, и таким образом она может претендовать на роль самостоятельного фактора риска увеличения экскреции альбумина с мочой в общей популяции.

Наряду с микроальбуминурией при предгипертензии могут чаще отмечаться и быть более выраженными признаки гипертонического поражения сердца. По данным G.R. Norton и соавторов (2008) [32], полученным при обследовании 771 пациента с предгипертензией, отмечены достоверно большие, чем у истинно нормотензивных больных, величины индекса массы миокарда ЛЖ, толщины стенки ЛЖ и скорости пульсовой волны. S. Stabouli и соавторы (2009) [33] продемонстрировали, что у пациентов взрослого и детского возраста с предгипертензией величина индекса массы миокарда достоверно выше, чем при оптимальном нормальном АД ( $34,1 \pm 3,4$  и  $29,5 \pm 8,3$  г/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ). Наряду с увеличением индекса массы миокарда ЛЖ при предгипертензии чаще выявляются эхокардиографические признаки его диастолической дисфункции [34]. Взаимосвязь предгипертензии с гипертрофией ЛЖ, его concentрическим ремоделированием и нарушением диастолической функции подтверждена в крупном эпидемиологическом проекте MONICA/KORA [35]. Таким образом, уже при повышенном нормальном АД



возможно развитие и прогрессирование гипертрофии ЛЖ, особенно когда у пациента отмечают и другие факторы риска (ожирение, СД2).

Предгипертензия может быть ассоциированной с признаками сосудистого поражения, отражающими как распространенность атеросклеротического процесса, так и увеличение жесткости стенки аорты и ее магистральных ветвей. Продемонстрировано, что у лиц с повышенным нормальным АД, особенно в сочетании с нарушенной толерантностью к глюкозе, отмечаются достоверно большие по сравнению с нормотониками величины толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий [36]. D. Erdogan и соавторы (2007) [37] показали, что при предгипертензии более выражены как диастолическая дисфункция ЛЖ, так и нарушения эластических свойств стенки аорты, степень которых несущественно отличается от таковых у больных АГ. Установлено, что предгипертензия является самостоятельной детерминантой нарастания скорости пульсовой волны, величина которой, как и индекса аугментации, достоверно выше при ее наличии по сравнению с нормотониками [38].

Предгипертензия может сопровождаться различными осложнениями МС, в том числе и неалкогольной жировой болезнью печени [39, 40]. Обследовав 754 мужчин — представителей общей популяции без сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе, R. Kawamoto и соавторы (2008) [41] показали, что рост сывороточной активности  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы — основного маркера неалкогольной жировой болезни печени — сопровождается повышением риска развития стойкой предгипертензии более чем в 1,5 раза.

Действительно ли предгипертензия повышает риск сердечно-сосудистых осложнений? Популяционный регистр NHANES III [42] четко продемонстрировал, что предгипертензия ассоциирована с достоверным по сравнению с лицами, имеющими АД < 120/80 мм рт. ст., повышением риска сердечно-сосудистой смерти в 1,41 раза ( $p < 0,05$ ). Эпидемиологическое исследование [43], включившее 169 871 жителя Китая в возрасте 40 лет и старше, показало, что предгипертензия статистически достоверно ассоциирована с повышением относительного риска сердечно-сосудистых заболеваний в 1,34 раза, сердечно-сосудистой смерти — в 1,22 раза, ишемической болезни сердца — в 1,32 раза, в том числе коронарной смерти — в 1,47 раза, мозгового инсульта — в 1,72 раза, в том числе смерти от него — в 1,67 раза. M.J. Pletcher и соавторы (2008) [44] показали, что наличие предгипертензии в возрасте до 35 лет, особенно характеризующейся преимущественным повышением САД, сопровождается существенным повышением частоты кальциноза коронарных артерий. Проанализировав данные 12 698 лиц, включенных в японскую страховую базу данных Japanese National Health Insurance (исследование Ohsaki Study), A. Hozawa и соавторы (2009) [45] выявили, что вклад предгипертензии в величину сердечно-сосудистой смерти существен как у лиц среднего, так и пожилого возраста. Следова-

тельно, можно утверждать, что предгипертензия в отличие от оптимального нормального АД способна значительно ухудшать долгосрочный прогноз и уменьшать продолжительность активной жизни.

Не вызывает сомнения, что у пациентов с предгипертензией особое значение приобретают так называемые немедикаментозные методы лечения — меры, направленные на коррекцию образа жизни [46]. В течение 6 мес V.V. Bavikati и соавторы (2008) [47] реализовывали у 2478 пациентов с предгипертензией программу, направленную на изменение образа жизни: рекомендовали дозированные физические нагрузки, уменьшение увеличенной массы тела, отказ от курения, нормализацию пищевого рациона и психоэмоционального статуса. Оказалось, что эти меры привели к достоверному снижению САД и ДАД. Показано также [47, 48], что нормализации АД у пациентов с предгипертензией способствует использование диеты, впервые примененной в хорошо известном исследовании DASH и заключавшейся в увеличении потребления пищевых продуктов, насыщенных калием, в том числе фруктов и овощей, и ограничении поваренной соли. Не вызывает сомнения, что всем больным предгипертензией следует по возможности уменьшать использование пищевых продуктов, содержащих поваренную соль.

Назначение антигипертензивных препаратов больным предгипертензией можно было бы считать показанным только в том случае, если удастся продемонстрировать, что они способны предупреждать развитие АГ и/или снижать риск осложнений. С этой точки зрения определенные перспективы связывают с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Следует подчеркнуть, что в крупных контролируемых клинических исследованиях, включивших пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, например в исследовании HOPE [50], снижения вероятности сердечно-сосудистых и почечных осложнений удавалось добиться с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и у пациентов без АГ, в том числе и при повышенном нормальном АД. Исследование PHARAO [51] включило 1008 пациентов с предгипертензией, рандомизированных к приему рамиприла или попавших в группу, которая его не получала: критерием эффективности лечения была частота трансформации предгипертензии в АГ. Спустя 3 года наблюдения оказалось, что применение рамиприла позволило заметно снизить частоту развития АГ: 30,7% — у получавших иАПФ и 42,9% — не принимавших его ( $p = 0,0001$ ). Частота сухого кашля оказалась закономерно большей в группе, принимавшей рамиприл (4,8 против 0,4% в группе, не принимавшей препарат). Результаты исследования PHARAO свидетельствуют о том, что применение иАПФ у пациентов с предгипертензией позволяет снизить частоту возникновения АГ. Тем не менее, больные с предгипертензией могут плохо переносить прием иАПФ; кроме того, пока убедительно не доказано, влияют ли эти препараты на риск сердечно-сосудистых осложнений.



В исследование TROPHY были включены 809 больных предгипертензией, рандомизированных к приему блокатора ангиотензиновых рецепторов кандесартана или плацебо. В течение первых 2 лет кандесартан снижал риск развития АГ I степени на 66,3% ( $p < 0,001$ ), к 4-му году исследования — на 15,6% ( $p < 0,001$ ) [52]. Прием кандесартана не ухудшал качества жизни больных предгипертензией [53]. Видимо, не только с патогенетических (возможность эффективного устранения избыточной активации РААС, стимуляция натрийуреза), но и с клинических позиций, в том числе вследствие хорошей переносимости, применение блокаторов рецепторов ангиотензина II может рассматриваться как один из наиболее эффективных на сегодня подходов к предупреждению АГ у больных предгипертензией.

Понятно, что предгипертензия широко распространена в общей популяции и она представляет собой особую проблему у больных, обращающихся в амбулаторные медицинские учреждения. Принятие решения о тактике ведения таких больных, прежде всего о назначении антигипертензивных препаратов, в подобной ситуации бывает очень трудным, тем более что по формальным признакам АД у них еще остается

нормальным. В связи с этим у пациентов с повышенным нормальным АД актуальными являются выявление других факторов риска (МС, СД2, курение) и оценка наличия признаков поражения органов-мишеней (гипертрофия ЛЖ, микроальбуминурия, гиперкреатининемия, снижение клиренса эндогенного креатинина/расчетной скорости клубочковой фильтрации, атеросклеротическое поражение сонных артерий). Всем пациентам с предгипертензией следует минимизировать потребление поваренной соли, отказаться от курения, уменьшить увеличенную массу тела; при наличии показаний необходимо использовать немедикаментозные (низкопуриновая диета) и медикаментозные стратегии контроля урикемии. Если при предгипертензии констатированы высокий риск осложнений и/или признаки поражения органов-мишеней, следует обсуждать назначение антигипертензивных препаратов, в первую очередь, очевидно, иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II.

*Список литературы находится в редакции.*

*Статья печатается в сокращении.*

*Впервые опубликована в журнале «Фарматека», 2010 г., № 11, с. 24–30.*

• НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ •

## Преждевременное прекращение антиромбоцитарной терапии после коронарного стентирования: частота, предикторы и долгосрочный прогноз

Группа ученых из Италии и США завершили клиническое исследование по изучению последствий, к которым приводит в долгосрочной перспективе преждевременное прекращение приема антиромбоцитарных препаратов пациентами, перенесшими стентирование коронарных артерий. В него были включены 1358 пациентов, которым было успешно проведено стентирование коронарных артерий с использованием стентов с лекарственным покрытием. На момент выписки из стационара все они получали двойную антиромбоцитарную терапию: аспирин было рекомендовано принимать пожизненно, клопидогрел — в течение 12 мес после вмешательства. Продолжительность периода последующего наблюдения больных составила 36 мес; в течение этого времени исследователи регистрировали частоту основных кардиоваскулярных событий (смерть в результате сердечно-сосудистых причин, острый инфаркт миокарда, госпитализация вследствие ухудшения течения заболевания, нефатальный инсульт), а также выявляли предикторы прекращения приема аспирина и клопидогрела. Также в ходе исследования определяли частоту развития тромбоза стента (учитывали достоверный, вероятный или возможный диагноз этого осложнения) и частоту кровотечений.

Как показал анализ полученных результатов, 8,8% участников исследования прекратили прием одного или обоих антиромбоцитарных препаратов в течение первых 12 мес наблюдения («раннее прекращение лечения»), 4,8% пациентов прекратили принимать аспирин спустя 1 год после стентирования («позднее прекращение лечения»). Предикторами раннего прекращения приема антиромбоцитарных препаратов являлись развитие кровотечений в период пребывания в стационаре, продолжение терапии пер-

оральными антикоагулянтами на момент выписки, а также отсутствие статинотерапии. Единственным достоверным предиктором «позднего прекращения лечения» оказалось наличие инсульта в анамнезе. Было показано, что у пациентов, прекративших прием антиромбоцитарных препаратов в течение первых 12 мес после стентирования, по сравнению с продолжающими их прием больными, достоверно повышается частота основных кардиоваскулярных событий (28,6 vs 13,7%,  $p < 0,001$ ) и случаев тромбоза стента (7,6 vs 3,4%,  $p = 0,038$ ). Кроме того, при раннем прекращении антиромбоцитарной терапии отмечается достоверное повышение уровня смертности как от всех причин (13,4 vs 4,7%,  $p < 0,001$ ), так и в результате собственно сердечно-сосудистой патологии (5 vs 1,2%,  $p = 0,007$ ). Интересно, что в группе пациентов, прекративших антиромбоцитарную терапию спустя год и более, повышение частоты основных кардиоваскулярных событий и частоты случаев тромбоза стентов не достигло статистической достоверности (20 vs 13,3%,  $p = 0,128$  и 6,2 vs 3,2%,  $p = 0,275$  соответственно).

На основании полученных данных авторы исследования заключили, что преждевременное прекращение антиромбоцитарной терапии является достаточно распространенным явлением среди пациентов, перенесших коронарное стентирование (особенно в течение 1-го года после вмешательства), и оно четко ассоциировано с повышением частоты основных кардиоваскулярных событий, включая развитие тромбоза стента и смерть.

*Rossini R. et al., American Journal of Cardiology, January 2011, vol. 107, issue 2, pp. 186–194.*

*Перевод подготовила Е. Терещенко.*



Національна академія медичних наук України  
Міністерство охорони здоров'я України  
Асоціація кардіологів України  
Національний науковий центр «Інститут кардіології  
імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України

## XII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

21–23 вересня 2011 р., м. Київ

### Основні науково-практичні напрямки Конгресу

- Гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації
- Атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- Артеріальна гіпертензія
- Інтервенційна кардіологія
- Кардіохірургія
- Некоронарогенні захворювання міокарда
- Аритмії та раптова серцева смерть
- Гостра та хронічна серцева недостатність
- Метаболічний синдром
- Дитяча кардіологія
- Профілактична кардіологія
- Експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження
- Фармакотерапія
- Медико-соціальні аспекти кардіології

Повна наукова програма буде розміщена за 2 місяці до початку Конгресу на сайті [www.strazhesko.org.ua](http://www.strazhesko.org.ua)

### Умови участі для делегатів та гостей

Організаційний внесок (вноситься під час реєстрації) включає участь у наукових заходах Конгресу, отримання програмних матеріалів, відвідання виставки. Сума внеску буде повідомлена додатково.

Усі зареєстровані учасники Конгресу, які сплатили організаційний внесок отримають матеріали Конгресу (наукову програму, збірник тез робіт, сертифікат учасника Конгресу).

### Місце проведення Конгресу

Палац мистецтв «Український дім», вул. Хрещатик, 2

Будинок Профсоюзів, Майдан Незалежності, 2

Проїзд – станції метро «Хрещатик», «Майдан Незалежності»

Урочисте відкриття Конгресу відбудеться у Національній Опері України 21 вересня 2011 року о 16 год.

### Правила оформлення тез

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

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

3. Текст тез повинен містити: мету дослідження; методи дослідження; отримані результати; висновки (усі аббревіатури повинні мати розшифрування).

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

Наприклад: **ЗавгороднійВІДніпропетровськ1** для першої роботи і **ЗавгороднійВІДніпропетровськ2** для другої роботи. Ім'я файлу задається українськими літерами без пропусків та розділових знаків.

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

Прізвище одного і того ж автора не повинно повторюватися більше 3 разів.

Усі медичні препарати, подані в тексті, повинні мати не комерційну, а фармакопейну назву.

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

*Останній термін приймання тез — 15 травня 2011 р.*

Адреса Оргкомітету: 03151, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5,  
ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»,  
Оргкомітет XII Національного Конгресу кардіологів України  
Тел. для довідок: 249-70-03; факс: 249-70-03, 275-42-09;  
e-mail: [stragh@bigmir.net](mailto:stragh@bigmir.net)



# Миксома трехстворчатого клапана у пациентки с сердечной недостаточностью

## Введение

Миксомы — доброкачественные, наиболее часто встречающиеся первичные опухоли сердца (в структуре доброкачественных опухолей сердца их доля составляет около 50%). Наиболее часто миксомы диагностируют у лиц в возрасте 30–60 лет, хотя в литературе есть сообщения как о врожденных миксомах, так и об опухолях, развившихся в детском или старческом возрасте. Наиболее часто миксомы локализируются в левом предсердии (75% случаев); частота выявления миксомы в правом предсердии составляет 18%, в правом желудочке — 4%, в левом желудочке — 3% [1, 2]. В качестве крайне редких, казуистических случаев в медицинской литературе описано происхождение миксомы из трехстворчатого клапана [3, 4] или из заслонки нижней полой вены (евстахиевого клапана) [5].

## Описание клинического случая

Пациентка в возрасте 44 лет поступила в стационар с умеренно выраженной одышкой неясной этиологии. Ранее ей уже было проведено клинико-инструментальное обследование, позволившее исключить наличие какой-либо патологии со стороны органов дыхания. При проведении пациентке трансторакальной эхокардиографии было обнаружено подвижное образование средней эхогенности (предположительно — миксома) размером 0,9 × 1,6 см, расположенное на септальной поверхности створки трикуспидального клапана и перемещающееся через правое атриовентрикулярное отверстие (рис. 1 и 2); также была выявлена умеренная трикуспидальная регургитация и признаки умеренного клапанного стеноза (средний градиент 8 мм рт ст., систолическое давление в легочной артерии 45 мм рт ст.). Дополнительно пациентке было выполнено рентгенологическое исследование и компьютерная томография грудной клетки, не выявившие какой-либо патологии.

С целью купирования клинической симптоматики сердечной недостаточности и предупреждения раз-

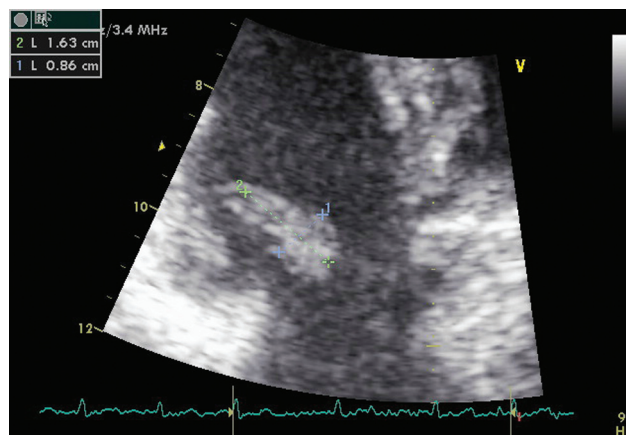


Рис. 1. Эхокардиографическое изображение опухолевого образования на трикуспидальном клапане

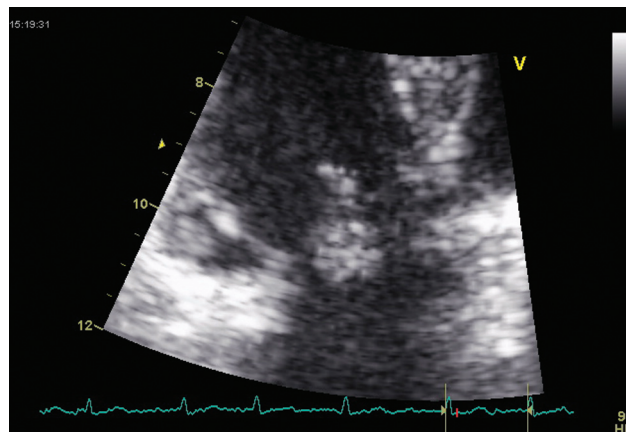


Рис. 2. Эхокардиографическое изображение опухолевого образования, перемещающегося через правое атриовентрикулярное отверстие

вития легочных эмболий больной было проведено хирургическое удаление опухоли трикуспидального клапана. Гистологическое исследование удаленного во время оперативного вмешательства опухолевого образования подтвердило клинический диагноз миксомы и ее доброкачественность. Послеоперационный период протекал без каких-либо осложнений,

\*Section of Cardiovascular Disease. Department of Applied Experimental Medicine, University Study of Brescia, Brescia, Italy.



клиническая симптоматика сердечной недостаточности (в том числе одышка) была полностью устранена. При проведении доплерэхокардиографии в период последующего наблюдения была продемонстрирована полная нормализация структурных и функциональных характеристик сердца.

### Обсуждение

Миксомы редко локализируются в правых отделах сердца (правом предсердии или на створках трикуспидального клапана). Клиническая картина, характерная для данной локализации миксом, как правило, включает симптомы, связанные со снижением сердечного выброса или с развитием легочной артериальной гипертензии: гепатомегалию, периферические отеки, асцит, цианоз кожных покровов и слизистых оболочек. Вместе с тем, клиническая картина может варьировать в зависимости от конкретного расположения опухоли. В литературе описаны случаи, когда на первое место в клинической картине миксомы правых отделов сердца у пациентов выступали синкопальные состояния и одышка [1, 2] или эмболические осложнения, как правило, легочные [6, 7]. У пациентов с рыхлыми, полипоидными миксомами могут развиваться множественные легочные эмболии [8], которые зачастую ошибочно расценивают как септические. В результате множественных легочных эмболий у таких больных также может развиваться выраженная легочная гипертензия, а иногда и сформироваться аневризмы легочных артерий [9]. Наконец, при шунтировании крови из правого предсердия в левое могут развиваться парадоксальные эмболии легочных и мозговых сосудов, а также эмболии бифуркации аорты [10].

Методом радикального лечения пациентов с миксомами сердца является хирургическая резекция опухоли. В настоящее время кардиохирурги используют различные техники оперативных вмешательств, при этом выбор той или иной методики зависит от локализации опухоли и проводится с учетом необходимости максимально снизить риск развития эмболических осложнений. При резекции миксомы, локализуемой на створках трикуспидального клапана, может также потребоваться выполнение вальвулопластики или протезирования клапана. Операционная летальность при кардиохирургических вмешательствах по поводу миксомы сердца составляет около 1%, частота рецидивов — 1–5%. Рецидив миксомы обычно связан с диссеминацией опухолевых клеток или с неполной резекцией опухоли и, как правило, проявляется в течение 48 нед после оперативного лечения [11–13].

Описанный клинический случай еще раз подчеркивает неспецифичность клинической симптоматики кардиальных миксом, особенно при их локализации в правых отделах сердца, а также акцентирует внимание врачей на высокой диагностической значимости и достоверности двухмерной эхокардиографии в выявлении опухолевых поражений правых отделов сердца. Этот метод позволяет непосредственно визуализировать створки трикуспидального клапана и оценить необходимые гемодинамические параметры.

*Статья впервые опубликована в журнале Cases Journal, 2010, 3: 21.*

*Список литературы находится в редакции.*

*Перевод подготовила Е. Терещенко.*

• НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ •

### Профилактика фибрилляции предсердий после АКШ: выбор $\beta$ -адреноблокатора для пациента с сердечной недостаточностью

Фибрилляция предсердий (ФП) достаточно часто развивается в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ), и существенно повышает риск смерти и осложнений, особенно в подгруппе больных с сердечной недостаточностью. Это нарушение сердечного ритма также часто возникает спустя незначительное время после выписки таких пациентов из кардиохирургического стационара. В настоящее время, согласно рекомендациям современных клинических руководств, препаратами первого выбора для профилактики ФП у пациентов после АКШ являются  $\beta$ -адреноблокаторы. Для того, чтобы выяснить, какой именно  $\beta$ -адреноблокатор — высокоселективный блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторов бисопролол или менее селективный карведилол — более эффективен в профилактике ФП после АКШ у пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), ученые из Италии провели проспективное сравнительное клиническое исследование. В него было включено 320 пациентов (231 пациент мужского пола, 89 — женского, средний возраст —  $66 \pm 10$  лет) с ФВ ЛЖ < 40%, которым было выполнено АКШ. В соответствии с разработанной комплексной программой госпитальной сердечно-сосудистой реабилитации, все больные были рандомизированы в 2 группы: одним через 4–5 сут после оперативного вмешательства назначали бисопролол ( $n = 160$ ), другим — карведилол ( $n = 160$ ).

Начальная доза бисопролола составляла 1,25 мг 1 раз в сутки, карведилола — 3,125 мг 2 раза в сутки. Всем пациентам в течение первых 5 сут после включения в исследование проводили непрерывный телеметрический ЭКГ-мониторинг; затем 2 раза в сутки (вплоть до выписки из больницы) выполняли рутинную регистрацию ЭКГ. В течение периода последующего наблюдения ФП развилась у 23 (14,6%) пациентов, принимавших бисопролол, и у 37 (23%) больных, получавших карведилол (ОР 0,6, ДИ = 0,4–0,9,  $p = 0,032$ ). Из всех зарегистрированных на ЭКГ эпизодов ФП 26% не сопровождалась клинической симптоматикой. На момент амбулаторного визита через 4 нед в группе пациентов, получавших бисопролол, отмечалось достоверно более выраженное снижение ЧСС — как при сохранении синусного ритма, так и при возникновении ФП ( $15,6 \pm 3$  vs —  $9,4 \pm 3$  уд./мин,  $p = 0,021$ ). Значения систолического и диастолического АД в группах пациентов, получавших бисопролол и карведилол, достоверно не различались. Таким образом, как показали результаты данного исследования, у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ бисопролол более эффективно предотвращает возникновение ФП в раннем реабилитационном периоде после АКШ, чем карведилол.

*Marazzi G. et al., American Journal of Cardiology, January 2011, vol. 107, issue 2, pp. 215–219.*

*Перевод подготовила Е. Терещенко.*

## Физические упражнения способствуют устранению депрессии и улучшают выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью

Депрессия является весьма распространенным патологическим состоянием у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), которое ассоциировано с повышением риска смертности. В ходе ранее проведенных исследований с участием пациентов с ишемической болезнью сердца, не страдающих СН, было продемонстрировано, что регулярное выполнение физических упражнений обеспечивает эффективное снижение выраженности симптомов депрессии, что в свою очередь приводит к улучшению показателей выживаемости данной категории больных. Как свидетельствуют результаты недавно завершеного клинического исследования, такой подход к немедикаментозной реабилитации и улучшению прогноза может быть эффективен и у пациентов с СН ишемической этиологии. В ходе данного исследования эффективность специально разработанной программы физических упражнений, которая реализовывалась в период с января 2000 г. по декабрь 2008 г., была оценена у 189 больных с СН ишемической этиологии (среднее значение фракции выброса левого желудочка —  $35 \pm 10\%$ ): из них 151 пациент завершил программу, 38 больных — выбыли из нее. Выраженность симптомов депрессии оценивали с помощью стандартных опросников исходно и после завершения программы физической реабилитации. Средняя продолжительность периода последующего наблюдения пациентов составила  $4,6 \pm 2,6$  года. Было

показано, что регулярное выполнение пациентами с СН физических упражнений по специальной программе приводит к достоверному снижению частоты выявления у них симптомов депрессии — она снизилась с 22 до 13% ( $p < 0,0001$ ). При этом у пациентов, у которых депрессивные нарушения сохранялись даже после курса физических упражнений, риск смертности был в 4 раза выше, чем у тех, у кого они были устранены после тренировок (43 vs 11%,  $p = 0,005$ ). В группе пациентов с СН и депрессией, которые завершили программу физической реабилитации, показатель смертности снизился на 59% по сравнению с больными с той же патологией, которые не выполняли физических упражнений. Наиболее очевидные преимущества в плане улучшения выживаемости были отмечены у пациентов с СН и депрессией, у которых удалось достичь повышения толерантности к физическим нагрузкам. Таким образом, заключают авторы исследования, физические упражнения позволяют снизить распространенность и выраженность симптомов депрессии у пациентов с СН ишемической этиологии, что в свою очередь благоприятно влияет на показатели долгосрочной выживаемости.

*Milani R.V. et al., American Journal of Cardiology, January 2011, vol. 107, issue 1, pp. 64–68.*

## Уровень кардиотрофина-1 в плазме крови ассоциирован с выраженностью гипертрофии миокарда у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Кардиотрофин-1 представляет собой цитокин, стимулирующий гипертрофию кардиомиоцитов; известно, что он ассоциирован с развитием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с артериальной гипертензией. Как показали результаты недавно завершеного клинического исследования, проведенного учеными из Испании, уровень кардиотрофина-1 в плазме крови также может рассматриваться в качестве маркера выраженности ГЛЖ у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). Участие в данном исследовании приняли 124 пациента с ГКМП, которым было проведено тщательное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, включавшее выполнение эхокардиографического исследования с измерением максимальной толщины стенки ЛЖ и определение концентрации кардиотрофина-1 в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. По сравнению с контрольной группой у пациентов с ГКМП было выявлено достоверное

повышение концентрации кардиотрофина-1 в плазме крови ( $p < 0,001$ ). При анализе результатов исследования также было установлено наличие достоверной корреляции между уровнем кардиотрофина-1 в плазме крови и максимальной толщиной стенки ЛЖ ( $r = 0,284$ ,  $p = 0,001$ ). При этом уровни кардиотрофина-1 в плазме крови были достоверно выше у пациентов с выраженной ГЛЖ (максимальная толщина стенки ЛЖ  $\geq 30$  мм) по сравнению с больными с легкой и умеренной ГЛЖ (максимальная толщина стенки ЛЖ  $< 30$  мм). Авторы исследования отмечают, что возможности использования при диагностике ГКМП оценки уровня кардиотрофина-1 в плазме крови в качестве биомаркера целесообразно изучить в ходе последующих исследований.

*Montserrat L. et al., European Heart Journal, January 2011, vol. 32, issue 2, pp. 177–183.*

## Небиволол снижает риск ишемических событий у пациентов пожилого возраста с сердечной недостаточностью: данные субанализа исследования SENIORS

В этом году в журнале *Heart* были опубликованы данные очередного субанализа результатов известного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Hospitalisation in Seniors with Heart Failure), участие в котором принимали 2128 пациентов пожилого и старческого возраста с сердечной недостаточностью (СН). Этот субанализ был проведен с целью оценки эффективности бета-адреноблокатора небиволола в снижении риска кардиальных ишемических событий у больных пожилого возраста (старше 70 лет) с СН ишемической этиологии (68,2% участников исследования; 717 пациентов, принимавших плацебо, и 735 пациентов, принимавших небиволол). В качестве основной комбинированной конечной точки рассматривалась частота кардиальных ишемических событий (смерть/госпитализация вследствие острого инфаркта миокарда, нестабильная стенокардия или внезапная коронарная смерть), оцененная через 2 года перио-

да последующего наблюдения. Как показали результаты субанализа, в период последующего наблюдения терапия небивололом обеспечивала достоверное снижение риска кардиальных ишемических событий: в группе плацебо комбинированная конечная точка была достигнута у 15,9% пациентов, в то время как в группе небиволола — у 10,7% (ОР 0,68, 95% ДИ 0,51–0,90;  $p = 0,008$ ). При этом данный эффект терапии небивололом не зависел от возраста и пола пациентов, а также от фракции выброса левого желудочка. В подгруппе пациентов с СН неишемической этиологии не было выявлено достоверных различий в частоте достижения комбинированной конечной точки. Таким образом, заключают авторы субанализа, терапия небивололом обеспечивает эффективное снижение частоты кардиальных ишемических событий у пациентов пожилого возраста с СН ишемической этиологии.

*Ambrosio G. et al., Heart 2011; 97: pp. 209–214.*

## Терапия антидепрессантами и риск сердечно-сосудистой патологии: результаты шотландского популяционного исследования

Вопрос о возможной взаимосвязи между терапией антидепрессантами и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время остается достаточно противоречивым, особенно в отношении популяции практически здоровых лиц. Поскольку сегодня антидепрессанты (в частности селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)) назначают не только при собственно депрессии, но и при целом ряде других патологических состояний, данная проблема приобретает все большую значимость в общей популяции. Ученые из Великобритании выполнили проспективное когортное исследование по оценке взаимосвязи между терапией антидепрессантами и риском последующего развития сердечно-сосудистых заболеваний в репрезентативной когорте лиц, у которых изначально отсутствовала кардиальная патология. В него было включено 14 784 взрослых жителей Шотландии в возрасте  $52,4 \pm 11,9$  года (43,9% — мужчины), принимавших участие в исследовательской программе Scottish Health Surveys. Из них 4,9% сообщили о том, что принимают антидепрессанты. Частота кардиоваскулярных событий (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, интервенционные и хирургиче-

ские вмешательства на коронарных артериях, инсульт и сердечная недостаточность) оценивалась в течение 8 лет последующего наблюдения и сопоставлялась с данными национальных регистров. В целом за анализируемый период было зарегистрировано 1434 кардиоваскулярных события. Как показал мультивариантный анализ, проведенный с поправкой на возможное влияние других факторов, с повышением риска кардиоваскулярных событий была ассоциирована терапия трициклическими антидепрессантами (ОР 1,35, 95% ДИ 1,03–1,77). Достоверной ассоциации между применением трициклических антидепрессантов и риском осложнений ишемической болезни сердца (969 случаев из зарегистрированных кардиоваскулярных событий) выявлено не было. Терапия СИОЗС также не сопровождалась повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Ни один из классов антидепрессантов не был ассоциирован с риском смертности от всех причин.

*Hamer M. et al., European Heart Journal, February 2011, vol. 32, issue 4, pp. 437–442.*

**Перевод подготовила Е. Терещенко.**

## Анкета читателя\*

Мы ждем ваших отзывов! Заполните, пожалуйста, анкету и отправьте ее в редакцию по адресу:  
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»,  
ул. Светлицкого, 35А, г. Киев, 04123

ФИО \_\_\_\_\_

Специальность и место работы \_\_\_\_\_

Индекс \_\_\_\_\_

Город/село \_\_\_\_\_

Район \_\_\_\_\_ Область \_\_\_\_\_

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

Ваш телефон (дом., раб., моб.) \_\_\_\_\_

Ваш e-mail \_\_\_\_\_

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

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

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

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

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

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

7. Какой формат подачи материалов для Вас наиболее интересен:

Стандарты и рекомендации ведущих научных обществ

Результаты новейших клинических исследований

Статьи отечественных специалистов

Клинические случаи

Обзоры

Другое (укажите) \_\_\_\_\_

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

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

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

Подпись \_\_\_\_\_

