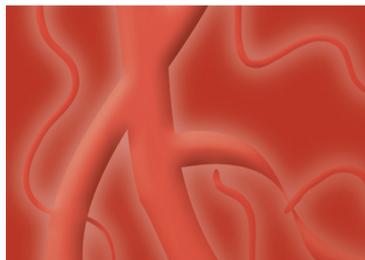


Практична ангіологія[©]



ЗМІСТ

ОГЛЯД

- Современная стратегия лечения гиперлипидемий
В.А. Визир, А.Е. Березин 5
- Внезапная сердечная смерть: проблема стратификации риска
и выбора лекарственного препарата
Е.В. Филиппов, С.С. Якушин 20
- Патогенетические механизмы и принципы лечения хронической
тромбоэмболической легочной гипертензии
Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Н.А. Демидова и др. 42
- К вопросу о когнитивной реабилитации пациентов, перенесших
острый церебральный инсульт
Т.Т. Киспаева. 48

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Влияние кверцетина на реперфузионное повреждение миокарда
у больных с острым коронарным синдромом с подъемом
сегмента ST
А.Л. Аляви, М.Л. Кенжаев, С.Ш. Хаитов и др. 16
- Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів, які перенесли
інфаркт міокарда, залежно від систолічної функції лівого шлуночка
при 2-річному лікуванні
В.І. Денисюк, С.В. Валуєва, А.І. Кланца, О.В. Денисюк 33

ПОРТРЕТ ПРЕПАРАТУ

- Гепариноиды: нераскрытый терапевтический потенциал. 27
- Экстракт семян конского каштана в лечении хронической
венозной недостаточности. 38

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- Сочетание атеросклероза и коронарной фистулы
как редкая причина стенокардии 56

Медицинские журналы для лікаря-практика

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



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



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



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

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



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

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



Адреса:
вул. Світлицького, 35А,
м. Київ, 04123
Тел.: (044) 391-31-40

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

Менеджер з реклами

Надія Павлова

Pavlova@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 30.05.2011 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

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)

Современная стратегия лечения гиперлипидемий

Современная стратегия лечения гиперлипидемий исходит из представлений о необходимости внедрения наиболее раннего, мощного и иногда агрессивного подхода к проведению гиполипидемических мероприятий с целью минимизации риска развития кардиоваскулярных и метаболических событий путем достижения наиболее низкого уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и восстановления соотношений иных компонентов липидного профиля (апо-А и апо-В-липопротеиды, триглицериды (ТГ), не-липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) и т. п.). Поскольку гиперлипидемии представляют собой гетерогенную группу нарушений липидного обмена, то индивидуализация гиполипидемических мероприятий является залогом их успешности [1, 14]. Существуют три основных направления в лечении гиперлипидемий: модификация образа жизни, включающая повышение физической активности, отказ от вредных привычек (уменьшение употребления алкоголя, прекращение курения) и гиполипидемическая диета занимают главное место; медикаментозное лечение (в том числе и сопутствующих кардиоваскулярных заболеваний, сахарного диабета (СД) и ожирения) и инвазивные методы (гравитационная хирургия крови, аферез, шунтирующие операционные процедуры) [4, 10, 13, 20]. Кроме того, на стадии разработки находятся генетические методы лечения гиперлипидемии, основанные на введении генов при помощи векторов, что обеспечивает ресинтез рецепторов к ЛПНП, и, как предполагают, позволит преодолеть рефрактерность к терапии и снизить потребность в использовании инвазивных методов лечения [1].

Гиполипидемическая диета

Лечение гиперлипидемий должно обязательно включать диету, направленную на уменьшение массы тела, основными принципами которой являются: повышение потребления овощей и фруктов, а также снижение общей калорийности пищи [10, 19]. Последнее обеспечивается за счет сбалансированного приема пищевых продуктов, содержащих 55%

углеводов, 10–15% белков и до 30% жиров, включая по 10% насыщенных, моно- и полиненасыщенных жирных кислот, ХС < 300 мг/день и 35 мг/день клетчатки, получаемой в основном в виде бобовых. Считают, что если проводимые мероприятия оказываются неэффективными или малоэффективными (уменьшение массы тела < 4–5 кг в течение 8 нед), то потребление жира необходимо снизить до 20–25%, а ХС до ≤ 150 мг/сут [2, 10].

Мероприятия, направленные на уменьшение массы тела, у пациентов со слабо и умеренно выраженной гипертриглицеридемией способствуют снижению уровня ТГ в среднем на 22% и повышению уровня ХС ЛПВП на 9%. Необходимо отметить, что содержание мелких и плотных гранул ЛПНП при этом снижается почти на 40%. Многие исследователи отмечают, что аэробные физические нагрузки (не менее 4 ч в неделю) оказываются чрезвычайно эффективными в отношении снижения избыточного содержания ТГ, в том числе и постпрандиального уровня ТГ. При этом аэробные тренировки способствуют повышению содержания ХС ЛПВП, снижению уровня апо-В-липопротеида и ТГ [31].

В таблице 1 приведены рекомендации Европейского общества кардиологов, касающиеся продуктов, рекомендованных для ежедневного употребления при лечении гиперлипидемий.

Без сомнения, диетические ограничения должны присутствовать во всех врачебных рекомендациях, касающихся модификации образа жизни, но они не должны быть заменой других способов лечения [10].

Ограничение потребления жирных продуктов, а также углеводная диета способствуют значительному снижению содержания ТГ, ХС ЛПНП и повышению уровня ХС ЛПВП. В то же время употребление в пищу простых углеводов может негативно отразиться на постпрандиальном уровне ТГ. В этой связи замещение насыщенных жиров и углеводов полиненасыщенными производными жирных кислот является более оптимальным шагом. Так, применение омега-3 производных жирных кислот в качестве пищевых добавок может способствовать редукции уровня ТГ



Таблица 1. Диетические рекомендации Европейского общества кардиологов

Категории продуктов	Рекомендуемые продукты	Продукты, употребление которых необходимо ограничить	Продукты, употреблять которые нежелательно
Злаки	Хлеб грубого помола, овсяная каша, хлопья различных злаков, макаронные изделия из цельных зерен и коричневый рис	Макаронные изделия из белой муки, белый рис	Круассан, булочки бриошь
Молочные продукты	Обезжиренные: молоко, йогурт, творог	Частично обезжиренные молоко, творог, обезжиренные или нежирные сорта сыра, нежирный йогурт	Цельное молоко, сгущенное молоко, сливки, искусственное молоко, жирные сыры, жирный йогурт
Супы	Овощные, консоме	Все остальные	Супы с большим содержанием жира, крем-супы
Рыба	Вареная, копченая, жареная рыба без кожи	Жареная рыба на рекомендованном масле (см. ниже)	Икра, жареная рыба на неизвестном масле или жире
Морепродукты	Устрицы, гребешки	Мидии, омары, креветки, кальмары	—
Мясо и другие продукты	Индейка, курица, телятина, дичь, свинина, кролик, молодая баранина. Один-два раза в неделю — постная говядина, ветчина, свинина. Белок яйца	Гуси, утки, любое мясо с видимым включением жира, сосиски, саями, паштеты. Два яйца в неделю	—
Жиры	Масло: подсолнечное, кукурузное, оливковое, рапсовое, виноградных косточек. «Мягкие» сорта маргарина, содержащие увеличенное количество моно- и полиненасыщенных жирных кислот	—	Сливочное масло, шпик, сало, топленый жир, твердые маргарины
Фрукты и овощи	Овощи, а также бобовые: свежие и высушенные бобы, фасоль, чечевица, сладкая кукуруза, вареный картофель	Жареный картофель, картофель-фри, приготовленные с применением рекомендованных жиров	Жареный картофель, картофель-фри, овощи или рис, приготовленные на нерекондуемом или неизвестном масле/жире, чипсы, соленья
Десерты	Фруктовое мороженое, желе, пудинги на «снятом» молоке, фруктовые салаты, «гоголь-моголь»	—	Сливочное мороженое, пудинги, пирожки, приготовленные со сливочным маслом или сливками
Выпечка	—	Песочные и бисквитные пирожные, приготовленные на ненасыщенных маргаринах и жирах	Коммерческие песочные пирожные, бисквиты, пироги, пудинги и т. п.
Кондитерские изделия	Лукум, нуга, карамельные конфеты	Марципан, халва	Шоколад, ирис, сливочная помадка
Орехи	Грецкие орехи, каштан, миндаль	Кешью, арахис, фисташки	Кокосовый орех, соленые орехи
Напитки	Чай, фильтрованный или растворимый кофе, низкокалорийные безалкогольные напитки	Алкогольные напитки, нежирные напитки из какао	Шоколадные напитки, солодовые напитки, сваренный кофе, безалкогольные напитки
Приправы	Перец, горчица, пряные травы, специи	Салатные соусы с низким содержанием жира	Добавление соли, салатных соусов, майонеза и др.

в плазме крови и снижению частоты сердечно-сосудистых событий [30]. Вместе с тем в соответствии с результатами ряда метаанализов, посвященных этому вопросу, не было выявлено положительного влияния этого метода лечения на уровень сердечно-сосудистой смертности, несмотря на верификацию значительного снижения исходно повышенного содержания ТГ в плазме крови [4, 5].

Отказ от курения и употребления алкоголя

Отказ от курения приводит к положительным изменениям липидного профиля вообще и к снижению уровня ТГ в частности. Более того, хорошо известно благоприятное влияние отказа от курения на сердечно-сосудистую и общую смертность.

Употребление алкоголя связывают со снижением риска развития атеротромботических событий, но

при этом риск других сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии (АГ) и геморрагического инсульта, в значительной мере повышается [7]. Умеренное употребление алкоголя (не более 2 унций для мужчин и 1 унции для женщин в сутки) рассматривается как относительно безопасное у лиц с низкой предрасположенностью к развитию алкоголизма [12]. Однако пациентам с тяжелой гипертриглицеридемией следует воздерживаться от употребления алкоголя вообще в связи с высоким риском панкреонекроза, а у лиц с «легкой» триглицеридемией (< 5,6 ммоль/л) прием алкоголя в низких дозах не предотвращает постпрандиального повышения уровня ТГ [6, 25, 26].

Повышение физической активности

Многие эксперты полагают, что стандартный подход (40 мин физической нагрузки в сутки в темпе

выше среднего) не является оптимальным и может быть рекомендован лишь ограниченному количеству пациентов. В большинстве случаев выбор режима физических нагрузок и их вариантов (шейпинг, ходьба, бег, гимнастика) рекомендуется в соответствии с субъективным мнением врача [10].

Медикаментозная гиполипидемическая терапия

Показания к применению медикаментозных и инвазивных методов лечения гиперлипидемий часто зависят от уровня исходного кардиоваскулярного риска, возраста и пола пациентов, фенотипа самой гиперлипидемии и многих других факторов [9, 11, 21–23]. Следует убедить пациента в необходимости придерживаться рекомендаций по модификации образа жизни и правил применения гиполипидемических лекарственных средств [18]. Желательно обстоятельно обсудить необходимость мониторинга эффективности и безопасности проводимой терапии [21]. Не следует пренебрегать элементами обучения пациента, включая обсуждение сведений о некоторых деталях фармакокинетики и фармакодинамики назначаемых гиполипидемических лекарственных средств. Установлено, что приверженность пациента к лечению в значительной мере определяется степенью понимания собственного состояния здоровья и возможностью достижения эффективных результатов лечения.

Основные гиполипидемические лекарственные средства

Современная классификация гиполипидемических лекарственных средств основана на их механизме действия [7]. По этому принципу все гиполипидемические препараты могут быть разделены на ряд основных групп, характеристика которых представлена в таблице 2.

- Препараты, препятствующие всасыванию липидов в кишечнике (секвестранты желчных кислот (анионообменные смолы — холестирамин, колести-пол); неспецифические энтеросорбенты, ингибиторы абсорбции ХС (эзетимиб)).
- Препараты, усиливающие катаболизм ТГ (фибраты (безафибрат, гемфиброзил, ципрофибрат, фенофибрат).
- Препараты, подавляющие синтез ХС (статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктазы) (симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин, питавастаин)).
- Препараты, снижающие выработку ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) — производные никотиновой кислоты (никофураноза, аципимокс, эндурацин) и препараты на основе омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ω-3-ПНЖК) (ловаза, омакор).
- Стимуляторы эндогенного эндоцитоза (пробукол) и прямые ингибиторы протеида, транспортирующего

Таблица 2. Гиполипидемические лекарственные средства

Класс лекарственных средств	Основные препараты и их доза	Влияние на липидный спектр		Противопоказания	Побочные эффекты	Частота развития побочных эффектов
		ЛПНП	ЛПВП			
Статины	Аторвастатин (10–80 мг) Ловастатин (20–80 мг) Питавастаин (2–4 мг) Правастатин (20–40 мг) Розувастатин (10–40 мг) Симвастатин (5–80 мг) Флувастатин (20–80 мг)	ЛПНП ЛПВП ТГ	↓ 18–55% ↑ 5–15% ↓ 7–30%	<i>Абсолютные</i> Гепатоцеллюлярная недостаточность <i>Относительные</i> Одновременный прием некоторых препаратов	Миопатия Повышение печеночных ферментов	~ 1%
Секвестранты желчных кислот	Холестирамин (4–16 г) Холестипол (5–20 г)	ЛПНП ЛПВП ТГ	↓ 15–30% ↑ 3–5% не изменяют или ↑	<i>Абсолютные</i> Дисбеталипопротеидемия ТГ > 400 мг/дл <i>Относительные</i> ТГ > 200 мг/дл	Расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) Запор Ухудшение всасывания других лекарственных препаратов	20%
Никотиновая кислота	1–3 г	ЛПНП ЛПВП ТГ	↓ 5–25% ↑ 15–35% ↓ 25–50%	<i>Абсолютные</i> Хронические заболевания печени Тяжелая подагра <i>Относительные</i> СД Гиперурикемия Язвенная болезнь	Жар, приливы Гипергликемия Гиперурикемия Подагра Расстройства ЖКТ Гепатотоксичность	50–80%
Фибраты	Гемфиброзил (1200 мг) Фенофибрат (100–300 мг) Клофибрат (2000 мг) Безафибрат (400–600 мг) Этофибрат (300–1500 мг)	ЛПНП ЛПВП ТГ	↓ 5–20% ↑ 10–25% ↓ 20–50%	<i>Абсолютные</i> Тяжелые заболевания печени или почек	Диспепсия Желчнокаменная болезнь Миопатия	11–20%
Ингибиторы абсорбции ХС	Эзетимиб (10 мг)	ЛПНП ЛПВП ТГ	↓ 5–25% ↑ 2–3% ↓ 6–11%	<i>Относительные</i> Заболевание печени	Головная боль Боль в животе Диарея	? (точная частота неизвестна)



эстерифицированный ХС (торцетрапиб), в настоящее время не рекомендуются для лечения гиперлипидемий.

Выбор средства первичной гиполипидемической терапии основывается на многих факторах, в том числе фенотипе гиперлипидемии, популяции пациентов, структуре системы здравоохранения, характере программ профилактики (первичная или вторичная), наличии коморбидных состояний, уровне исходного кардиоваскулярного риска, ожидаемой эффективности лечения, профиле безопасности того или иного лекарственного средства, риске возможного взаимодействия с другими препаратами и т. д. [3, 4]. Тем не менее, чаще всего предварительный выбор гиполипидемического лекарственного средства осуществляют на основании фенотипа гиперлипидемии (табл. 3) и коморбидных состояний, тяжесть которых часто рассматривается в рамках эволюции атеротромбоза, а также предварительного расчета величины кардиоваскулярного риска (системы SCORE, Framingham и др.) [19, 21–23].

Выбор гиполипидемической терапии в программах первичной или вторичной профилактики возникновения кардиоваскулярных событий (схема 1) следует осуществлять с учетом объема и уровня полученных для каждого из препаратов доказательств.

Общие принципы отбора кандидатов для фармакологической гиполипидемической терапии, а также стратегия проведения последней представлены в таблице 4 и на схеме 2. При этом перед началом терапии необходимо по возможности модифицировать все выявленные факторы риска, включая АГ, курение, избыточную массу тела, употребление алкоголя, СД/метаболический синдром, а также провести скрининг на предмет возможной дисфункции щитовидной железы. Если по каким-либо причинам не представляется возможным добиться устойчивого контроля над указанными факторами риска, включая недостаток времени для проведения эффективных мероприятий, гиполипидемическая терапия должна быть назначена с рекомендациями о продолжении модификации образа

жизни и контроля за ней [5]. Для проведения первичной профилактики у пациентов с 10-летним риском развития кардиоваскулярных событий более 20% рутинно рекомендуются статины, как препараты с наиболее оптимальным профилем эффективности и безопасности, что может иметь определяющее значение для пациентов с коморбидными состояниями [19]. При этом в качестве средства первичной терапии рекомендуется симвастатин в дозе 40 мг/сут. Если существует опасность клинически значимого взаимодействия с другими лекарственными средствами, особенно теми, которые метаболизируются с участием системы цитохромов, то в качестве инициального препарата целесообразно назначать правастатин в средних дозах [2, 3]. Эксперты дополнительно подчеркивают отсутствие существенной необходимости применения статинов в высоких дозах в рутинной клинической практике программ первичной профилактики [35]. Вместе с тем, если целевой уровень ХС ЛПНП не достигается, необходимо заменить симвастатин аторвастатином в средних дозах. Обращается внимание на то, что нет крайней необходимости в повторном определении содержания липидов в плазме крови при проведении программ первичной профилактики, если терапия статином уже проводится [19]. Необходимо отметить, что для первичной профилактики фибраты, секвестранты желчных кислот и производные никотиновой кислоты применяются только в тех случаях, когда статины оказываются или малоэффективными, или плохо переносятся, ввиду чего требуется их отмена [7]. Эзетимиб рекомендован для лечения пациентов с семейной гиперхолестеринемией как средство монотерапии или в сочетании со статинами. Комбинация статина с фибратом, производным никотиновой кислоты или секвестрантом желчных кислот, а также с ω -3-ПНЖК при проведении программ первичной профилактики не рекомендуется. В программах вторичной профилактики классом лекарственных средств первичной терапии являются статины. Причем выбор конкретного средства

Таблица 3. Выбор препаратов первой и второй линии для лечения гиперлипидемии в соответствии с рекомендациями British Hyperlipidaemia Association (2006)

Тип гиперлипидемии по Фредриксону	Уровень ХС	Уровень ТГ	Уровень ЛПНП	Тяжесть гиперлипидемии	Выбор гиполипидемического препарата	
					первая линия	вторая линия
IIa	↑	Нормальный или ↑	↑	Умеренная	Секвестранты желчных кислот	Фибраты
				Тяжелая	Статины	Пробукол
IIb	↑	↑	↑	Умеренная	Секвестранты желчных кислот + статины	?
				Тяжелая	Фибраты	Секвестранты желчных кислот + статины
III	↑	↑	Нормальный или ↓	Обычно тяжелая	Фибраты	Статины
IV	Нормальный или ↑	↑	↑	Умеренная	Фибраты	Статины
				Тяжелая	Фибраты + статины	?
V	↑	↑	↑	Всегда тяжелая	Фибраты + статины	Статины + ω -3-ПНЖК

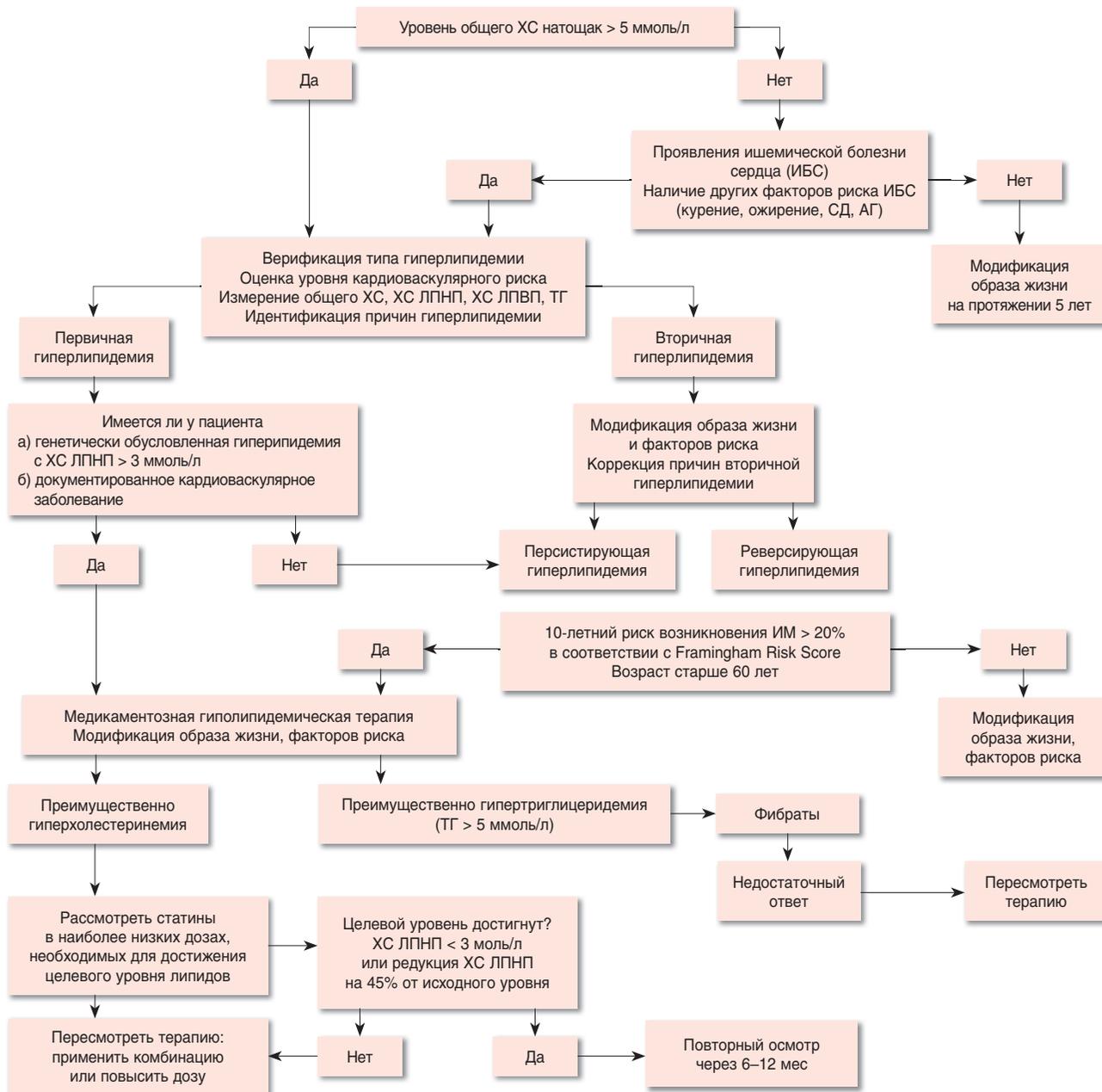


Схема 1. Алгоритм принятия решения о выборе стратегии лечения гиперлипидемии

Таблица 4. Общие принципы отбора пациентов для фармакологической гиполипидемической терапии

Характеристика пациентов	Особенности липидного профиля плазмы крови
Пациенты с диагностированной ИБС	Общий ХС > 4 ммоль/л, ХС ЛПНП > 2,7 ммоль/л
Пациенты с СД 2-го типа	
Пациенты с семейной гиперхолестеринемией	
Пациенты с отягощенным семейным анамнезом, связанным с ранним возникновением случаев ИБС (родственники первой степени родства в возрасте моложе 60 лет)	Общий ХС > 6,5 ммоль/л или общий ХС > 5,5 ммоль/л, ХС ЛПНП < 0,9 ммоль/л
Пациенты с АГ	
Пациенты с диагностированным облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей	Общий ХС > 4,8 ммоль/л, ХС ЛПНП > 3,3 ммоль/л
Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ)	
Пациенты с содержанием ХС ЛПНП < 0,9 ммоль/л	Общий ХС > 6,5 ммоль/л
Мужчины в возрасте 35–75 лет	Общий ХС > 7,5 ммоль/л или ТГ > 4 ммоль/л
Женщины в постменопаузальный период в возрасте моложе 75 лет	
Другие пациенты, не включенные в выше указанные группы	Общий ХС > 8,5 ммоль/л или ТГ > 8 ммоль/л

Примечание: всем пациентам следует придерживаться гиполипидемической диеты (не менее 8 нед). Рекомендации приемлемы при наличии у пациента не более чем одного фактора сердечно-сосудистого риска.



Схема 2. Общая схема фармакологического лечения различных нарушений липидного обмена

должен осуществляться, в том числе, и с учетом ожидаемой стоимости лечения [7, 8]. У пациентов с острыми коронарными синдромами и у лиц, которые на протяжении приема препаратов в более низких дозах не достигли рекомендованного уровня общего ХС (< 4 ммоль/л) и ХС ЛПНП (< 2 ммоль/л), интенсивное лечение с применением препаратов в высоких дозах является оправданным. При непереносимости статинов пациентам рекомендуют фибраты, производные никотиновой кислоты и секвестранты желчных кислот [7]. Эзетимиб можно добавлять к статину при лечении больных с несемейной или гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. При лечении статинами мониторинг безопасности должен осуществляться непрерывно — определение концентрации печеночных трансаминаз и билирубина рекомендуют проводить каждые 3 мес лечения. Определение уровня креатинфосфокиназы (КФК) или альдолазы требуется только при появлении клинических признаков миопатии/миозита. Применение комбинации гиполипидемических препаратов требует более пристального внимания к мониторингу безопасности [7].

Стратегия лечения первичных гиперлипидемий

Первичная гиперлипидемия является достаточно редкой генетической аномалией, проявления которой тесно связаны с погрешностями в диете и снижением уровня физической активности. Чаще всего выявляются следующие формы первичной гиперлипидемии: первичная гиперхолестеринемия, первичная гипертриглицеридемия и комбинированные формы [17].

Семейная гиперхолестеринемия

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями современная стратегия лечения семейной гиперхолестеринемии должна основываться на применении немедикаментозных (преимущественно диеты) и фармакологических (в основном рекомендуются статины и секвестранты желчных кислот) мето-

дов [7]. Статины рекомендованы как препараты первой линии для большинства пациентов с семейной гиперхолестеринемией (см. схему 2). Переносимость терапии хорошая, частота прекращения лечения, связанного с возникновением побочных эффектов, обычно не превышает 1%, а серьезные побочные эффекты наблюдаются редко [7]. В этой популяции пациентов гиполипидемический потенциал статинов в значительной мере зависит от конкретного применяемого препарата. Так, наиболее высокая степень снижения уровня ХС ЛПНП (около 60%) была достигнута при применении аторвастатина в дозе 80 мг/сут, тогда как симвастатин в дозе 40 мг/сут способствовал снижению этого показателя только на 40% от исходного уровня. Для лечения семейной гиперхолестеринемии также рекомендованы другие представители этого класса, однако, за исключением розувастатина, они являются менее эффективными. Необходимо отметить, что в настоящее время розувастатин применяют для лечения пациентов, у которых на фоне монотерапии другими представителями этого класса лекарственных средств не удается достичь целевого уровня ХС ЛПНП. В то же время большинство статинов позволяют повысить содержание ЛПВП в плазме крови приблизительно на 6–10%, а также снизить уровень ТГ на 10–15%, хотя более выраженное снижение содержания ТГ могло быть достигнуто у пациентов с изолированной гипертриглицеридемией [6].

У пациентов с семейной гиперхолестеринемией нередко отмечаются ситуации, когда даже при применении статинов в высоких дозах или их комбинации с фибратами не удается достичь рекомендованного уровня ХС ЛПНП. В этих ситуациях показаны секвестранты желчных кислот или антагонисты абсорбции ХС (эзетимиб), системное применение которых позволяет дополнительно снизить уровень ХС ЛПНП на 25%. В то же время широкое применение этих лекарственных средств в значительной мере ограничено плохой переносимостью (диарея, тошнота, запор) и потенциально высоким риском взаимодействия как

с пищевыми продуктами (витаминами), так и с некоторыми лекарственными средствами. Вместе с тем отсутствие потенциально негативных изменений почечной и печеночной функции, а также нарушения метаболизма скелетных мышц позволяет рассматривать секвестранты желчных кислот в качестве одних из наиболее оптимальных лекарственных средств при проведении гиполипидемической терапии в педиатрической практике, особенно у новорожденных. В то же время по данным недавно проведенного метаанализа статины имеют приемлемую эффективность и безопасность у детей в возрасте старше 8 лет с гетерозиготной формой наследственной гиперхолестеринемии. К настоящему времени получены убедительные доказательства клинической эффективности и высокого уровня безопасности у детей и подростков с семейной гиперхолестеринемией аторвастатина, лова-статина, правастатина [7, 8].

Для повышения эффективности статинов в педиатрической практике часто дополнительно применяют эзетимиб. В недавно завершившемся крупном рандомизированном клиническом исследовании, посвященном этому вопросу, было показано, что комбинированное применение симвастатина и эзетимиба у подростков с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии приводило к реализации синергичного гиполипидемического эффекта и отличалось высоким уровнем безопасности при крайне низкой частоте возникновения побочных эффектов. Все это дает основания полагать, что применение эзетимиба придет на смену использованию секвестрантов желчных кислот у детей старшего возраста и подростков. В то же время данных, позволяющих рекомендовать назначение эзетимиба новорожденным и детям младшего возраста, недостаточно. Поэтому для этой категории пациентов альтернативы секвестрантам желчных кислот пока нет.

Современные подходы к лечению гипертриглицеридемии

В лечение гипертриглицеридемии значение придается достижению адекватного контроля за теми заболеваниями, которые привели к повышению уровня ТГ в плазме крови, а также отказу от применения лекарственных средств и продуктов питания, способствующих формированию этого синдрома [15, 16]. Немаловажное значение придается обучению пациентов и модификации их образа жизни. Медикаментозная стратегия лечения гипертриглицеридемии направлена, прежде всего, на снижение риска развития ИБС и ее осложнений. Поскольку пациенты с повышенным уровнем ТГ в плазме крови имеют гетерогенный метаболический профиль, решение вопроса о выборе лекарственного средства основывается, в том числе, и на наличии и тяжести сопутствующих нарушений липидного обмена. Концентрация ТГ в плазме крови в пределах 1000–1500 мг/дл (11,3–16,9 ммоль/л) требует назначения фибратов для реверсии высокого риска развития панкреатита [6]. Эффективность лечения мягкой и умеренной гипертриглицеридемии

в отношении степени снижения кардиоваскулярного риска определена менее четко. При диагностированной гипертриглицеридемии медикаментозное лечение рассматривается как необходимое в следующих случаях: высокий риск панкреатита, сочетание с ИБС в семейном анамнезе, диагностированная ИБС, наличие смешанной формы гиперлипидемии, особенно при верификации повышения уровня ХС ЛПНП и снижения уровня ХС ЛПВП. У таких пациентов с высоким риском развития кардиоваскулярных заболеваний в качестве препаратов первой линии обычно рассматриваются статины, даже в случае нормального или сниженного уровня ХС ЛПНП. В многочисленных исследованиях доказано положительное влияние статинов на выживаемость пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. Однако необходимо отметить, что статины не относятся к лекарственным средствам, которые наилучшим образом снижают уровень ТГ в плазме крови. Исключение составляет только розувастатин, который в этом отношении не уступает фибратам и обеспечивает снижение уровня ТГ почти на 50%. Последнее обстоятельство рассматривается как чрезвычайно важное, поскольку считается, что отсутствие снижения избыточно повышенного уровня ТГ даже после достижения целевого уровня ХС ЛПНП и ХС ЛПВП создает так называемый резидуальный (остаточный) риск. Именно он лежит в основе возникновения любых неблагоприятных клинических исходов даже в том случае, когда контроль за уровнем ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, апо-В и апо-А фактически идеален. Кажущаяся «адекватность» контроля за липидным профилем является результатом отказа от мониторинга других, не менее важных, чем вышеперечисленные, компонентов и продуктов метаболизма липидов, таких как апо-СII, LpL, LpA и т. п. [1, 4]. Разработка стратегии модификации резидуального риска — чрезвычайно сложная и до сих пор не решенная задача.

Добавление производных никотиновой кислоты к статинам или применение первых в качестве монотерапии могло бы быть альтернативным методом в достижении адекватного контроля гиперлипидемии у больных высокого риска возникновения ИБС с повышенными показателями ТГ, ХС ЛПНП и сниженным апо-А/ЛПВП [19, 27]. Никотиновая кислота не только приводит к снижению избыточного содержания ТГ, но и позволяет достичь дополнительного снижения уровня ХС ЛПНП. В комбинации с другими гиполипидемическими лекарственными средствами никотиновая кислота оказалась также эффективным средством, замедляющим прогрессирование атеросклероза у пациентов с гипертриглицеридемией и высоким риском развития ИБС [19]. Так, ниацин (никотиновая кислота в форме замедленного высвобождения) в сочетании с симвастатином приводил к снижению риска развития ИБС в популяции пациентов с низким уровнем ХС ЛПВП, погранично-высоким уровнем ТГ [15]. Существуют данные о том, что ниацин в комбинации с секвестрантом жирных кислот колестиполом в значительной мере снижает



частоту сердечно-сосудистых событий и риск прогрессирования коронарного атеросклероза у мужчин с повышенными уровнями апо-В-липопротеида [27]. Основным ограничением к широкому применению этой комбинации являются нежелательные побочные эффекты, в основном покраснение кожи и кожный зуд. Вместе с тем частота их возникновения может быть существенно уменьшена при обучении пациентов рациональному применению лекарственного средства.

Фибраты являются одним из основных классов гиполипидемических лекарственных средств, которые влияют на уровень ТГ в плазме крови. Фибраты могут быть добавлены к статинам в случаях их недостаточной эффективности в снижении уровня ТГ. Вместе с тем одним из наиболее весомых сдерживающих факторов широкого применения фибратов являются их побочные эффекты (в частности гастроинтерстициальные), снижающие приверженность пациентов к терапии. Необходимо отметить, что добавление фибратов к статинам может приводить к повышению риска развития рабдомиолиза, что потенциально ограничивает широкое применение этой комбинации [29]. Вместе с тем уровень абсолютного риска развития подобного осложнения в популяции минимальный.

Лечение смешанных форм гиперлипидемии

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями наряду с модификацией образа жизни показана медикаментозная терапия [8]. Последняя основана на применении комбинации статинов с фибратами или ω -3-ПНЖК. Альтернативным подходом может быть так называемая *step-down*-терапия, при которой применяют статины в высоких дозах (особенно аторвастатин, а при его низкой эффективности розувастатин) для наиболее раннего достижения целевого уровня липидов [26, 28]. Следующим этапом является попытка снижения дозы с последующей ее фиксацией на оптимальном для конкретного пациента уровне, при котором наблюдается оптимальное соотношение эффективности и безопасности. В том случае, когда не представляется возможным достичь устойчивого снижения уровня ЛПНП и ТГ у пациентов со смешанными формами гиперлипидемии, рекомендуется добавление фибратов. Комбинация статинов с ниацином выглядит менее перспективной. Роль ω -3-ПНЖК в настоящее время широко обсуждается. Однако многие данные свидетельствуют об отсутствии положительного влияния этого класса лекарственных средств на частоту достижения клинических конечных точек, хотя в одном рандомизированном клиническом исследовании сообщается о возможном снижении риска внезапной сердечной смерти [8].

Таким образом, статины сохраняют свои позиции как основные компоненты комбинированной терапии у пациентов со смешанными формами гиперлипидемии, тогда как относительно фибратов и ω -3-ПНЖК единого мнения пока нет [32].

Лечение гипертриглицеридемии у больных с сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом

У пациентов с диагностированным СД 2-го типа применение статинов в качестве гиполипидемических средств считается наиболее оправданным в силу их доказанной способности снижать сердечно-сосудистую смертность и летальность, улучшать клинические исходы, в том числе и сердечно-сосудистые, и качество жизни. В то же время достоверно установлено, что больные с метаболическим синдромом имеют достаточно высокий уровень апо-В в плазме крови и должны получать агрессивную гиполипидемическую терапию, преимущественно статинами [7, 19, 31].

Наиболее часто при добавлении фибратов к статинам у пациентов с СД 2-го типа отмечается недостаточная эффективность последних в снижении уровня ТГ в плазме крови. Кроме того, именно в этой популяции пациентов при изолированной гипертриглицеридемии чаще всего назначают монотерапию фибратами [31]. Однако подобный подход не всегда оказывается клинически эффективным. Так, в исследовании FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Trial) применение фенофибрата не привело к снижению частоты достижения первичной конечной точки — нефатального ИМ или всех фатальных случаев ИБС. Более того, некоторое снижение частоты нефатального ИМ в этом рандомизированном клиническом исследовании компенсировалось небольшим увеличением случаев фатальных сердечно-сосудистых событий [27]. Интересно, что попытки применять производные никотиновой кислоты (ниацин) в лечение гипертриглицеридемии у пациентов с СД 2-го типа также оказались недостаточно успешными, что привело к отказу от применения этого класса веществ в качестве препаратов первой линии в этой когорте пациентов [31]. Оказалось, что ниацин способен ухудшать контроль за гликемией у больных СД, в то же время существуют данные о том, что эти лекарственные средства можно назначать для лечения гипертриглицеридемии только в популяции больных с контролируемым СД. С другой стороны, у больных СД 2-го типа статины уже в средних терапевтических дозах позволяют достичь значительного снижения ХС ЛПНП, апо-В, а также уровня ТГ, что положительно отражается на клинических исходах и качестве жизни пациентов [6, 7].

Лечение гипертриглицеридемии у пациентов с ишемической болезнью сердца в семейном анамнезе

Необходимо отметить, что многие пациенты с повышенными уровнями ТГ в плазме крови и ИБС в семейном анамнезе могут существенным образом различаться между собой по соотношению содержания апо-В и не-ХС ЛПВП. Особенно это характерно для больных с семейными формами гипертриглицеридемий [31, 33, 34]. Это важно, в частности потому, что клиническими рекомендациями не предусмотрен рутинный анализ показателя апо-В и/или генетическое исследование.

До тех пор пока основные биохимические дефекты для каждой из генетически опосредованных форм гипертриглицеридемий не будут достаточно четко определены, решение о применении того или иного класса гиполипидемических лекарственных средств с целью модификации кардиоваскулярного риска будет основываться на субъективном мнении врача [6].

Согласно National Cholesterol Education Program АТР III (2006) целевые уровни для ТГ в отличие от ХС ЛПНП и ХС ЛПВП отсутствуют. В то же время терапия фибратами рекомендуется при их уровне в крови > 1000 мг/дл (13 ммоль/л) с целью снижения повышенного риска развития панкреатита [19]. Если в результате гиполипидемических мероприятий достигнут целевой уровень ХС ЛПНП, то имеет смысл обеспечить дополнительное снижение уровня ТГ, если он исходно выше, чем 200 мг/дл (2,6 ммоль/л), хотя какие-либо доказательные данные по этому вопросу отсутствуют и рекомендация основана на мнении экспертов.

Имеющиеся к настоящему времени данные позволяют предположить, что у пациентов с отягощенным ИБС семейным анамнезом, а также у пациентов с уже диагностированной ИБС имеются все основания для инициального назначения статина как средства монотерапии или в комбинации с производными никотиновой кислоты. Наиболее интересным представляется применение статинов с хорошим терапевтическим потенциалом относительно снижения содержания ТГ в плазме крови (розувастатин, питавастатин). Это позволяет не только существенно сократить расходы на лечение за счет отказа от дополнительного применения фибрата, но и сохранить высокий уровень безопасности и приверженности к терапии. Фибраты назначают пациентам с мягкой и умеренной изолированной гипертриглицеридемией, а также лицам с низким и умеренным кардиоваскулярным риском, поскольку в исследованиях не было показано положительного влияния терапии этими средствами на снижение частоты фатальных кардиоваскулярных событий [35].

Инвазивные методы лечения гиперлипидемий

При доказанной неэффективности медикаментозной терапии пациентам с высокой гиперхолестеринемией показаны инвазивные методы коррекции дислипидемии, в частности ЛПНП-аферез через колонки с моно- и поликлональными антителами к ЛПНП и каскадная плазмофильтрация через колонки с гепарином [36, 37]. В настоящее время ЛПНП-аферез является методом выбора в лечении тяжелых наследственных гиперлипидемий, рефрактерных к медикаментозной терапии. Этот метод экстракорпоральной терапии достаточно дорогостоящий. Установлено, что при применении ЛПНП-афереза в комбинации с низкокалорийной диетой и максимальной медикаментозной терапией у больных с наследственной формой гиперлипидемии удается стабилизировать атеросклеротический процесс в коронарных артериях в 50% случаев и даже индуцировать его обратное разви-

тие у 30% пациентов при снижении уровня общего ХС в плазме крови до 100 мг/дл (2,6 ммоль/л). Побочные эффекты при таком подходе отмечаются достаточно редко (менее чем в 4% случаев) и связаны в основном с развитием железодефицитной анемии и эпизодов ортостатической артериальной гипотензии. Предполагается, что артериальная гипотензия в значительной мере может быть обусловлена существенным снижением клиренса эндогенного брадикинина, оказывающего выраженный вазодилатирующий эффект. Активация брадикинина отмечается преимущественно в первые часы после начала процедуры афереза и часто наблюдается у пациентов, принимающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Таким образом, возможности инвазивных методов лечения пациентов с наследственными формами гиперлипидемии до сих пор четко не определены.

Литература

1. Липовецкий Б.М. Клиническая липидология. — СПб.: Наука, 2000. — С. 92.
2. Assmann G., Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study // *Am. J. Cardiol.* — 1992; 70 (7):733–737.
3. Avis H.J., Vissers M.N., Stein E.A. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia // *Arteriosclerosis, Thromb. Vascular Biology.* — 2007; 27: 1803–1810.
4. Ballantyne C.M., Schaefer E.J. Session: Management of mixed hyperlipidemia: Beyond LDL cholesterol. Program and abstracts of the XVI International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism; October 4–7, 2007; New York, NY.
5. Brindle P.M., Beswick A.D., Fahey T. et al. The accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review // *Heart.* — 2006; 92 (12): 1752–1759.
6. Brunzell J.D. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. // *N. Engl. J. Med.* — 2007; 357 (10): 1009–1017.
7. Brunzell J.D., Faylor R.A. Diagnosis and treatment of dyslipidemia. In: Dale DC, ed. *ACP medicine*, 2006 edition. Vol. 1. New-York: WebMD, 2006.
8. Cleeman J.I. Detection and evaluation of dyslipoproteinemia // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* — 1998; 27, Issue 3: 597–611.
9. Cooper A., Nherera L., Calvert N. et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2008.
10. Dietary Guidelines for Americans 2005. US Department of Health and Human Services. Available at: <http://www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/document/pdf/DGA2005.pdf>. Accessed February 2, 2005.
11. Empana J.P., Ducimetiere P., Arveiler D. et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study // *Eur. Heart J.* — 2003; 24 (21): 1903–1911.
12. Erkelens D.W., Brunzell J.D. Effect of controlled alcohol feeding on triglycerides in patients with outpatient alcohol hypertriglyceridemia // *J. Hum. Nutr.* — 1980; 34: 370–375.
13. Fortson M.R., Freedman S.N., Webster P.D. 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 1995; 90 (12): 2134–2139.
14. Fredrickson D.S., Lees R.S. A system for phenotyping hyperlipidaemia // *Circulation.* — 1965; 31: 321–327.
15. Frick M.H., Elo O., Haapa K. et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* — 1987; 317: 1237–1245.



16. Gardner C.D., Kiazand A., Alhassan S. et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial // *JAMA*. — 2007; 297: 969–977.

17. Goldstein J.L., Schrott H.G., Hazzard W.R. et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia // *J. Clin. Invest.* — 1973; 52: 1544–1568.

18. Grover S.A., Coupal L., Hu X.P. Identifying adults at increased risk of coronary disease. How well do the current cholesterol guidelines work? // *JAMA*. — 1995; 274 (10): 801–806.

19. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N.B. et al. Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // *Circulation*. — 2004; 110: 227–239.

20. Haffner S. Management of dyslipidemia in adults with diabetes // *Diabetes Care*. — 1998; 21: 160–178.

21. Hense H.W., Schulte H., Lowel H. et al. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany—results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts // *Eur. Heart J.* — 2003; 24 (10): 937–945.

22. Hippisley-Cox J., Coupland C., Vinogradova Y. et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study // *BMJ*. — 2007; 335 (7611): 136.

23. Hippisley-Cox J., Coupland C., Vinogradova Y. et al. Performance of the QRISK cardiovascular risk prediction algorithm in an independent UK sample of patients from general practice: a validation study // *Heart*. — 2008; 94 (1): 34–39.

24. Hokanson J.E., Austin M.A. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies // *J. Cardiovasc. Risk*. — 1996; 3: 213–219.

25. Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A. et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review // *BMJ*. — 2006; 332: 752–760.

26. Hopkins P.N., Heiss G., Ellison R.C. et al. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial

hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study // *Circulation*. — 2003; 108: 519–523.

27. Jacobson T.A., Miller M., Schaefer E.J. Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk reduction // *Clin Ther.* — May 2007; 29 (5): 763–777.

28. Kwiterovich P.O.Jr. Recognition and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008; 93 (11): 4200–4209.

29. Lemieux I., Pascot A., Couillard C. et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? // *Circulation*. — 2000; 102: 179–184.

30. Lewis A., Lookinland S., Beckstrand R.L. et al. Treatment of hypertriglyceridemia with omega-3 fatty acids: a systematic review // *J. Am. Acad. Nurse Pract.* — 2004; 16: 384–395.

31. National Cholesterol Education Program. Executive Summary of The 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) // *JAMA*. — 2001; 285 (19): 2486–2497.

32. Oh R., Malani A., Ammar H. et al. Hypertriglyceridemia // *NEJM*. — 2008; 358: 310–310.

33. Rader D.J., Rosas S. Management of selected lipid abnormalities. Hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol, lipoprotein(a), in thyroid and renal diseases, and post-transplantation // *Med. Clin. North. Am.* — 2000; 84 (1): 43–61.

34. Sanderson S.L., Iverius P.H., Wilson D.E. Successful hyperlipemic pregnancy // *JAMA*. — Apr 10 1991; 265 (14): 1858–1860.

35. Steinberg D., Glass C.K., Witztum J.L. Evidence mandating earlier and more aggressive treatment of hypercholesterolemia // *Circulation*. — 2008; 118: 672–677.

36. Thompson G.R., Lowenthal R., Myant N.B. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia // *Lancet*. — 1975; 1: 1208–1211.

37. Yokoyama S., Hayashi R., Santani, M. et al. Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolaemia // *Arteriosclerosis*. — 1985; 5: 613–622.

АНОНС

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології
імені В.Я. Данилевського» НАМН України

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
Харківський національний медичний університет МОЗ України

55-та науково-практична конференція з міжнародною участю

«Українська школа ендокринології»

1–3 червня 2011 року, м. Харків

(згідно з Реєстром проведення з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій і наукових семінарів на 2011 р.)

Пріоритетні програмні питання

- Сучасні уявлення щодо механізмів розвитку ендокринопатій та їх ускладнень
- Новітні методи їх діагностики та терапевтичні технології
- Ендокринопатії та асоційована патологія

Будуть проведені клінічні розгляди хворих з ендокринною патологією. Передбачено видання збірника лекцій, що увійшли до програми конференції.

Місце проведення конференції:

Харківський національний медичний університет МОЗ України (просп. Леніна, 4, корпус «Б»)

Проїзд: ст. метро «Університет», «Держпром», «Наукова»

Оргкомітет:

61002, м. Харків, вул. Артема, 10, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського» НАМН України.

Тел.: (057) 700-45-39, тел./факс: (057) 700-45-38; e-mail: org@ipep.com.ua

Міністерство охорони здоров'я України
 Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика
 Наукове товариство неврологів, психіатрів та наркологів України
 ВГО «Українська асоціація боротьби з інсультом»

ЗА ПІДТРИМКИ

Всесвітньої організації боротьби з інсультом (WSO),
 Європейської організації боротьби з інсультом (ESO)

3-4
ЛИСТОПАДА
2011 року



м. Київ
НМАПО
 вул. Дорогожицька, 9

ДРУГИЙ НАУКОВО-ОСВІТНІЙ ФОРУМ
«АКАДЕМІЯ ІНСУЛЬТУ»

ПРОГРАМА ФОРУМУ:

3 листопада**ВІДКРИТЕ ЗАСІДАННЯ ПРАВЛІННЯ ВГО УАБІ**

- Затвердження Національних рекомендацій з питань лікування гострого періоду інсульту
- Обговорення напрямків роботи УАБІ на 2012 рік

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ СЕМІНАРИ

- Фактори ризику серцево-судинних захворювань
- Сучасний менеджмент профілактики інсульту у осіб в групах ризику

4 листопада**СПЕЦІАЛІЗОВАНІ СЕКЦІЇ**

- Стандартизація медичної допомоги в Україні.
- Методика створення локальних клінічних протоколів. (Реалізація наказу МОЗ №102/18 від 19.02.2009)
- Підготовка медичного персоналу до роботи з інсультним хворим
- Клуб фахівців тромболісису

***е-Зустріч лікарів** – в рамках Проекту «Сітка лікарів», який реалізується Світовою Федерацією Українських Лікарських Товариств з метою розвинення сфери швидкого обміну медичною інформацією та медичним досвідом.*

Позапрограмна освітня сесія

- **2 листопада** – Школа тромболісису при гострому ішемічному інсульті
 - **5 листопада** – European Teaching course «Stroke for physicians»
- Реєстрація на заходи здійснюється окремо (тільки за попередніми замовленнями).

Освітня програма

- Школа об'єктивної неврології
- Школа реабілітації після інсульту (тренінги з питань фізичної терапії та ерготерапії)
- Школа патронажу і догляду (для медичного персоналу інсультних центрів та реабілітаційних відділень)

5 листопада – НАЦІОНАЛЬНИЙ ДЕНЬ БОРЬБИ З ІНСУЛЬТОМ

м. Київ, вул. Саксаганського, 6, Будинок Кіно

Реєстрація на Форумі та участь в науковій програмі

Заявки на участь в науковій програмі до 1 серпня
 Подання тез до 15 серпня
 Реєстрація на Форумі до 15 вересня (за пільговою ціною)

Реєстраційні форми, заявки на участь в науковій програмі, вимоги до тез можна отримати на сайті WWW.UABI.ORG.UA

Оргкомітет: ел.пошта: office@uabi.org.ua, тел./факс +380 44 5305489. Координатор Проекту – Марина Гуляєва, контактний телефон +38 067 4655661, mgulyayeva@gmail.com



А.Л. Аляви, М.Л. Кенжаев, С.Ш. Хаитов, С.Р. Кенжаев, А.А. Аминов, О.Я. Пулатов,
Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи,
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии
и медицинской реабилитации, г. Ташкент, Узбекистан

Влияние кверцетина на реперфузионное повреждение миокарда у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST

Известно, что экстренное восстановление кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии является ключевым моментом лечения больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST (ОКС + ST). Процесс восстановления кровотока в ишемизированной зоне миокарда может происходить спонтанно или искусственным путем — посредством фармакологических и интервенционных вмешательств [1, 2]. Однако несмотря на различные пути вмешательства, возобновление кровотока в окклюзированной артерии вызывает ряд процессов, объединенных термином «реперфузионное повреждение миокарда», негативно влияющих на восстановление функции ишемизированного миокарда [3, 13].

Реперфузионное повреждение (РП) миокарда может проявляться в виде реперфузионных аритмий (РА), которые представлены желудочковой экстрасистолией (ЖЭС), ускоренным идиовентрикулярным ритмом (УИР), желудочковой тахикардией (ЖТ) и фибрилляцией желудочков (ФЖ); феномена «оглушения» миокарда (myocardial stunning), то есть его обратимой постишемической дисфункцией; повреждения сосудов микроциркуляторного русла и отсутствия восстановления коронарного кровотока на тканевом уровне (феномен no-reflow); ускорения развития некроза кардиомиоцитов (КМЦ), функция которых была нарушена предшествующей ишемией [4, 9, 10].

Развитие РП миокарда основывается на взаимосвязанных и взаимодополняющих механизмах: неблагоприятные эффекты реоксигенации ишемизированной ткани с образованием свободных радикалов кислорода («кислородный парадокс»), избыточное

поступление ионов кальция из экстрацеллюлярного пространства внутрь КМЦ с последующим нарушением функции митохондрий, снижением продукции аденозинтрифосфата, образованием контрактуры КМЦ с последующей их гибелью («кальциевый парадокс»); механическое повреждение КМЦ во время восстановления кровотока [5, 12].

При ишемии/реперфузии вследствие избытка свободных радикалов кислорода наблюдается повреждение сосудов микроциркуляторного русла во многих органах (включая сердце), приводящее к возникновению феномена no-reflow [10]. По данным ряда авторов, во время восстановления кровотока снижение коронарной перфузии приводит к возникновению аритмий и постишемической сократительной дисфункции («оглушение миокарда») [6, 7].

Данные экспериментальных и клинических исследований последних лет указывают на возможность профилактики РП миокарда с помощью применения лекарственных средств, обладающих мембранопротекторными свойствами (триметазидин, магния сульфат, кверцетин), что ведет к ограничению зоны некроза, предупреждению дилатации полости левого желудочка (ЛЖ), повышению электрической стабильности миокарда и, следовательно, уменьшению частоты возникновения РА. Некоторые авторы указывают на кардиопротекторное действие кверцетина. Кверцетин — ингибитор ряда оксидазных ферментов, в особенности липооксигеназ, мощный антиоксидант и, как установлено в последнее время, препарат, способствующий увеличению содержания оксида азота в ишемизированном миокарде [7, 8].



Есть все основания считать, что ингибирование таких ферментов, как фосфолипаза А2 и липооксигеназы, а также замедление прооксидантных процессов — наиболее важные звенья патогенетической терапии ОКС и реперфузионного синдрома.

Таким образом, развитие РП миокарда является феноменом, имеющим глубокую биохимическую и нейрогуморальную основу. Влияние на патофизиологические процессы возникновения РП необходимо для оптимизации восстановления коронарного кровотока, предупреждения развития жизнеопасных аритмий.

Вышеизложенные данные свидетельствуют о необходимости поиска новых оптимальных подходов, позволяющих существенно уменьшить опасность развития РП миокарда при проведении тромболитика и ангиопластики.

Целью этого исследования было изучение влияния водорастворимой формы кверцетина на РП миокарда у больных с ОКС с подъемом сегмента *ST* (ОКС + *ST*).

Материалы и методы исследования

Обследованы 134 больных с ОКС + *ST* в возрасте от 21 года до 72 лет (средний возраст $46,2 \pm 5,7$ года), госпитализированных в первые 12 ч с момента развития заболевания. Из них 116 (85,6%) пациентов госпитализированы в первые 6 ч от момента появления симптомов заболевания. Критерии включения в исследование: характерная клиническая картина ОКС, наличие стойкого подъема сегмента *ST* не менее чем в двух смежных отведениях ≥ 2 мм. Всем больным было проведено базисное лечение, включавшее назначение антиагрегантов, антикоагулянтов, β -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, нитратов. Тромболитис проведен 62 (46,2%) пациентам, транслюминальная коронарная ангиопластика — 72 (53,8%) больным. При наличии показаний применяли диуретики, наркотические анальгетики, антиаритмические средства.

Методом случайной выборки сформировано две группы больных, не имевших статистически значимых отличий по исходным клинико-анамнестическим данным и применявшейся базисной терапии: I группа (основная) — 66 пациентов, которым дополнительно к базисной терапии сразу после госпитализации вводили кверцетин (**Корвитин, Украина**) внутривенно капельно в течение 30–45 мин, согласно разработанной схеме (Борщаговский ХФЗ (патент Украины № 37575а): в 1-е сутки — по 0,5 г в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида 3 раза с интервалом в 2 и 12 ч, 2–3-е сутки — в той же дозе 2 раза с интервалом в 12 ч, 4–5-е сутки — однократно в дозе 0,25 г; II (контрольная) группа — 68 больных.

С целью оценки РА всем больным до проведения реваскуляризации проводили суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру регистратором МТ-100 (Schiller, Швейцария). Результаты мониторирования ЭКГ проанализированы программным обеспечением МТ-200 (Schiller, Швейцария). Анализировали частоту выявления и выраженность желудочковых аритмий. Реперфузионными обозначали аритмии,

возникшие в течение суток после восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии. Две последовательные ЖЭС были определены как куплет, до 6 последовательных — как групповые, 6 и более ЖЭС продолжительностью до 30 с — неустойчивой и более 30 с — устойчивой ЖТ. УИР обозначали как ритм желудочков с частотой от 60 до 120 уд./мин. ФЖ — нерегулярные осцилляции различной формы и амплитуды при отсутствии дискретного комплекса *QRS*, сопровождающиеся остановкой кровообращения.

Методом эхоКГ были изучены параметры систолической функции ЛЖ. Исследование проводилось на эхокардиографе «Siemens Omnia» (Германия), определялись конечно-диастолический (КДР) и -систолический размеры (КСР) и конечно-диастолический (КДО) и -систолический объемы (КСО), а также фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) по «методу дисков» и Тейхольц. Стрессовую эхоКГ с добутамином проводили для выявления жизнеспособного миокарда и оценки эффективности лечения после стабилизации состояния на 5–8-е сутки заболевания. Оценка региональной систолической функции ЛЖ проводилась по 16-сегментарному делению ЛЖ, рекомендованному Американским обществом эхокардиографистов по 4-балльной шкале: гиперкинез — 0 баллов, нормокинез — 1 балл, гипокинез — 2 балла, акинез — 3 балла и дискинез — 4 балла. Далее рассчитывался индекс нарушения регионарной сократимости (ИНРС) как соотношение суммы баллов анализируемых сегментов к общему их количеству [11].

Для статистического анализа результатов исследования использовалась программа Microsoft Office Excel 2003. Данные представлены как среднее значение \pm стандартная ошибка ($M \pm m$). Для сравнения средних значений использовался *t*-тест Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

В течение первых суток после реперфузии неустойчивая ЖТ отмечалась у 5,6% больных I группы и у 7,8% больных II группы. Наиболее частое развитие эпизодов неустойчивой ЖТ наблюдалось в течение первых 2 ч после реперфузии и уменьшалось в течение суток (рис. 1). В течение первых 2 ч после реперфузии неустойчивая ЖТ чаще выявлялась у больных II группы по сравнению с I группой, 26 и 17%

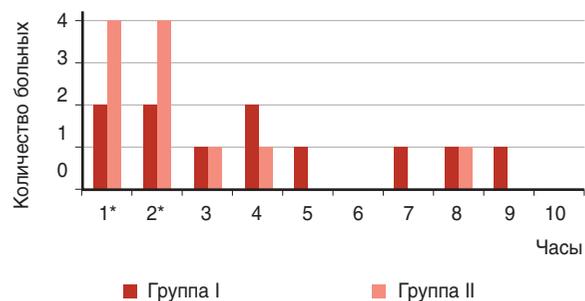


Рис. 1. Количество пациентов с ОКС, у которых отмечены эпизоды неустойчивой ЖТ

Примечание: * $p < 0,05$.



соответственно ($p < 0,01$). Через 2 ч после реперфузии в течение суток статистически значимых различий в частоте эпизодов неустойчивой ЖТ не было отмечено. Устойчивая ЖТ выявлялась у 2 больных II группы и у 1 больного I группы. Во II группе в одном случае ЖТ трансформировалась в ФЖ, которую устранили с помощью дефибрилляции, во втором случае была успешно купирована внутривенным введением лидокаина. У больного I группы эпизод устойчивой ЖТ также купирован лидокаином.

УИР в обеих группах наблюдался в ранний период реперфузии. Статистически значимых различий в частоте развития УИР в группах сравнения не выявлено.

Анализ данных ЭКГ-динамики острого периода заболевания у пациентов групп сопоставления позволил установить, что средние сроки возвращения сегмента ST к изолинии составили $4,7 \pm 1,1$ ч в группе кверцетина и $5,9 \pm 1,5$ ч в контрольной группе; этот показатель являлся основным предиктором эффективной реперфузии (рис. 2). Была отмечена достоверная динамика в сроках формирования зубца T на ЭКГ: у пациентов группы кверцетина это время составило $7,2 \pm 1,3$ ч, тогда как в группе сравнения $9,7 \pm 2,1$ ч ($p = 0,049$) (рис. 3). Среднее количество отведений с наличием патологического зубца Q как косвенного маркера формирующейся зоны некроза составляло 2,8 в группе лечения кверцетином и 3,4 — в контрольной группе ($p < 0,05$).

Критерии жизнеспособности (обратимой дисфункции) миокарда при стрессовой эхоКГ: появление 2-фазной реакции сократимости миокарда в зоне асинергии в виде повышения его сократимости на ≥ 1 балл. В группе кверцетина выявлен 841 сегмент с асинергией, из них 796 (75,4% общего количества) сегментов с гипокинезией и 45 (4,2%) с акинезией. В этой группе добутаминовая проба с введением препарата в низких дозах показала жизнеспособность миокарда в 723 (86%) сегментах из всех асинергичных, некрозу миокарда соответствовало 118 (14%) сегментов ЛЖ (табл. 1).

В контрольной группе выявлены 882 асинергичных сегмента (зона акинезии в 34 сегментах и гипокинезии в 848 сегментах). При введении добутамина в низких дозах отмечается достоверное уменьшение количества асинергичных сегментов на 60,5% (534 сегмента), что свидетельствует о наличии жизнеспособного миокарда. В остальных 39,5% (348 сегмента) систолическое утолщение стенок ЛЖ не наблюдалось, то есть в этих сегментах выявлен некроз миокарда (см. табл. 1).

Зоны обратимой дисфункции достоверно чаще отмечали среди пациентов группы кверцетина, чем среди группы контроля (86 против 60,5%). В I и II группах ИНРС при введении добутамина в низких дозах достоверно снижался по сравнению с исходными показателями — на 36,3 и 33,3% соответственно. Более значительное уменьшение ИНРС отмечено в группе кверцетина (с $1,87 \pm 0,1$ на $1,18 \pm 0,02$) по сравнению с контрольной группой (с $1,98 \pm 0,04$ на $1,32 \pm 0,01$).

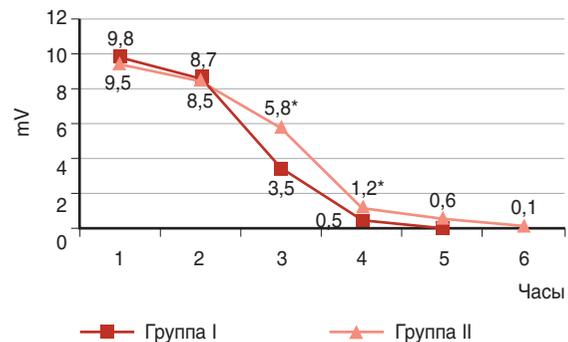


Рис. 2. Динамика регресса элевации сегмента ST в обеих группах

Примечание: * $p < 0,05$.

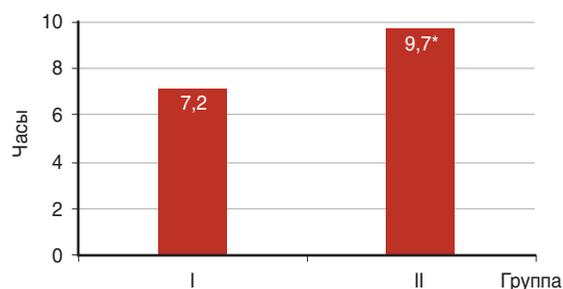


Рис. 3. Средние сроки формирования отрицательного зубца T на ЭКГ в группах сравнения

Примечание: * $p < 0,05$.

Таблица 1. Показатели сегментарной сократимости в покое и после введения добутамина в низких дозах, абс. (%)

Показатель	Группа I (кверцетин) (n = 66)		Группа II (контрольная) (n = 68)	
	Сегментов = 1056		Сегментов = 1088	
	исходно	НД	исходно	НД
Нормокинез	215 (20,4%)	887 (84%)*	206 (19%)	740 (68%)*,**
Гипокинез	796 (75,4%)	148 (14%)	848 (78%)	305 (28%)*
Акинез	45 (4,2%)	21 (2%)	34 (3%)	43 (4%)*
ИНРС	$1,87 \pm 0,1$	$1,18 \pm 0,02^*$	$1,98 \pm 0,04$	$1,32 \pm 0,01^{*,**}$

Примечания: НД — низкая доза; * $p < 0,05$ — по сравнению с исходными показателями; ** $p < 0,05$ — по сравнению с I группой.

На повторной эхоКГ через месяц в I группе (694 (96%)) и во II группе (491 (92%)) асинергичные сегменты стали нормокинетическими. Однако во II группе через месяц из всех выявленных жизнеспособных сегментов в 8% сократительная функция не восстановилась. Показатели глобальной систолической функции были выше в группе больных, получавших кверцетин, по сравнению с контрольной (ФВ ЛЖ составила $55,2 \pm 1,0\%$ и $52,7 \pm 1,8\%$ соответственно).

На эхоКГ через месяц КДО ЛЖ составил в группах I и II $157 \pm 5,0$ и $159 \pm 4,5$ мл соответственно. Применение кверцетина предотвращало дилатацию полости ЛЖ, вследствие чего КДО и КСО в течение 30 сут наблюдения практически не изменялись. В контрольной группе показатель КДО ЛЖ имел тенденцию к увеличению (табл. 2).



Таблиця 2. Эхокардиографические показатели на 30-е сутки заболевания в обеих группах

Показатели	Группа I (кверцетин)		Группа II (контрольная)	
	1-е сутки	30-е сутки	1-е сутки	30-е сутки
КДР ЛЖ, см	5,65 ± 0,4	5,67 ± 0,4	5,59 ± 0,5	5,69 ± 0,3
КСР ЛЖ, см	4,23 ± 0,07	4,0 ± 0,04*	4,2 ± 0,03	4,1 ± 0,06*
КДО ЛЖ, мл	156,6 ± 5,9	157,0 ± 5,0	153,3 ± 4,3	159,0 ± 4,5
КСО ЛЖ, мл	78,6 ± 2,1	69,0 ± 2,7*	79,3 ± 2,2	75,0 ± 2,1*
ФВ ЛЖ, %	49,2 ± 1,0	55,2 ± 1,0**	47,8 ± 1,2	52,7 ± 1,8**,**

Примечания: * $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с исходными показателями в группах I и II); ** $p < 0,05$ — достоверность различий между группами I и II на 30-е сутки.

По видимому, кардиопротекторный эффект кверцетина при острой ишемии и реперфузии миокарда обусловлен мембраностабилизирующим действием препарата, которое приводит к замедлению процессов распада мембранных фосфолипидов и уменьшению накопления свободных жирных кислот в ишемизированном миокарде, а также к снижению активности липооксигеназы. На основании результатов данного исследования мы пришли к выводу, что применение кверцетина у больных с ОКС + *ST* существенно снижает выраженность РП миокарда, что клинически проявляется снижением частоты жизнеугрожающих аритмий, увеличением количества жизнеспособных участков миокарда и ускоренным ограничением объема некротического повреждения. С другой стороны, позитивное действие растворимой формы кверцетина может быть обусловлено его влиянием на биологически активные регуляторные вещества (оксид азота, лейкотриены), уменьшением прооксидантного стресса [9]. Кверцетин способствует быстрой стабилизации зоны некроза и уменьшению массы некротизированного миокарда, уменьшает прогностически неблагоприятные процессы ранней дилатации полости ЛЖ и повышает общую сократительную способность миокарда. Препарат эффективно предупреждает увеличение КДО и КСО ЛЖ, являющихся маркерами его функциональной недостаточности и будущего прогрессирования сердечной недостаточности, риска развития угрожающих для жизни аритмий.

Таким образом, включение кверцетина в схему лечения больных с ОКС + *ST*, которым проводили реваскуляризацию, улучшает клиническое течение заболевания, приводит к ограничению зоны инфарктирования, повышает электрическую стабильность сердца путем предотвращения РП миокарда.

Выводы

1. Одновременное внутривенное введение кверцетина при реперфузионной терапии положительно влияет на клиническое течение заболевания, предупреждая развитие жизнеопасных аритмий в первые сутки после появления клинических симптомов.
2. Включение кверцетина в схему лечения при реваскуляризации миокарда приводит к быстрому обрат-

ному развитию элевации сегмента *ST*, что является предиктором эффективной реперфузии миокарда, и более быстрому формированию отрицательного зубца *T*.

3. Проведение реперфузионной терапии на фоне применения кверцетина способствует защите миокарда от развития необратимых дисфункций и образования оглушенных перинфарктных зон и более быстрому, полному восстановлению их сократительной функции.
4. Кверцетин положительно влияет на внутрисердечную гемодинамику, предотвращая дилатацию полости ЛЖ у больных с ОКС, которым проводилась реваскуляризация миокарда.

Литература

1. Пархоменко А.Н., Иркин О.И. и соавт. Кардиопротекторное действие блокады липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента *ST*: влияние на размер некроза, параметры гемодинамики и результаты программируемой стимуляции желудочков сердца // Украинский терапевтический журнал. — 2004; 2: 48–55.
2. Пархоменко А.Н., Кожухов С.И. и соавт. Полиморфизм *t-786c* промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда // Укр Мед. Часопис. — 2008; 4: 66–67.
3. Ambrosio G., Tritto I. Clinical manifestations of myocardial stunning // Coronary Artery Disease. — 2001; 12: 367–361.
4. David G., Maisiol R. et al. Lethal reperfusion injury in acute myocardial infarction: facts and unresolved issues // Cardiovascular Research. — 2009; 83: 165–168.
5. David R. Van Wagoner, Meredith Bond. Reperfusion Arrhythmias: New insights into the role of the $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ Exchanger // J. Mol. Cell. Cardiol. — 2001; 33: 2071–2074.
6. Giugliano R.P., Braunwald E. Selecting the Best Reperfusion Strategy in ST-Elevation Myocardial Infarction // Circulation. — 2003; 108: 2828–2830.
7. Juan J.H., Daniel M. et al. Antioxidants decrease reperfusion induced arrhythmias in myocardial infarction with *ST*-elevation // Frontiers in Bioscience. — 2007; 12: 2029–2037.
8. Kozhukhov S., Parkhomenko A., Moibenko A. Cardio-protective effect of lipoxygenase inhibitor Quercetin in acute myocardial infarction with left ventricular heart failure // Congress of the European Society of Cardiology. Vienna (Austria) // Europ. Heart J. — 2003; 24 (suppl.): 620.
9. Majidi M., Kosinski A.S. Reperfusion ventricular arrhythmia 'bursts' predict larger infarct size despite TIMI 3 flow restoration with primary angioplasty for anterior *ST*-elevation myocardial infarction // Eur. Heart J. — 2009; 30 (7): 757–64.
10. Reffelmann T., Kloner R. The «no-reflow» phenomenon: basic science and clinical correlates // Heart. — 2002; 87: 162–168.
11. Smart S.C., Sawada S., Ryan T. et al. Low-dose dobutamine echocardiography detects reversible dysfunction after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction // Circulation. — 1993; 88: 405–415.
12. Subodh V., Paul W.M. Fundamentals of Reperfusion Injury for the Clinical Cardiologist // Circulation. — 2002; 105: 2332–2336.
13. Yellon D.M., Hausenloy D.J. Myocardial Reperfusion Injury // N. Engl. J. Med. — 2007; 357: 1121–35.



Внезапная сердечная смерть: проблема стратификации риска и выбора лекарственного препарата

Введение

В настоящее время внезапная сердечная смерть (ВСС) представляет одну из важнейших проблем кардиологии. Один из ведущих специалистов по изучению этой проблемы Bernard Lown писал: «Каждые девяносто секунд в течение суток от кардиологического заболевания внезапно и неожиданно умирает один человек. Внезапная смерть — наиболее катастрофическое проявление болезни сердца — приходит без предупреждения, как тать в ночи. Смерть является первым и последним признаком наличия болезни сердца у 25% жертв. В случаях, когда пациенты страдают сердечными заболеваниями, смерть наступает у 60%» [1].

Под ВСС понимают «естественную смерть от сердечных причин, проявляющуюся внезапной потерей сознания в течение одного часа от момента возникновения острых симптомов заболевания». Необходимо также подчеркнуть, что сведения о предшествующих сердечных заболеваниях могут как присутствовать, так и отсутствовать, однако наступление смерти и время ее развития являются неожиданными [2].

В настоящее время ВСС составляет 15–20% всех случаев ненасильственной смерти среди жителей экономически развитых стран. Распространенность внезапной смерти у мужчин составляет 21%, а у женщин — 14,5% [3]. В Paris Prospective Study I (1999) было показано, что большинство ВСС происходят дома (80%) и только 15% — в общественных местах; 40% смертей развивается без свидетелей [4]. Структура ВСС представлена на рисунке 1.

По данным M.L. Weisfeldt и соавторов [6], среди 12 930 ВСС, произошедших вне больницы, 74% случились дома, а 26% — в общественном месте. При этом процент выживших в общественных местах составлял 34% (против 12%, если пациент перенес ВСС дома, $p = 0,04$). Также в этом исследовании было продемонстрировано, что скорая медицинская помощь (СМП) приезжает в течение 7 мин более чем к 75% пациентов. Время приезда СМП > 7 мин приводит к

снижению выявляемости фибрилляции желудочков (ФЖ) и желудочковой тахикардии (ЖТ) на 50–60% и, соответственно, к снижению смертности. В случаях наличия свидетеля смерти выявляемость желудочковой аритмии повышается. Так, у пациентов с развившейся дома ВСС выявляемость ФЖ составила 25% при приезде СМП, 35% — при наличии свидетеля смерти, 36% — в случае применения дефибриллятора. Если ВСС развивалась в общественном месте, ФЖ выявлялась значительно чаще и составляла 38, 60 и 79% соответственно [6].

Главным этиологическим фактором ВСС является ишемическая болезнь сердца (ИБС), вклад которой в развитие этого тяжелого осложнения составляет 75–80%. Согласно результатам исследований последних лет, показано, что около 60% случаев ИБС клинически проявляются острым коронарным синдромом, еще в 24% случаев развивается стабильная стенокардия, в остальных 16% — ВСС [7]. Второе место среди причин ВСС занимают дилатационная кардиомиопатия и хроническая сердечная недостаточность (11–14% всех случаев). Вместе эти заболевания составляют > 90% всех внезапных смертей в мире. Остальные заболевания составляют значительно меньшее количество случаев причин развития ВСС.



Рис. 1. Структура ВСС
(по данным Gabriel Gregoratos, 2002) [5]

Стратификация риска ВСС

Стратификация риска определяет стратегию профилактики ВСС. В большинстве исследований по ВСС приводятся следующие факторы риска, характерные для ИБС.

1. Табакокурение, по данным Framingham Study, повышает риск ВСС в зависимости от возраста в 2–3 раза. Поэтому отказ от курения — одно из главных условий в профилактике ВСС [8].

2. Чрезмерное употребление алкоголя (> 40 г/сут в пересчете на этанол) также повышает относительный риск ВСС в 3 раза, что может быть связано с развитием у пациентов феномена «праздничного сердца» и желудочковых аритмий, что в свою очередь приводит к ВСС. По данным И.Е. Ганелиной и соавторов, у 46,7% пациентов в возрасте до 49 лет, умерших внезапно, выявляли алкоголь в крови [9].

3. Выявлена взаимосвязь гипертонической болезни и сахарного диабета с ВСС. Случаи ВСС увеличивались с развитием у пациентов гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). Отягощенная наследственность по ВСС также является фактором риска. По данным Paris Prospective Study I, риск ВСС для детей, рожденных от отца и матери, имеющих в анамнезе остановку сердца, составлял 9,44 (рис. 2) [4].

4. Важное влияние на развитие ВСС также оказывают психосоциальные факторы. Показано, что пациенты с низким уровнем образования, неквалифицированные рабочие имеют более высокий риск ВСС. Это, по-видимому, связано с большим распространением в этой группе традиционных сердечно-сосудистых факторов риска. Тревожно-депрессивные расстройства также повышают риск ВСС за счет активации симпатической нервной системы и развития нарушений variability сердечного ритма (ВСР). В ряде работ было показано, что назначение антидепрессантов этой группе пациентов улучшает показатели ВСР [10].

5. Низкая физическая активность и частота сердечных сокращений (ЧСС) > 70 уд./мин могут ассоциироваться с повышением риска ВСС. Однако данные по этим факторам риска остаются противоречивыми [10].

Тем не менее, все вышеперечисленные факторы риска имеют низкую предсказательную ценность и

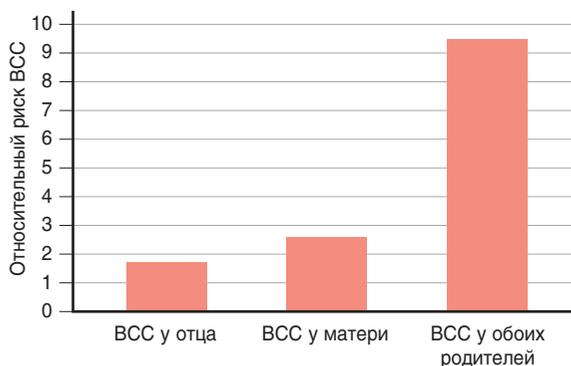


Рис. 2. Наследственный риск ВСС (по данным Paris Prospective Study I, 1999) [4]

не могут использоваться в стратификации ВСС, но влияние на них позволяет снизить риск ВСС.

Поскольку большинство пациентов с ВСС имели в анамнезе ИБС и/или хроническую сердечную недостаточность (ХСН), то прогнозирование внезапной смерти у этой популяции имеет первоочередное значение. В таблице 1 представлены рекомендации по диагностике и стратификации ВСС у пациентов с ИБС.

По данным исследований С.А. Болдуевой, наиболее информативными показателями относительного риска ВСС являются поздние потенциалы желудочков, фракция выброса (ФВ) ЛЖ, значимые желудочковые аритмии, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), гипотензия при ортостатических пробах (табл. 2). Предсказательная точность этих факторов составила 99,2%, положительная предсказательная ценность — 78,8% [12].

Профилактика ВСС с помощью имплантируемых устройств

Применение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) в профилактике ВСС основано на преимущественно аритмическом механизме

Таблица 1. Стратификация риска ВСС у пациентов с доказанной ИБС (адаптировано по A.V. Ardashov, 2009; D.P. Zipes et al., 2006)

Класс рекомендаций	Методы диагностики	Уровень доказательности
I	ЭКГ	A
	Холтеровское мониторирование ЭКГ	A
	Длительная регистрация ЭКГ с помощью имплантируемых устройств	B
	Коронароангиография при полиморфной ЖТ и подозрении на острую ишемию	C
	ЭФИ при подозрении на ЖТ	B
	ЭФИ при тахикардии с широкими комплексами	C
IIa	ЭФИ при ФВ ЛЖ < 40% и неустойчивой ЖТ	B
	Альтернатива зубца Т	A
	MPT, КТ при неинформативности эхоКГ	B
	Коронароангиография у пациентов с ЖТ/ФЖ для исключения значимого поражения артерий	C
IIb	ЭКГ высокого разрешения (поздние потенциалы желудочков)	B
	ВСР	B
	Турбулентность синусового ритма	B
	Барорефлекторная чувствительность	B

Примечания: ЭКГ — электрокардиография; ЭФИ — электрофизиологическое исследование; MPT — магнитно-резонансная томография; КТ — компьютерная томография; эхоКГ — эхокардиография; ВСР — variability сердечного ритма.



Таблица 2. Наиболее информативные показатели в стратификации риска ВСС (в модификации S.A. Boldueva et al., 2007)

Показатель	Относительный риск	95% ДИ	p
Поздние потенциалы желудочков	22,8	3,2–84,5	0,033
ФВ ЛЖ	4,7	1,5–15,4	0,038
Желудочковые аритмии	3,2	1,7–13,7	0,001
Перенесенный ИМ	2,6	1,1–4,8	0,043
Гипотензия при ортостатических пробах	1,9	1,1–3,6	0,028

Примечание: ДИ — доверительный интервал.

развития ВСС (до 90%), когда остановка кровообращения является следствием внезапно развившейся ФЖ или ЖТ. Функциональные возможности современных ИКД позволяют прерывать подобные аритмии в большинстве случаев. Восстановление синусового ритма происходит с помощью нанесения электрического разряда. Выраженное снижение ВСС и улучшение прогноза у разных категорий пациентов позволило рекомендовать такие устройства к применению в клинической практике. На основании обширной доказательной базы ИКД имеет высокий класс показаний к их установке (табл. 3). ИКД сегодня следует рассматривать как основное средство первичной и вторичной профилактики ВСС, а также как средство лечения неустрашимых желудочковых аритмий.

Несмотря на значительную эффективность ИКД, его применение ограничено высокой стоимостью. Согласно данным EHRA White Book Data, количество имплантаций ИКД в мире не превышало 74 устройств на одну страну. Таким образом, реальным методом профилактики ВСС остается лекарственная терапия [14].

Бета-блокаторы в профилактике ВСС

Профилактика ВСС — это, прежде всего, профилактика ИБС и ХСН. Вероятность смертельного исхода, в том числе и внезапного, будет зависеть от выраженности поражения коронарного русла, нарушения функции ЛЖ, явлений сердечной недостаточности, наличия жизнеугрожающих аритмий. Поэтому стратегическим направлением в профилактике ВСС является ранняя диагностика заболевания сердца, адекватное лечение данного заболевания и его осложнений. В настоящее время известно, что целый ряд лекарственных препаратов, применяемых в клинической практике, обладает способностью снижать риск ВСС. К таким препаратам относят бета-адреноблокаторы (БАБ), статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ацетилсалициловую кислоту, антагонисты альдостерона и некоторые другие.

БАБ являются эффективными препаратами в подавлении желудочковой эктопической активности и

Таблица 3. Показания и рекомендации для использования ИКД (адаптировано Committee of Experts on SARF, 2010)

Класс рекомендаций		Уровень доказательности
I	ИКД показана выжившим после ВСС вследствие развития желудочковой аритмии, если доказано, что ее причина не носила обратимый характер	A
	ИКД показана пациентам со структурной патологией сердца и спонтанной устойчивой ЖТ	B
	ИКД показана пациентам с дисфункцией ЛЖ (ФВ < 35%) и ХСН II–III ФК по NYHA вследствие перенесенного острого ИМ (не менее чем 40 дней назад)	A
	ИКД показана пациентам с ДКМП и дисфункцией ЛЖ (ФВ < 35%) и ХСН II–III ФК по NYHA	B
	ИКД показана пациентам с дисфункцией ЛЖ (ФВ < 30%) и ХСН I ФК по NYHA вследствие перенесенного острого ИМ (не менее чем 40 дней назад)	B
	ИКД показана пациентам с неустойчивой ЖТ и с дисфункцией ЛЖ (ФВ < 40%) и индуцируемой устойчивой ЖТ или ФЖ при проведении ЭФИ	B
IIa	Имплантацию ИКД можно считать обоснованной для пациентов с рецидивирующими устойчивыми ЖТ вследствие ИМ с нормальной функцией ЛЖ	C
	Имплантацию ИКД можно считать обоснованной для пациентов с обмороками неясного генеза, значимой дисфункцией ЛЖ и ДКМП	C
IIb	ИКД можно рассматривать в качестве средства профилактики ВСС у пациентов с неишемическими заболеваниями сердца, дисфункцией ЛЖ (ФВ < 35%), имеющих ХСН I ФК по NYHA	C
III	ИКД не показана пациентам, прогнозируемый срок жизни которых не превышает 1 года, даже если они имеют показания, соответствующие классам I, IIa и IIb	C

Примечания: ФК — функциональный класс; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

Таблица 4. Влияние БАБ на профилактику общей смертности и ВСС (адаптировано по А. Сарусси, 2007)

Исследование/препарат	Количество пациентов	Период наблюдения	Конечные точки	р	Снижение относительного риска, %
CIBIS/бисопролол	641	1,9 года	ОС	0,22	21
			ВСС	нд	11
CIBIS II/бисопролол	2647	1,3 года	ОС	< 0,0001	32
			ВСС	0,0011	43
MERIT-HF/метопролол XL	3991	1 год	ОС	0,00009	32
			ВСС	0,0002	39
BEST/буциндолол	2708	2,0 года	ОС	0,10	8
			ВСС	0,21	11
CAPRICORN/карведилол	1959	1,3 года	ОС	0,031	22
			ВСС	0,098	26
COPERNICUS/карведилол	2289	10,4 мес	ОС	0,0014	33
COMET/карведилол и метопролол	1511	58 мес	ОС	0,002	14

Примечания: ОС — общая смертность, нд — недостоверно, р — уровень достоверности различий.

снижении риска ВСС у целого ряда пациентов с органической патологией сердца независимо от наличия или отсутствия ХСН. Эта группа препаратов является более безопасной по сравнению с другими антиаритмическими препаратами и может применяться у большинства пациентов с высоким риском ВСС. В среднем БАБ снижают риск смерти, ИМ и ВСС на 25% [15].

Механизм действия БАБ включает в себя адренергическую блокаду рецепторов, подавление симпатической активности, влияние на ЧСС и возможное ингибирование риаинодиновых рецепторов, ответственных за повышение концентрации внутриклеточного кальция. Более того, БАБ могут снижать уровень ренина, ангиотензина II и альдостерона, блокируя β_1 -адренорецепторы клеток юкстагломерулярного аппарата [16]. Улучшение функции и структуры ЛЖ, связанное с уменьшением его размеров и увеличением ФВ, также играет важную роль в профилактике аритмических событий. Все эти эффекты характерны для БАБ без внутренней симпатомиметической активности.

БАБ изучаются в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) с 60-х годов XX ст. Большинство РКИ было выполнено еще до внедрения в широкую клиническую практику ангиопластики, стентирования, тромболитика, аспирина, ингибиторов АПФ и статинов. Однако, основываясь на современных данных, принято считать, что БАБ оказывают свой эффект независимо от того, использовался ли тромболитик, статины и др. [17]. Влияние БАБ на общую смертность и ВСС показано в таблице 4.

Одним из первых исследований, продемонстрировавших снижение смертности у пациентов с ХСН, было РКИ The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy, где было показано, что снижение риска смерти и потребности в трансплантации сердца составило 34% ($p = 0,058$) [18]. Исследование CIBIS проводилось у похожей группы пациентов и показало незначимое снижение смертности у пациентов в группе бисо-

пролола [19]. Однако повторное РКИ CIBIS II с большим количеством пациентов продемонстрировало достоверное снижение общей смертности и ВСС у пациентов с симптомами ХСН и ФВ < 35% независимо от тяжести и этиологии ХСН [20]. В РКИ MERIT-HF метопролола сукцинат добавлялся к стандартной терапии, что также привело к снижению смертности от ВСС у пациентов с ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ < 40% [21].

Исследование COMET, которое проводилось у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ < 35%, сравнивало эффективность карведилола и метопролола тартрата. В исследование были включены 3029 пациентов, период наблюдения составил в среднем 1,4 года, и было показано, что снижение смертности в группе карведилола было на 17% выше (33,9% против 39,5%, $p = 0,0017$). Однако при сравнении ЧСС в двух группах больных было установлено, что дозы метопролола в этом РКИ (в среднем 85 мг/сут) были неадекватные. Очевидно, что такие низкие дозы не могли обеспечить хорошую адренергическую блокаду. Дальнейшее наблюдение > 24 мес показало значительное повышение ВСС, что, по мнению авторов, ассоциировалось с отменой БАБ [22].

Следующим этапом в изучении БАБ были исследования у пациентов с тяжелой ХСН (IV ФК и ФВ ЛЖ < 25%), где также было продемонстрировано уменьшение случаев ВСС (COPERNICUS) при приеме карведилола [23]. В РКИ BEST исследователи тоже предполагали получить снижение смертности у пациентов с застойной ХСН. Однако исследование было остановлено досрочно в связи с неэффективностью буциндолола (недостоверное снижение смертности) [15].

Эффективность селективных БАБ у пациентов с ИБС была показана в 1983 г. в Гетеборгском исследовании, включавшее 1395 пациентов с острым ИМ. Пациентам назначали метопролол 15 мг внутривенно, затем 200 мг/сут перорально. За 90 дней снижение сердечно-сосудистой смертности составило 36%



($p < 0,03$) [24]. Способность селективных БАБ снижать риск ВСС у пациентов с острым ИМ была продемонстрирована в 1985 г. в похожем исследовании MIAMI (5778 пациентов). Пациентам с ИМ (с симптомами не более 24 ч) после госпитализации внутривенно вводили 15 мг метопролола, затем они продолжали его прием перорально 200 мг/сут. Было продемонстрировано, что риск смерти у пациентов в группе БАБ снижался на 29%. Риск ФЖ также снижался в течение 6–15 дней (24 против 54 эпизодов в группе плацебо) [25].

Целью всех дальнейших исследований было продемонстрировать снижение общей, сердечно-сосудистой и внезапной смертности у пациентов, перенесших ИМ. В РКИ Stockholm Metoprolol Study (1985) метопролол применяли у пациентов в течение 3 лет после перенесенного ИМ. Часть пациентов наблюдались и после завершения исследования. Было показано, что в течение 3 лет снижение общей смертности составило 34%, от ИБС — 23%, случаев ВСС уменьшилось на 59% [26]. H.V. Huikuri и соавторы в РКИ MRFIT, включившем 700 пациентов с острым ИМ, показали, что длительная терапия селективными БАБ (43 ± 15 мес) может приводить к снижению общей смертности и ВСС. Дополнительный анализ исследования выявил, что 95% пациентов в течение 2 лет продолжали принимать БАБ, и за это время количество ВСС было минимальным. Отмена БАБ, по мнению авторов, привела к критическому повышению ВСС в последующем [27].

Следующим этапом было изучение эффектов селективных БАБ у пациентов после острого ИМ, осложненного систолической дисфункцией ЛЖ. Так, РКИ CAPRICORN продемонстрировало снижение ВСС в среднем на 26% у этой группы пациентов. То же было показано и в ряде других исследований [28, 29].

Однако в исследовании MUSTT [30] при оценке эффективности БАБ, антиаритмиков и ИКД у пациентов с ИБС, ФВ ЛЖ $< 40\%$ и нестойкой ЖТ выявлено, что группа пациентов, принимавших БАБ, ассоциировалась со снижением общей смертности (50% против 66% у пациентов, не принимавших БАБ, $p = 0,0001$), однако значимого снижения ВСС не достигнуто ($p = 0,2344$). Снижение риска аритмических событий также было недостоверно и составило от 12 до 19%. Также при анализе группы с ИКД установлено, что в группе пациентов, получавших БАБ, смертность составила 23% против 27% в группе пациентов, не получавших БАБ ($p = 0,30$). Такой результат связан с небольшим количеством пациентов, что ограничило мощность исследования [30].

Несколько метаанализов показали, что терапия БАБ ассоциируется со значимым снижением общей смертности и у пациентов с застойной ХСН. В метаанализе 18 РКИ у пациентов с ХСН продемонстрировано, что снижение риска смерти составило 32%, а снижение риска смерти и госпитализации — 37%. В другом метаанализе, включившем уже 31 исследование, в 13 РКИ показано снижение ВСС на 51%.

Также выявлено положительное влияние данной группы препаратов при длительном наблюдении пациентов с разными профилями риска. Причем чем выше был риск ВСС, тем более эффективными оказывались БАБ [31–34].

Все это с 2001 г. позволило включить БАБ в рекомендации по первичной и вторичной профилактике ВСС и присвоить им I класс показаний [11].

Среди всех селективных БАБ по их способности влиять на прогноз и ВСС у пациентов с ИБС на первое место в настоящее время выходят метопролол и карведилол. Причем из них самую большую доказательную базу имеет метопролол. Этот препарат обладает липофильными свойствами, что позволяет ему проникать через гематоэнцефалический барьер и поддерживать высокий парасимпатический тонус [16, 35]. Также для него характерны и все остальные эффекты селективных БАБ.

Однако после появления новой таблетной формы метопролола с замедленным высвобождением в виде другой соли (метопролола сукцинат) вопрос, какая из солей метопролола лучше в предотвращении неблагоприятных исходов ИБС (в том числе ВСС), вновь был открыт.

В двух РКИ по оценке эффективности метопролола сукцината у пациентов с ХСН II–IV ФК были получены противоречивые данные. Если в MERIT-HF данный БАБ достоверно снижал общую смертность (34%; $p = 0,00009$) и ВСС (41%; $p = 0,0002$), то в исследовании RESOLVD этого не отмечено [21, 36].

Учитывая данные, полученные в исследованиях с метопролола тартратом у пациентов с острым ИМ, была сделана попытка показать такую же эффективность и у метопролола сукцината. РКИ COMMIT/CCS-2, включавшее > 45 тыс. пациентов, должно было показать снижение смертности при приеме этого препарата. Однако не было получено значимых различий между группой метопролола и плацебо (табл. 5) [37].

При сравнении влияния метопролола тартрата и сукцината на прогноз пациентов с ИБС было показано, что клиническая эффективность метопролола не зависит от его соли. Они в равной степени снижают смертность, риск ВСС и частоту повторных ИМ [36].

При сравнении таблетной формы с контролируемым высвобождением и простой лекарственной формы метопролола тартрата выбор должен быть основан на фармакокинетике препаратов. Форма с замедленным (контролируемым) высвобождением обеспечивает постепенное повышение концентраций свободного

Таблица 5. Результаты исследования COMMIT [37]

Конечная точка	Метопролол сукцинат	Плацебо	p
Смерть, повторный ИМ, остановка сердца	9,5	9,9	$> 0,1$
Все случаи смерти	7,7	7,8	$> 0,1$
Повторный ИМ	2,0	2,5	0,002
Остановка сердца	5,5	5,8	$> 0,1$
Кардиогенный шок	5,0	3,9	$< 0,00001$

метопролола в плазме крови и более высокие концентрации через 24 ч после приема, за счет чего может назначаться 1 раз в сутки. Простая лекарственная форма требует двукратного дозирования в течение суток. Известно, что прием селективных БАБ 24-часового действия приводит к стабильной блокаде кардиотоксических эффектов катехоламинов, чего может не наблюдаться на препаратах 12-часового действия. Однако в ряде исследований была показана сравнимая эффективность как 12-часового, так и 24-часового действия препаратов при условии их правильного приема [36].

Другие лекарственные препараты в профилактике ВСС

Применение ингибиторов АПФ у пациентов после ИМ с/без признаков ХСН привело к снижению ВСС до 30–54%. Вторая, не менее эффективно снижающая частоту ВСС, группа препаратов — блокаторы рецепторов альдостерона. Исследование RALES продемонстрировало снижение относительного риска ВСС на 30%. Эти результаты были получены в достаточно большом исследовании, включавшем 6632 пациента с дисфункцией ЛЖ, выживших после острого ИМ. В этом крупномасштабном рандомизированном исследовании применение блокатора альдостерона эплеренона способствовало снижению смертности от всех причин, которая была первичной конечной точкой исследования (относительный риск 0,85; 95% ДИ 0,75–0,96; $p = 0,008$). Смертность от ВСС при приеме эплеренона также значительно снизилась (относительный риск 0,79; 95% ДИ 0,64–0,97; $p = 0,03$). Наконец, по данным нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований, препараты, снижающие концентрацию липидов, могут уменьшить не только общую смертность, но и частоту ВСС у пациентов с ишемией [15].

Антиаритмические препараты (кроме БАБ) не являются, в силу ряда причин, средствами первичной профилактики ВСС (табл. 6), однако их назначение может быть эффективно с целью вторичной профилактики, например, у пациентов со значимыми желудочковыми аритмиями. В таких ситуациях выбор

среди данной группы препаратов будет ограничен только соталолом и амиодароном, причем эффективность амиодарона будет значительно повышаться при одновременном приеме с БАБ [38].

Заключение

Профилактика ВСС — это, прежде всего, профилактика ИБС и ХСН. В настоящее время существует эффективный метод предотвращения ВСС и улучшения прогноза пациентов, такой как имплантация ИКД. Однако ИКД на современном этапе недоступен многим пациентам с высоким риском, поэтому лекарственная терапия остается главной в лечении этой группы пациентов. Среди всех препаратов БАБ обеспечивают наиболее значимый эффект (снижение риска ВСС составляет в среднем 25% у различных групп пациентов) и имеют наибольшую доказательную базу. Более того, назначение других препаратов к БАБ еще больше снижает риск ВСС. Таким образом, в профилактике ВСС у пациентов с ИБС и ХСН следует применять все группы препаратов, обладающие доказанной эффективностью.

Внедрение всех методов профилактики и прогнозирования ВСС привело к тому, что выживаемость пациентов высокого риска повысилась. Bernard Lown писал: «Раньше кардиолог редко встречал пациента с желудочковой тахикардией, а теперь это обычное явление. Если раньше больной, как правило, не выживал после двух или трех приступов желудочковой тахикардии, то теперь есть пациенты, которые перенесли сотни таких приступов. Появилась и расширилась целая область аритмологии с инновационными технологиями для диагностики и лечения. Спасено бесчисленное количество жизней. Я поражен, как быстро, будто за день, это все распространилось по всему миру и стало повсюду общепринятым лечением».

Литература

1. Lown B. The lost art of healing. Boston: Houghton Mifflin Company, 1996.
2. Libby P., Bonow R.O., Zipes D.P. et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008.
3. de Vreede-Swagemakers J.J., Gorgels A.P., Dubois-Arbouw W.I. et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival // J. Am. Coll. Cardiol. — 1997; 30 (6): 1500–1505.
4. Jouven X., Desnos M., Guerot C. et al. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I // Circulation. — 1999; 99 (15): 1978–1983.
5. Gregoratos G., Abrams J., Epstein A.E. et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices: Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines) // Circulation — 2002; 106: 2145–2161.

Полный список литературы, включающий 39 пунктов, находится в редакции.

Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована в журнале «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», 2011, № 7 (2): 212–218.

Таблица 6. Антиаритмические препараты в первичной профилактике ВСС (адаптировано по S.G. Priori et al., 2006)

Антиаритмик	Количество пациентов	Относительный риск смерти	p
<i>Антагонисты натриевых каналов у пациентов после ИМ</i>			
Класс IA	6582	1,19 (0,99–1,44)	0,07
Класс IB	14 033	1,06 (0,89–1,26)	0,50
Класс IC	2538	1,31 (0,95–1,79)	0,0006
Флекаинид	1455	3,6 (1,7–8,5)	0,0006
<i>III класс антиаритмиков</i>			
Амиодарон	6500	0,87 (0,78–0,99) 0,71 (0,59–0,85)	0,03 0,0003
Соталол	3121	1,065 (1,15–2,36) 1,77 (1,15–2,74)	< 0,006 0,0008
Дофетилид	1518	0,95 (0,81–1,11)	> 0,05

ПЕНТОСАН

ПОЛИСУЛЬФАТ

Ступенчатая терапия - длительная защита от ТЭО

PC №UA/8924/01/01 от 04.09.08; PC №UA/8929/02/01 от 27.11.08



ДОСТУПНОСТЬ

БЕЗОПАСНОСТЬ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Alben Pharma



Информация для специалистов

Представительство
компании Альбен Фарма АГ (Швейцария)
в Украине:
ул. Лесная, 30А, Пуща-Водица,
г. Киев, 04075, Украина
тел.: + 38 (044) 431-8-431

beneo
Arzneimittel GmbH

«Натурсфарм», лицензия AB № 469 291 от 27.07.2009



Гепариноиды: нераскрытый терапевтический потенциал

Тромбозы — универсальная проблема ангиологии. Локализация тромбоза может быть различной, но патоморфологическая основа этого процесса одна: тромбозами являются инфаркт миокарда, тромбоэмболический (ишемический) инсульт, тромбоэмболии легочной артерии. На долю именно этих наиболее частых кардио- и цереброваскулярных осложнений, бесспорно, приходится большинство случаев смерти в развитых странах мира. Поэтому как при лечении этих осложнений, так и с целью их профилактики в настоящее время во всем мире широко применяются антитромботические препараты. Согласно АТС-классификации ВОЗ, к классу антитромботических препаратов относят такие группы лекарственных средств: антагонисты витамина К (варфарин, аценокумарол), группа гепарина (гепарин, дальтепарин, эноксапарин, надропарин, бемипарин), гепариноиды (пентозан полисульфат натрия соль), антиагреганты (клопидогрел, ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, трифлузал), ферменты (стрептокиназа, альтеплаза, урокиназа, тенектеплаза) и прочие антитромботические средства (фондапаринукс, ривароксабан).

На сегодня у врачей имеется широчайший выбор препаратов, позволяющих эффективно вести пациента как при уже развившихся тромботических осложнениях (ТО), так и при их высоком риске. Каждый антитромботический препарат имеет свои показания к назначению и весомые доказательства эффективности. Но все ли они применяются с максимальной эффективностью в реальной клинической практике? Все ли пациенты, которые могут получить реальные преимущества от назначения того или иного препарата, действительно их получают? Иными словами — всегда ли при выборе антитромботического препарата для конкретного пациента мы беспристрастно рассматриваем весь спектр лекарственных средств, назначение которых показано в данной клинической ситуации, с учетом всех индивидуальных особенностей пациента и его состояния? Вероятно, на этот вопрос пока рано давать утвердительный ответ — ведь

одни препараты появились на украинском фармацевтическом рынке совсем недавно, а о возможностях других — врачам не так хорошо известно.

В этой статье мы хотим обратить внимание практикующих хирургов, кардиологов, неврологов, терапевтов и семейных врачей на группу гепариноидов для парентерального и перорального применения, представленную в Украине препаратом Пентосан полисульфат SP 54 производства известной немецкой фармацевтической компании «Vene-Arzneimittel GmbH».

Е.Р. Bianchini впервые использовал термин «гепариноиды». В учебнике по фармакологии F. Hauschild за 1960 г. гепариноиды определены как сульфатированные полусинтетические антикоагулянты. Данная группа препаратов определяется как сульфатированные мукополисахариды, родственные гепаринам по структуре, но различные по многим особенностям действия, которые преимущественно относятся к гликозаминогликанам и пентасахаридам. Пентосан полисульфат оказывает свое действие на фактор Ха независимо от АТ III. Действие его является многовекторным: антикоагулянтное, фибринолитическое и гипополипидемическое. Гепариноиды преимущественно применяются для лечения пациентов с сосудистыми осложнениями сахарного диабета. Кроме того, возможно их применение для профилактики тромбозов у пациентов, которым проводятся хирургические операции и для предотвращения тромбообразования при экстракорпоральной гемодиализации во время гемодиализа (Wijnhoven T.J. et al., 2008).

Недостаточность фибринолитических механизмов и наследственный дефицит ингибиторов свертывания крови может быть выявлен примерно у 50% больных с глубокими венозными тромбозами, а гиперактивация тромбоцитов и снижение активности тканевого активатора плазминогена отмечены примерно у 70% пациентов с артериальными тромбоэмболиями. В клиническом исследовании с участием 470 пациентов, получавших антитромботическую терапию кумаринами или пентозан полисульфатом, сравнивали частоту тромбоэмболических событий в течение 2 лет до



начала лечения и в течение 2 лет терапии. У пациентов со сниженной фибринолитической активностью пентозан полисульфат продемонстрировал очень хорошую эффективность — частота тромбоемболий снизилась на 60% (Vinazzer H., 1989).

В течение многих лет антикоагулянтная терапия гепарином занимает значимое место в профилактике и лечении глубоких венозных тромбозов. Однако применение гепарина также связана с рядом рисков, включая непредсказуемые антикоагулянтные эффекты, кровотечения и тромбоцитопению. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) и гепариноиды имеют ряд преимуществ перед гепарином, таких как более высокая биодоступность, более предсказуемые антикоагулянтные эффекты и меньшее взаимодействие с тромбоцитами.

Неоспоримым и уникальным преимуществом препарата Пентосан полисульфат SP 54 является АТ III независимый механизм действия, что позволяет проводить эффективную терапию и профилактику при дефиците АТ III, когда применение гепарина и НМГ неэффективно.

Пентосан полисульфат SP 54 в хирургии

Применение препарата Пентосан полисульфат SP 54 в сосудистой хирургии с целью профилактики ТО у больных после выполнения шунтирующих реконструктивных операций по поводу окклюзионно-стенотического атеросклеротического поражения магистральных артерий бедренно-подколенного сегмента было изучено в ходе клинического исследования, проведенного на базе отдела хирургии сосудов Института хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова НАМН Украины под руководством известного украинского ученого, профессора П.И. Никульникова. Результаты этого исследования, опубликованные в 2008 г. в журнале «Клиническая хирургия», убедительно свидетельствуют о значимом гипокоагуляционном и гипохолестеринемическом эффекте препарата Пентосан полисульфат SP 54 и целесообразности его применения у таких пациентов.

Пациентам 1-й группы (n = 30) в течение 7 сут после операции назначали НМГ подкожно. Пациентам 2-й группы (n = 30) в течение 7 сут после операции вводили препарат Пентосан полисульфат SP 54 подкожно в суточной дозе 100 мг. В дальнейшем пациенты обеих групп принимали препарат внутрь в течение 2 нед по 2 таблетки 3 раза в сутки, затем в течение 1 мес по 2 таблетки 2 раза в сутки. В последующем доза препарата Пентосан полисульфат SP 54 составляла 2 таблетки (50 мг) 1 раз в сутки. Для оценки эффективности и безопасности проводимой терапии больным были выполнены: клинический осмотр, ультразвуковое дуплексное сканирование, измерение регионарного систолического давления на нижних конечностях, лабораторный контроль показателей системы гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), количество тромбоцитов), липидов (уровень общего холестерина (ХС)). Все больные находились под наблюдением в течение

196 сут после операции, их обследовали в 1-е, на 7-, 14-, 45-, 105-е и 196-е сутки.

Результаты, полученные при анализе данных лабораторно-инструментального обследования в динамике, позволили авторам исследования сделать такие выводы:

- применение препарата Пентосан полисульфат SP 54 в рекомендованных дозах обеспечивает надежный гипокоагуляционный эффект, что значительно снижает риск возникновения ТО у оперированных пациентов. Назначение данного препарата после операции в таблетированной форме позволяет проводить эффективную длительную ступенчатую антикоагулянтную терапию;

- при применении препарата в инъекционной форме отмечен более выраженный антикоагулянтный, антитромбоцитарный эффект по сравнению с таковым у НМГ, что позволяет рекомендовать его применение в ранний послеоперационный период;

- благодаря нормализации липидного обмена, препарат замедляет прогрессирование атеросклеротического поражения артерий.

Kollar и соавторы сравнивали эквивалентность терапевтической эффективности и безопасности пентозана полисульфата натрия и НМГ в профилактике тромбоза глубоких вен голени после операций на органах брюшной полости. В проспективном рандомизированном исследовании участвовали 749 пациентов после операций на органах брюшной полости. Больные были распределены на три группы: 1-я (n = 250) получала пентозана полисульфат натрия 50 мг подкожно 1 раз в сутки, 2-я (n = 247) — 2 раза в сутки, 3-я (n = 252) получала Фрагмин в рекомендованной дозе 16 мг подкожно 1 раз в сутки. Все пациенты после операции носили эластические чулки. Ежедневно на протяжении первых 7 дней послеоперационного периода проводился ¹²⁵I-фибриногеновый тест для своевременного выявления случаев тромбоза глубоких вен голени. Количество случаев тромбоза глубоких вен составило 2,8% (6 пациентов) в 1-й группе, 1,2% (3 пациента) — во 2-й и 1,25% (3 пациента) — в 3-й. Случаев эмболии легочных артерий не наблюдалось. Уровень эквивалентности был определен стандартной пропорцией ($\sigma = 8\%$). Количество случаев тромбоза глубоких вен голени в 1-й и 2-й группах соответствовало количеству подобных случаев в 3-й группе ($p < 0,0001$, односторонний 90% доверительный интервал составлял 3,36% для 1-й группы (пентозана полисульфат натрия 1 раз в сутки) и 1,84 % для 2-й (пентозана полисульфат натрия 2 раза в сутки)). Заметной разницы между количеством случаев в 1-й и 2-й группах не отмечалось ($p = 0,2579$). Эти результаты доказали, что пентозана полисульфат натрия относительно профилактики тромбоза глубоких вен голени не уступает по эффективности НМГ. Толерантность к лечению была одинаково хорошей во всех группах, а количество случаев интра- и послеоперационных кровотечений, раневых гематом и переливаний крови невелико.

Авторы пришли к выводу, что пентозана полисульфат натрия (в дозе 50 мг подкожно 1 раз в сутки)



в качестве средства профилактики послеоперационного тромбоза глубоких вен голени у пациентов после операций на органах брюшной полости также эффективен и безопасен, как и НМГ (в рекомендованной дозе 16 мг подкожно 1 раз в сутки).

Пентосан полисульфат SP 54 в кардиологии

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений ритма сердца. По данным международной статистики, ее распространенность среди взрослого населения составляет от 0,5–2,0% у лиц молодого и зрелого возраста до 10–15% у лиц пожилого и старческого возраста. Исходя из этих данных, ФП в значительной степени является гериатрической патологией, а значит, связанные с ней проблемы в первую очередь касаются лиц старших возрастных групп.

Следует напомнить, что риск для жизни пациентов с ФП в основном связан с тромбоэмболическими осложнениями (ТЭО). По данным Фремингемского исследования, у больных с неревматической ФП частота развития инсульта в 5 раз выше, чем среди лиц без ФП. При этом если учитывать случаи транзиторного нарушения мозгового кровообращения и клинически «немые» инсульты, то частота ишемических поражений головного мозга среди больных с неклапанной ФП окажется еще в 1,5 раза выше. Кроме тромбоэмболических поражений мозга, у больных с хронической ФП повышен риск развития других системных тромбоэмболий, в частности тромбоэмболии мезентериальных и почечных артерий, а также артерий нижних конечностей. Кроме того, фибрилляция правого предсердия может быть причиной тромбоэмболии легочных артерий. Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации кардиологов и Европейского общества кардиологов (2006), выбор тактики ведения таких больных может достаточно свободно варьировать между антитромбоцитарными и антикоагулянтными препаратами. В.Ю. Лишневецкая и соавторы (2008), рассматривая проблемы антитромботической терапии у больных пожилого возраста с ФП, пришли к выводу, что препарат Пентосан полисульфат SP 54 является перспективным средством для профилактики и лечения этой категории пациентов.

И.Я. Ханюкова и соавторы (2008) изучали влияние пентозана полисульфата натриевой соли на показатели гемостаза при ишемической болезни сердца (ИБС) с тромбозом вен нижних конечностей в анамнезе. Было обследовано 23 больных с ИБС со стенокардией напряжения II–III функциональных классов (20 мужчин и 3 женщины в возрасте от 49 до 60 лет). У всех пациентов с ИБС отмечали в анамнезе тромбоз вен нижних конечностей давностью от 2 до 5 лет, а также разной степени выраженности не корригируемую специальной гипохолестериновой диетой дислипидемию. На момент исследования пациенты по различным причинам не принимали статины не менее 4 нед (возникновение побочных эффектов, низкий комплаенс).

Курс лечения препаратом Пентосан полисульфат SP 54 составил 4 нед (2 нед в стационаре и 2 нед амбулаторно). Первые 5 дней препарат назначали в виде внутримышечных инъекций по 50 мг 2 раза в сутки (100 мг), затем вводили перорально — по 2 таблетки (100 мг) 2 раза в сутки до 4 нед. В контрольную группу вошли 16 пациентов с ИБС: 12 мужчин и 4 женщины, средний возраст составил $51,3 \pm 1,21$ года. У всех больных проводили сбор жалоб, анамнеза, осмотр, клинико-инструментальное обследование, биохимическое исследование крови. Все исследования проводили в первые 2 ч после взятия крови до приема препарата и через 2 и 4 нед. Также определяли содержание липидного обмена. О состоянии свертывающей и противосвертывающей системы крови судили по индексу протромбинового времени, количеству фибриногена, определяемому по методу Рутберга. Время рекальцификации плазмы крови, время лизиса эуглобулиновых сгустков, толерантность плазмы крови к гепарину, время агрегации тромбоцитов определяли по унифицированным методикам. На основании полученных результатов, авторы пришли к выводу, что пентозана полисульфат натрия значительно влияет на параметры системы гемостаза, проявляющиеся в большинстве случаев уже через 2 нед от начала приема препарата. В группе больных, получавших пентозана полисульфат натрия, через 2 нед лечения достоверно изменились уровни ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП): содержание ХС ЛПНП снизилось на 11%, а ХС ЛПВП повысилось на 15%. Через 4 нед отмечено существенное снижение уровня триглицеридов (на 27%) и ХС ЛПНП (на 19%), а содержание ХС ЛПВП повысилось на 21%. В контрольной группе показатели липидного спектра крови статистически достоверно не изменились. Таким образом, под влиянием приема пентозана полисульфата натрия улучшается липидный спектр крови, более существенно — к 4-й неделе приема препарата. Побочные эффекты пентозана полисульфата натрия у пациентов не наблюдались.

Представляется перспективным применение пентозана полисульфата натрия в терапии микроангиопатий (например при сахарном диабете). Его способность снижать адгезию и агрегацию тромбоцитов и, благодаря этому, улучшать реологические свойства крови дает возможность проводить профилактику и лечение таких серьезных осложнений сахарного диабета, как непролиферативная диабетическая ретинопатия, синдром диабетической стопы (Laczy B. et al., 2009).

Выбор препарата Пентосан полисульфат SP 54 для профилактики ТО и ТЭО можно назвать оправданным и в свете проблемы аспиринорезистентности, учитывая широкое применение ацетилсалициловой кислоты.

Так, Grundmann и соавторы выявили значительно большее количество аспирино-резистентных лиц (34%) среди больных, перенесших инсульт или инфаркт миокарда по сравнению с группой, не имевшей сердечно-сосудистых катастроф в анамнезе. Mueller



и соавторы в свою очередь продемонстрировали 40% резистентность к ацетилсалициловой кислоте у лиц с повторной окклюзией периферических артерий спустя 18 мес после проведенной ангиопластики. В 2003 г. было проведено проспективное рандомизированное исследование, включившее 326 пациентов, в течение 2 лет получавших аспирин. У 17 (5%) пациентов с лабораторно доказанной резистентностью (с помощью оптической агрегометрии) риск смерти, инфаркта миокарда или инсульта был в 3 раза выше ($p = 0,03$).

Интересной сферой потенциального применения гепариноидов остается ведение пациентов с ишемическим инсультом. В 2002 г. в авторитетном журнале *Stroke* был опубликован Кокрановский систематический обзор (Counsell C., Sandercock P., 2002) относительно применения НМГ или гепариноидов при остром ишемическом инсульте — в него были включены 5 исследований с участием 705 пациентов, у которых проводили прямое сравнение НМГ или гепариноидов с нефракционированным гепарином (НФГ) у лиц с острым подтвержденным или предполагаемым ишемическим инсультом (только те, у которых лечение было начато в течение 14 дней от начала инсульта). В 4 из них сравнивался гепариноид (данапароид) и в 1 — НМГ (эноксапарин) со стандартным НФГ. В целом у 55 из 414 пациентов (13%), которым назначали данапароид или эноксапарин, отмечали глубокий венозный тромбоз, в то время как в группе НФГ таких больных было 65 из 291 (22%). Это снижение было достоверным (ОР 0,52, 95% ДИ 0,56–0,79). Однако количество более крупных событий (легочные эмболии, смерть, внутричерепные и экстрачерепральные геморагии) было недостаточным, чтобы обеспечить надежную оценку более важных преимуществ и рисков. Авторы обзора сделали вывод, что НМГ и гепариноиды снижают частоту глубоких венозных тромбозов по сравнению со стандартными НФГ.

А что же говорится относительно применения гепариноидов при инсульте в зарубежных клинических руководствах? Так, в разделе «Медикаментозное лечение пациентов с кардиогенной эмболией», совсем недавно опубликованных «Рекомендаций АНА/ASA по профилактике инсульта у пациентов, перенесших инсульт или транзиторные ишемические атаки» (2011), указывается, что «пациенты с ФП, перенесшие ИИ или ТИА, имеют повышенный риск развития ИИ при временном прекращении антикоагулянтной терапии, что чаще всего делается для проведения хирургических операций. Вопрос о необходимости ступенчатой терапии гепарином или низкомолекулярными гепариноидами довольно сложный и недавно рассматривался. В целом она необходима пациентам с ФП, которые имеют особенно высокий риск (ИИ или ТИА в последние 3 мес, оценка по CHADS2 в 5–6 баллов, или ревматическая либо механическая патология клапанов сердца)».

Достоинственная альтернатива

Удивительно, но такой эффективный, проверенный временем препарат, доступный как для парентераль-

ного введения в условиях стационара, так и для длительного амбулаторного перорального применения, как Пентосан полисульфат SP 54, зачастую не включается украинскими врачами в круг выбора антитромботических средств! Так что же мы знаем о препарате Пентосан полисульфат SP 54? Это — без преувеличения — уникальный антитромботический препарат, относящийся к группе низкомолекулярных гепариноидов. Этот препарат показан для лечения всех форм тромботических, тромбоэмболических и атеросклеротических заболеваний — острых, подострых и хронических. Препарат также целесообразно назначать с целью профилактики ТО и ТЭО.

Препарат Пентосан полисульфат SP 54 применяют в мире уже более 30 лет. Данный препарат полусинтетический, производится компанией «Bene-Arzneimittel GmbH» стандартизованным способом. Благодаря этому фармакологическое действие препарата является полностью предсказуемым. Механизм профилактического и терапевтического действия препарата Пентосан полисульфат SP 54 заключается в повышении эндогенного фибринолитического потенциала независимо от АТ III. При этом снижается вязкость крови, что также приводит к улучшению перфузии (эластичности эритроцитов). Очень интересен и еще один фармакологический эффект препарата: пентозана полисульфат натрия соль освобождает липопротеидлипазу, снижая таким образом уровень общих липидов, триглицеридов и ХС в плазме крови.

За счет сдвига липопротеиновых фракций в сторону ЛПВП на фоне применения препарата Пентосан полисульфат SP 54 снижается риск развития осложнений атеросклероза, а также он особенно эффективен у пациентов с диабетическими ангиопатиями.

Одним из ключевых преимуществ препарата Пентосан полисульфат SP 54 перед НФГ и НМГ, бесспорно, является возможность длительной ступенчатой терапии: как парентерально в условиях стационара (при лечении острых тяжелых ТО), так и перорально (при назначении с целью длительной амбулаторной профилактики ТО и ТЭО). При высокой степени риска ТЭО препарат обычно вводят по 100 мг (1 мл) внутримышечно через каждые 12 ч. В критических случаях, особенно при острой эмболии или острых и опасных нарушениях артериальной перфузии, вводят до 100 мг через каждые 8 ч в течение 1-го дня лечения. После устранения острых симптомов суточную дозу постепенно снижают до 1 мл (100 мг). Продолжительность лечения составляет обычно 6–8 (не более 10) дней. Препарат Пентосан полисульфат SP 54 можно вводить также путем непрерывной внутривенной капельной инфузии: в 1-й и 2-й день — 300 мг в течение 24 ч; на 3-й и 6-й день — 200 мг в течение 24 ч в адекватном объеме физиологического солевого раствора или раствора декстрозы 5%.

Пентосан полисульфат SP 54 — препарат, безусловно, заслуживающий самого пристального внимания хирургов, терапевтов, эндокринологов и офтальмологов. Его можно с успехом применять для профилактики



глубоких венозных тромбозов, которые являются непосредственной причиной большинства случаев тромбоэмболии легочной артерии у пациентов хирургического профиля, вынужденных соблюдать постельный режим. С целью профилактики тромбоза пациентам хирургического профиля препарат Пентосан полисульфат SP 54 вводят в дозе 100 мг в сутки внутримышечно в течение 7–10 дней. При высокой степени риска развития тромбоэмболии препарат вводят по 100 мг 2 раза в сутки (каждые 12 ч) в течение 7–10 дней. Лечение продолжают в любом случае не менее 7 дней с возможным переходом на пероральный прием препарата. Как уже было отмечено, именно наличие таблетированной формы препарата Пентосан полисульфат SP 54 является одним из ключевых его преимуществ по сравнению с препаратами группы гепарина, благодаря этому возможно на практике реализовать схему «ступенчатой терапии», перейдя с парентерального введения на пероральный прием, а у стабильных, амбулаторных пациентов — сразу назначать препарат внутрь. Пентосан полисульфат SP 54 следует принимать по 3–4 таблетки 3 раза в сутки за 1–2 ч до еды в течение не менее 6–8 нед. За счет кумуляции активного вещества терапевтический эффект полностью проявляется через некоторое время, поэтому лечение следует проводить непрерывно в течение нескольких недель. При положительной клинической динамике (снижение риска ТО и ТЭО, а также улучшение клинического состояния больного) суточная доза препарата может быть снижена уже через несколько недель до 3 таблеток 2–3 раза в сутки. При необходимости лечение может быть продлено на 1 год и более.

Контроль эффективности и безопасности лечения

Препарат Пентосан полисульфат SP 54 можно применять как для лечения тромбозов и тромбоэмболий (острых, подострых и хронических), так и для их профилактики. И при принятии решения о применении этого препарата, как и любого другого антитромботического средства, перед врачом всегда возникает главный вопрос — как обеспечить безопасность терапии и максимально снизить риск геморрагических осложнений? С этой целью для каждой группы антитромботических препаратов на этапе их внедрения в клиническую практику были разработаны определенные лабораторные критерии контроля лечения. Когда больному вводят НФГ, дозу подбирают на основании определения АЧТВ и протромбинового времени. В первые сутки терапии анализ крови проводят непосредственно перед каждой очередной инъекцией. При достижении терапевтического уровня исследование гемостаза осуществляют ежедневно. В последнее время для лечения венозного тромбоза все чаще применяют НМГ (надропарин, эноксапарин, дальтепарин и др.). Главными преимуществами НМГ по сравнению с НФГ является меньшая частота геморрагических осложнений, крайне редкое развитие тромбоцитопений, более продолжи-

тельное действие и отсутствие необходимости частого лабораторного контроля в связи с тем, что при лечении НМГ в умеренных дозах параметры свертывания крови изменяются мало. Однако эти препараты применяются только парентерально (обычно — в течение 7–10 дней) и в подавляющем большинстве случаев — в условиях стационара.

Наиболее часто применяемым препаратом для длительной антитромботической терапии в настоящее время остается не прямой антикоагулянт варфарин — кумариновое производное, обладающее антагонистической активностью относительно витамина К. Индивидуальная реакция на антивитамины К варьирует в очень больших пределах. На их эффективность влияют алиментарные факторы, алкоголь, множество лекарственных средств, а также сопутствующие заболевания печени, желудка и кишечника. Большое значение при приеме варфарина имеет тщательный лабораторный контроль эффективности и безопасности, осуществляющийся с помощью определения так называемого международного нормализованного отношения (МНО), рассчитываемого по формуле:

$$МНО = (ПВ \text{ больного} / \text{среднее нормальное ПВ})^{МІЧ}$$

где ПВ — протромбиновое время; МІЧ — международный индекс чувствительности применяемого тромбопластина.

Следовательно, несмотря на признанную высокую антикоагулянтную эффективность варфарина, при его назначении перед врачом возникает объективная необходимость индивидуально подбирать дозу препарата для достижения целевых значений МНО в конкретной клинической ситуации. Кроме того, необходимо осуществлять регулярный лабораторный мониторинг этого показателя, учитывать такие важные факторы, как комплаенс пациента, понимание им всей значимости контроля лечения, наличие у него сопутствующих заболеваний, одновременный прием других лекарственных препаратов и т. д. Это является критически значимым для обеспечения приемлемого профиля безопасности лечения, в частности для снижения риска геморрагических осложнений. Не стоит забывать и о возможном развитии такого серьезного осложнения, как варфариновые некрозы.

А как же обстоят дела относительно контроля эффективности и безопасности профилактики и лечения тромбозов при применении с этой целью препарата Пентосан полисульфат SP 54? При применении этого антитромботического препарата следует использовать гораздо более простой и доступный для оценки в любой лаборатории маркер — количество тромбоцитов.

В целом такой высокоэффективный препарат из группы гепариноидов, как Пентосан полисульфат SP 54, представляется весьма перспективным антитромботическим средством, несомненно заслуживающим более широкого применения в схемах как профилактики, так и лечения ТО.

Подготовила И. Иванова.



Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика



Украинская медицинская ассоциация



Ужгородский национальный университет



Yalta NeuroSummit
2011

III МЕЖДУНАРОДНЫЙ ИННОВАЦИОННЫЙ СИМПОЗИУМ

«СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ НЕВРОЛОГИИ»

ПРЕИМУЩЕСТВА:

- Наиболее продолжительные в Украине европейские учебные курсы
- Впервые в качестве тренеров — Топ10 эксперты мировой неврологии
- 8 ориентированных на практику инновационных форматов заседания
- Обучение навыкам нахождения незаангажированной информации и оценки достоверности данных
- Симпозиум с двойной аккредитацией: 8 сертификатов, баллы МОЗ и СМЕ-УМА
- Беспрецедентная культурно-развлекательная программа

18-20 сентября 2011
Ялта

ОРГКОМИТЕТ YALTA NEUROSUMMIT:

ВОО «Украинская медицинская ассоциация»
Адрес: 03067, г. Киев, ул. Гарматная 40, оф. 35
Тел.: (+38 067) 439-7258, (+38 044) 227-5676
E-mail: neuroSummit@yma.org.ua

Факс: (+38 044) 404-8579
www.NeuroSummit.org.ua



Обладатель «Золотого Гудвина»
за Лучшее мероприятие СНГ,
Специального приза жюри за Лучшее
креативное решение
Номинации на Гран-При
III Международного фестиваля
Eventаризация 2010



В.І. Денисюк, С.В. Валуєва, А.І. Кланца, О.В. Денисюк,
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова,
Відділення кардіохірургії обласної лікарні, м. Хмельницький

Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, залежно від систолічної функції лівого шлуночка при 2-річному лікуванні

Вступ

Хвороби серцево-судинної системи посідають одне з провідних місць серед причин втрати працездатності та смертності у світі. Частота госпіталізацій, зумовлена хронічною серцевою недостатністю (ХСН), за останні 20 років підвищилася на 155,2%, смертність від ХСН — на 145%. Майже в $\frac{2}{3}$ таких осіб причиною розвитку серцевої недостатності є ішемічна хвороба серця (ІХС) [7, 9]. Доведено, що у таких хворих прогноз ХСН гірший, ніж при ХСН неішемічного походження [4, 5].

На сьогодні проведені чисельні багатоцентрові дослідження, які довели ефективність інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) при ІХС, гіпертонічній хворобі, у постінфарктний період, при ХСН [1, 3, 4, 9]. Нещодавно проведений метааналіз досліджень AIRE, SAVE, TRACE, у яких взяли участь 12 763 хворих із постінфарктною систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) (середня тривалість досліджень — 35 міс), свідчить, що терапія іАПФ призводить до зниження серцево-судинної смертності на 26%, частоти повторних госпіталізацій з приводу прогресування ХСН — на 26%, ризик розвитку повторних інфарктів міокарда (ІМ) — на 20% незалежно від віку, статі, застосування діуретиків, аспірину, бета-адреноблокаторів (БАБ) [4, 6]. Позитивний ефект відзначали в усьому діапазоні вихідної фракції викиду (ФВ) ЛШ [4, 8].

Покращання виживаності на фоні прийому БАБ доведено в багатоцентрових плацебо-контрольованих дослідженнях. 2-річне застосування цих препаратів у постінфарктний період знижує частоту летальних наслідків і нефатальних ІМ на 20–25%, зупинки серця — на 16% [1, 6]. БАБ покращують прогноз

життя і при ХСН. У дослідженнях MERIT-HF, CIBIS-II, COPERNICUS, SENIORS [4, 9] показано, що додавання БАБ до стандартного лікування хворих із клінічно симптомною ХСН із ФВ $\leq 40\%$ від півроку до кількох років супроводжується істотним зниженням смертності на 34–65% і частоти госпіталізацій — на 20–30% [3].

Мета дослідження — встановлення особливостей міокардіальної функції у пізній постінфарктний період залежно від ФВ ЛШ при 2-річному комплексному лікуванні.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 185 пацієнтів із ІХС, ускладненою ХСН I–IIA стадії II–III функціонального класу (ФК), із них 146 хворих перенесли Q-ІМ ≥ 6 міс тому до моменту обстеження. Серед них у 20 пацієнтів була діагностована хронічна постінфарктна аневризма серця. 39 осіб із ІХС без ІМ в анамнезі увійшли в контрольну групу. Середній вік пацієнтів становив $50,32 \pm 1,12$ року. Тривалість спостереження — $1,82 \pm 1,16$ року. ІМ діагностували за загальноприйнятими стандартами.

Осіб, які перенесли один ІМ, було 77,4%, кілька — 22,6%. ХСН I стадії відзначали у 13,7% пацієнтів, ІІА стадії — у 86,3%; ІІ ФК реєстрували у 49,32% хворих, ІІІ ФК — у 50,68%.

Ехокардіографічне обстеження проводили в M- та B-режимах з імпульсною міокардіальною доплерографією на апараті SONOACE 6000C фірми «Medison» за рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства [8]. Для зменшення впливу на показники індивідуальної конституції розраховувалися відповідні індекси.



Ознаками зниженої систолічної функції були ФВ $\leq 45\%$, показник систолічного укорочення діаметра ЛШ (FS) $\leq 28\%$. Виділяли два варіанти ХСН: із систолічною дисфункцією ЛШ при ФВ $< 45\%$; зі збереженою систолічною функцією ЛШ при ФВ $\geq 45\%$ [8].

Обстеження проводили до початку лікування та через 3, 6, 12 і 24 міс.

Усі хворі приймали аторвастатин (20 мг/добу), аспірин (100 мг/добу), клопідогрел (75 мг/добу), бісопролол (2,5–5 мг/добу), периндоприл (2,5–5 мг/добу). За необхідності хворим призначали нітрати, діуретики.

В обстеження не включали хворих з нестабільними формами стенокардії, складними порушеннями ритму та провідності, ревматичною, ендокринною патологією. Усі хворі були проінформовані щодо участі в дослідженні.

Отримані дані оброблені за допомогою програм Microsoft Excel і «SAS 9.1 for Windows 2000». Для оцінки достовірності різниці середніх величин застосували *t*-критерій Стьюдента.

Результати та обговорення

У пацієнтів з ІХС із постінфарктом кардіосклерозом до лікування знижену систолічну функцію (ФВ $< 45\%$) відзначали у 47,62% випадків, що в 2,32 раза більше, ніж у пацієнтів без ІМ. При наявності аневризми ЛШ остання становила 75% (рис. 1).

Аналізуючи типи систолічної функції через 24 міс, у постінфарктний період ФВ $< 45\%$ виявляли у 12,31% осіб (див. рис. 1). У хворих з аневризмою серця поширеність систолічної дисфункції мала тенденцію до збільшення і через 2 роки становила 81,82%. У пацієнтів з ІХС без ІМ останню не відзначали. Отримані результати підтверджувалися даними D.J. Grieve [4] і дослідження TRACE [9], які довели, що у 74% осіб із тяжкою дисфункцією ЛШ у ранній постінфарктний період розвивається клінічна картина ХСН навіть при адекватній терапії.

Порівнюючи показники внутрішньосерцевої гемодинаміки пацієнтів з ІХС без ІМ та з постінфарктом кардіосклерозом із систолічною дисфункцією (рис. 2), порожнини серця, товщина стінок істотно не відрізнялися між групами.

Формування аневризми серця супроводжувалося вираженою дилатацією камер, стоншенням стінок ЛШ ($p < 0,001$). У всіх хворих кінцево-сistolічне напруження (КСН) міокардіальної стінки збільшувалося, що вказувало на дезадаптивний характер ремоделювання [1, 2]. Відсутність істотних відмінностей у функціональних показниках (КСН, ФВ, FS) свідчило про втрату значення етіологічного фактора на перебіг захворювань при ФВ $< 45\%$. У таких пацієнтів жорсткість міокарда зростає, погіршилася активна релаксація ЛШ, зменшився внесок атріальної систоли. Вищеописане свідчило про пригнічення діастолічної функції у таких хворих незалежно від наявності ІМ в анамнезі. Порівнюючи показники внутрішньосерцевої гемодинаміки між пацієнтами з ІХС без ІМ та з постінфарктом кардіосклерозом при систолічній дисфункції впродовж 2-річного лікування, структурно-геометричні показники істотно не змінювалися (див. рис. 2). Товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу та товщина задньої стінки ЛШ у діастолу достовірно зменшилися через півроку ($p < 0,05$), що супроводжувалося достовірним зниженням КСН на 16,08% ($p < 0,001$) уже через 3 міс лікування, в подальшому показник залишився на досягнутих рівнях. Отримані дані вказують на те, що 24-місячна терапія здатна сповільнити прогресування дезадаптивного ремоделювання, і тим самим — прогресування ХСН у таких хворих.

Аналізуючи показники міокардіальної функції у хворих, які перенесли ІМ із аневризмою ЛШ з ФВ $< 45\%$ протягом першого року (див. рис. 2), лінійні й об'ємні показники серця, товщина стінок ЛШ істотно не змінилися. Наступні 12 міс відзначалася тенденція до їх збільшення. КСН достовірно зменшилося

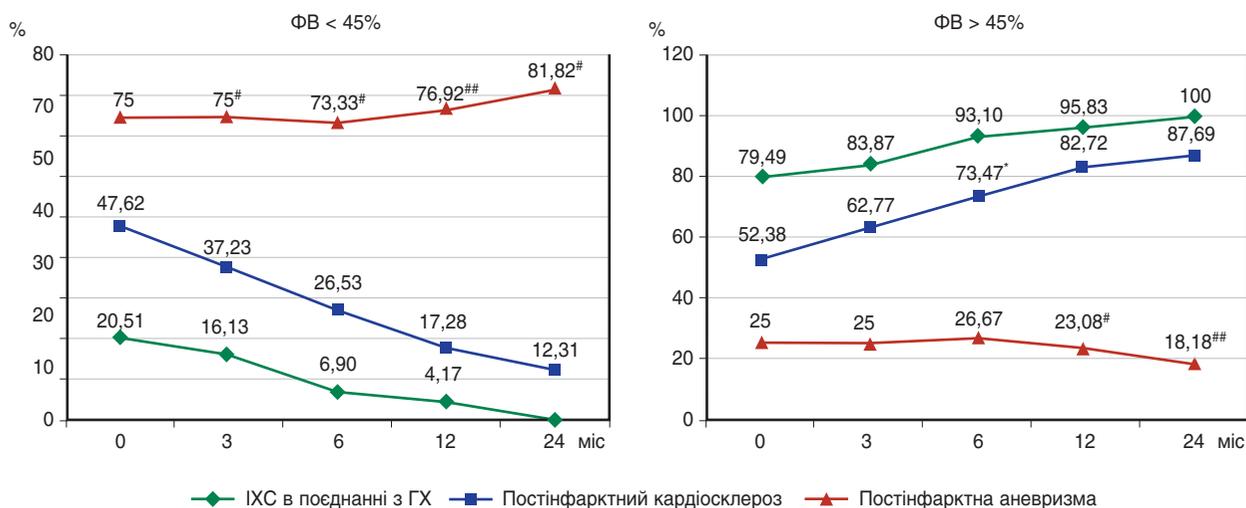


Рис. 1. Динаміка змін ФВ в обстежених хворих різних груп під впливом 2-річного лікування

Примітка: вірогідність різниці величин залежно від ФВ між хворими з ІХС без ІМ та з постінфарктом кардіосклерозом: * — $p < 0,05$; між хворими, які перенесли ІМ без та з аневризмою ЛШ: # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$.

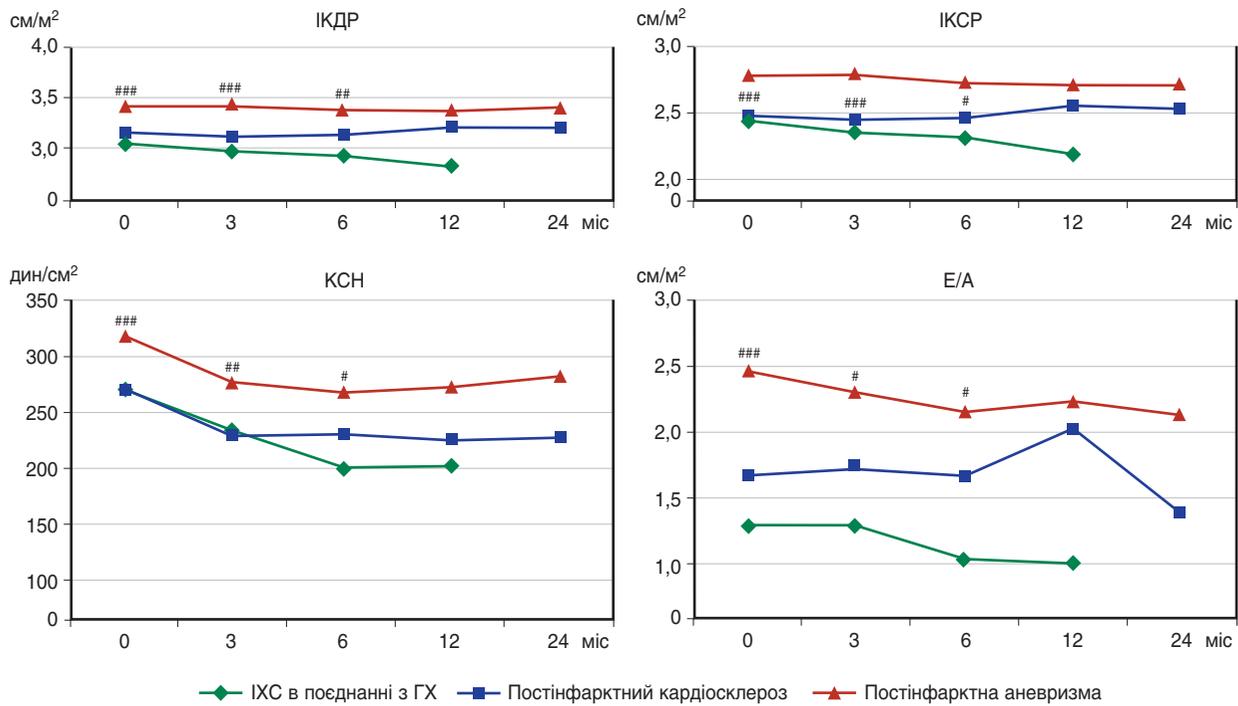


Рис. 2. Динаміка показників внутрішньосерцевої гемодинаміки при ФВ < 45% у хворих різних груп під впливом 2-річної терапії

Примітка: вірогідність різниці величин показників упродовж 2-річного лікування між хворими, які перенесли ІМ без та з аневризмом ЛШ: # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$; ### — $p < 0,001$.

вже через 6 міс ($p < 0,05$) і мало позитивну динаміку протягом наступних 6 міс, у подальшому збільшувалося неістотно. Показники діастолічного трансмітрального кровотоку змінилися несуттєво.

Отже, у хворих з постінфарктною аневризмом серця із ФВ < 45% 24-місячна терапія вірогідно не впливала на структурно-геометричні параметри серця. Протягом першого року істотне зменшення міокардіального напруження було свідченням сповільнення процесів постінфарктного ремоделювання. Наростання дилатації порожнин упродовж другого року свідчило про прогресування дезадаптивного ремоделювання. Показники насосної функції та параметри діастолічного трансмітрального кровообігу істотно не змінювалися протягом 24 міс, що свідчило про сповільнення прогресування ХСН у таких хворих.

При збереженій систолічній функції ЛШ в осіб із постінфарктним кардіосклерозом відзначали достовірне підвищення лінійних (індекс кінцево-діастолічного розміру (ІКДР), індекс кінцево-сistolічного розміру (ІКСР), індекс лівого передсердя (ІЛП), індекс діаметру аорти (ІДА) ($p < 0,001$)) та об'ємних показників ЛШ (індекс кінцево-діастолічного об'єму (ІКДО), індекс кінцево-сistolічного об'єму (ІКСО) ($p < 0,001$)), зменшення товщини стінок ЛШ ($p < 0,001$) порівняно з пацієнтами з ІХС без ІМ (рис. 3).

В обстежених пацієнтів із збереженою ФВ 3-місячна терапія сприяла достовірному зниженню товщини стінок ЛШ ($p < 0,05$) та КСН ($p < 0,001$) (див. рис. 3). Через півроку з лінійних показників знизилися ІКДР, індекс правого шлуночка (ІПШ), з об'ємних — ІКДО, ІКСО ($p < 0,05$), що привело до істотного зменшення КСН ($p < 0,001$); ФВ, FS

лише мали тенденцію до збільшення. Через рік усі структурно-геометричні показники істотно знизилися ($p < 0,001$). У результаті ФВ, FS збільшилися несуттєво, при наявності ІМ — достовірно ($p < 0,05$). Протягом наступного року показники міокардіальної функції мали позитивну динаміку, однак істотно не змінювалися порівняно з результатами, отриманими через 12 міс. Вищезазначене свідчить, що 24-місячна терапія у хворих із ФВ > 45% сприяла регресу ремоделювання, зменшувала КСН, покращувала систолічну функцію [2]. Отримані дані підтверджуються дослідженнями CIBIS-II, COPERNICUS, SENIORS, CONSENSUS, V-HE FT II, SOLVD [3, 4], в яких доведено, що іАПФ і БАБ за рахунок нейрогормональної та кардіопротекторної дії ефективно покращують систолічну функцію ЛШ і виживаність пацієнтів із ХСН.

Висновки

1. Розвиток систолічної дисфункції супроводжується вираженою дилатацією камер, стоншенням стінок ЛШ, збільшенням КСН, що вказує на дезадаптивний характер ремоделювання незалежно від наявності ІМ в анамнезі.
2. У хворих зі збереженою систолічною функцією наростання дилатаційних процесів компенсувалося гіпертрофією стінок ЛШ, що свідчило про адаптивний характер процесів ремоделювання.
3. У хворих, які перенесли ІМ, через 24 міс ФВ > 45% відзначали майже в 4 рази рідше; при наявності аневризми серця вона збільшилася до 81,82%.
4. У пацієнтів з ІХС незалежно від наявності ІМ в анамнезі та розвитку аневризми із ФВ < 45% упродовж

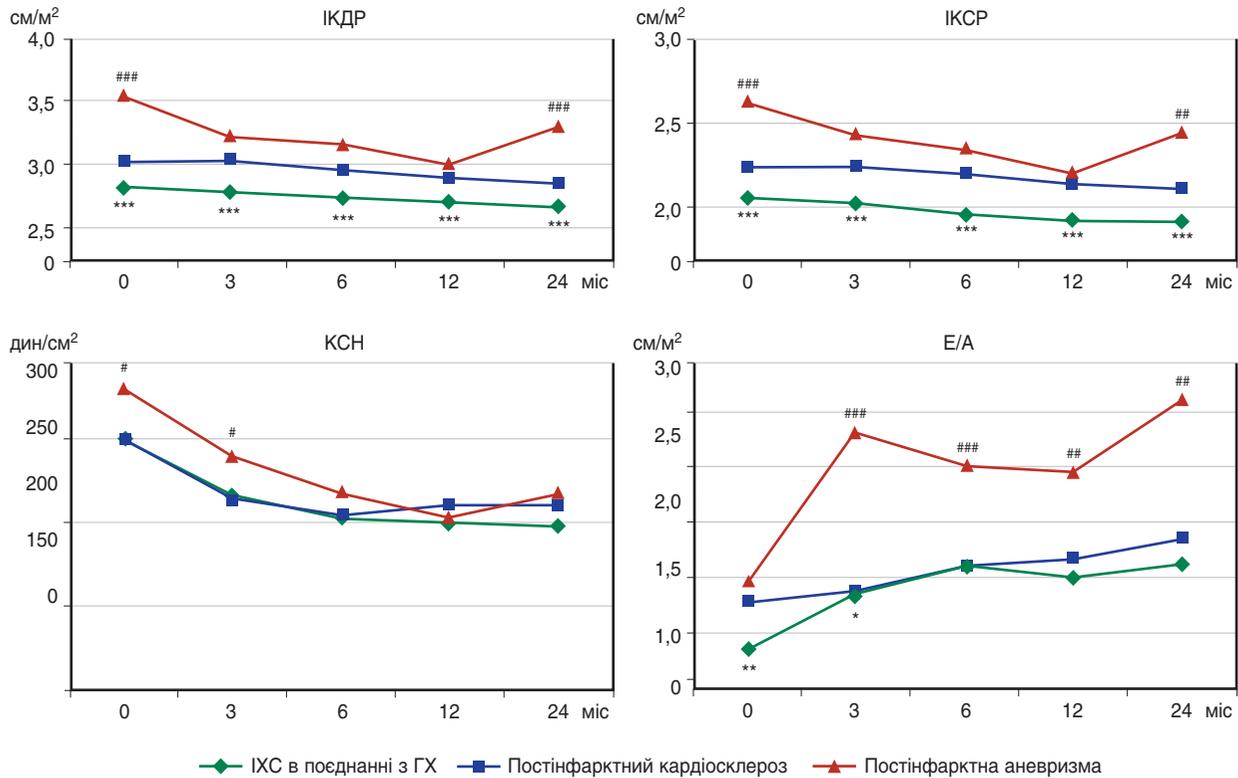


Рис. 3. Динаміка показників міокардіальної функції при ФВ > 45% в обстежених хворих різних груп протягом 2-річного лікування

Примітка: вірогідність різниці величин показників упродовж 2-річного лікування між хворими з ІХС без ІМ та з постінфарктним кардіосклерозом: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; між хворими, які перенесли ІМ без та з аневризмою ЛШ: # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$; ### — $p < 0,001$.

лікування структурно-функціональні показники істотно не змінювалися, що свідчило про сповільнення прогресування ХСН у таких хворих.

5. У пацієнтів з ІХС без ІМ та з постінфарктним кардіосклерозом із ФВ > 45% 24-місячна терапія сприяла регресу ремоделювання, зменшувала КСН, покращувала систолічну функцію ЛШ.

Література

- Амосова К.М., Безродний А.Б., Прудкий І.В. та ін. Порівняльна оцінка впливу бісопрололу та метопрололу на ремоделювання та систолічну функцію лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда із фракцією викиду менше 45% при тривалому спостереженні // Серце і судини. — 2007; 4: 38–45.
- Денисюк В.І., Валуєва С.В. Особливості внутрішньо-серцевої гемодинаміки в пізньому постінфарктному періоді в поєднанні з гіпертонічною хворобою, можливості її корекції під впливом стандартної 24-місячної терапії // Кровообіг і гемостаз. — 2007; 3: 48–53.
- Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure // Eur. Heart J. — 2005; 26 (11): 1115–1140.
- Fonarow G.C., Stough W.G., Abraham W.T. et al. for the OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. A Report From the

OPTIMIZE-HF Registry // J. Am. Coll. Cardiol. — Aug. 21, 2007; 50: 768–77.

5. Goldberg R.J., Currie K., White K. et al. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]) // Amer. J. Cardiol. — 2004; 93: 288–293.

6. Gottdiener J.S., Bednarz J., Devereux R. et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2004; 17: 1086–119.

7. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O. et al. for the Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events // Arch. Intern. Med. — 2003; 163: 2345–2353.

8. Hare J.L., Brown J.K., Marwick T.H. Performance of conventional echocardiographic parameters and myocardial measurements in the sequential evaluation of left ventricular function // Am. J. Cardiol. — 2008; 101: 706–711.

9. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009; 53: e1–90.



АНОНС

Министерство здравоохранения Украины
 Национальная академия медицинских наук Украины
 Главное управление здравоохранения Харьковской областной государственной администрации
 ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского» НАМН Украины, г. Харьков
 Украинская ассоциация эндокринных хирургов
 Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
 Министерство здравоохранения Московской области
 ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»
 (Российский центр эндокринной хирургии)

Второй украинско-российский симпозиум с международным участием

Современные аспекты хирургической эндокринологии. Участие терапевта-эндокринолога

29 сентября — 1 октября 2011 года, г. Харьков, Украина

Программа симпозиума

1. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез
 2. Хирургия надпочечников
 3. Новые медицинские технологии в хирургической эндокринологии
 4. Гнойно-септические осложнения при сахарном диабете
 5. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний: преемственность в работе терапевта и хирурга
- В работе симпозиума примут участие ведущие специалисты в области хирургической и терапевтической эндокринологии Украины, России и других стран. Предполагается издание сборника докладов, вошедших в программу конференции.

Оргкомитет:

61002, г. Харьков, ул. Артема, 10, ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского» НАМН Украины, тел.: (057) 700-45-39, тел./факс: (057) 700-45-38; e-mail: org@ipep.com.ua

АНОНС

ДУ «Институт проблем эндокринної патології імені В.Я. Данилевського» НАМН України

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків» НАМН України
 Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
 Харківський національний медичний університет МОЗ України

Науково-практична конференція з міжнародною участю

Ендокринна патологія у віковому аспекті

27–28 жовтня 2011 року, м. Харків

Пріоритетні питання конференції

- Вплив вікового фактора на формування та характер перебігу ендокринної патології
- Сучасні підходи до діагностики, лікування та реабілітації хворих із ендокринною патологією дитячого, підліткового, репродуктивного та похилого віку
- Удосконалення медичної допомоги населенню з ендокринною патологією з урахуванням вікових особливостей структури та перебігу ендокринопатій

Передбачено видання збірника доповідей, що увійшли до програми конференції.

Місце проведення: Харківський національний медичний університет, просп. Леніна, 4, корпус «Б».

За довідками звертатися за адресою: 61002, м. Харків, вул. Артема, 10, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського» НАМН України.

Тел.: (057) 700-45-39, тел./факс: (057) 700-45-38;

e-mail: org@ipep.com.ua





Экстракт семян конского каштана в лечении хронической венозной недостаточности

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) — застой крови в нижних конечностях, обусловленный неспособностью вен транспортировать кровь назад к сердцу. Типичные симптомы ХВН обычно проявляются на ногах и включают изменения кожи, боль при ходьбе или после длительного стояния, отеки и формирование незаживающих ран. В медицине экстракт семян конского каштана (ЭСКК) применяют при лечении ХВН. В этой статье рассматривается 3 систематических обзора, 18 клинических исследований (1258 пациентов) и 3 обсервационных исследования (10 725 пациентов), в которых ЭСКК применяли при лечении ХВН. В целом полученные результаты свидетельствуют о том, что ЭСКК приводит к достоверному уменьшению симптомов ХВН (таких как боль в ногах, отек и зуд), чем плацебо. Эти данные поддерживаются доказательствами, полученными в ходе обсервационных исследований. Результаты исследований показали, что ЭСКК является более эффективным средством в лечении зуда, покраснения, слабости и отека голени, чем препараты, которые обычно применяют при лечении отеков ног. При лечении ЭСКК могут развиваться слабовыраженные и обратимые побочные эффекты (такие как запор, диарея, рвота, тошнота, головная боль, зуд и головокружение), которые отмечают редко. О серьезных побочных эффектах, связанных с терапией ХВН ЭСКК, не сообщалось. Необработанные семена конского каштана очень ядовиты и их следует отличать от съедобных семян сладкого каштана.

Общие данные

ХВН — это неспособность вен транспортировать кровь обратно к сердцу, что связано с несостоятельностью однонаправленных клапанов вен ног. Это повреждение вызвано сгустками крови (тромбоз глупо-

боких вен) или другими факторами, такими как наследственные нарушения. В результате кровь начинает «застаиваться», что приводит к повышению давления в венах ног. Симптомы ХВН включают: утомляемость и боль в ногах, изменения кожи в виде сухости, чешуйчатости и изменения ее цвета, отеки, экзему, варикозное расширение вен, ощущение огрубения и «одревянения» кожи (липодерматосклероз) и/или язвы в области ног (открытые раны на ногах, которые не заживают в течение 6 нед). В целом боль — нетипичное проявление ХВН, однако некоторые пациенты наряду с тяжестью в нижних конечностях испытывают приступообразную боль в мышцах ног, возникающую после длительного стояния. У некоторых пациентов формируются болезненные язвы. ХВН часто разделяют на три стадии: I стадия — отек (эдема), II стадия — отек + изменения кожи и III стадия — наличие открытых или заживших язв. Последняя считается наиболее тяжелой стадией ХВН. Кроме того, существуют и другие системы классификации, которые однако пока что широко не применяются в литературе.

Известно, что у 20–25% женщин и у 10–15% мужчин отмечают ХВН, причем распространенность с возрастом повышается (Siebert et al., 2002). ХВН иногда обозначают как постфлебитический или посттромботический, или посттромбофлебитический синдром. Обычные методы терапии включают: хирургическое лечение, применение сдавливающих чулок или биндажей с тем, чтобы способствовать току крови. Однако комплаенс при использовании чулок может быть низким, в особенности если чулки/биндажи неудобны. Сообщается, что сочетание компрессии и медикаментозной терапии, предотвращающей отек, приводит к более выраженному улучшению, чем применение любого из методов по отдельности.

**Конский каштан
(*Aesculus hippocastanum* L.)**

Конский каштан представляет собой крупное округлое по форме дерево высотой 25–30 м, ствол толстый и короткий. Крупные листья обычно делятся на 5 или 7 листков и имеют четко выраженные края. Родиной дерева является Северная и Центральная Азия, но сейчас оно распространено по всему миру (Ernst et al., 2001). Плоды конского каштана — круглые, колючие, сферические образования диаметром примерно 4 см. Когда он созревает, зеленая кожура лопается и оголяет один или несколько крупных гладких блестящих коричневых орехов/семян (которые часто называют *conkers*). Семена конского каштана очень ядовиты и их не следует употреблять в пищу, потому что они могут вызывать тяжелые гастроинтестинальные нарушения (рвоту, диарею) и нейротоксические реакции (судорожные сокращения мышц, слабость, потерю координации, мидриаз, паралич и ступор). Семена конского каштана следует отличать от съедобных семян сладкого каштана (*Castanea sativa* L.) (Rotblatt et al., 2002).

Необработанный конский каштан содержит токсин, который называют эскулин. Он может повышать риск кровотечения ввиду его способности тормозить процесс образования кровяных сгустков (антитромботический эффект). Поэтому семена конского каштана обрабатывают с целью удаления токсина, получая таким образом очищенный ЭСКК. Активным компонентом конского каштана является вещество, содержащееся в экстракте, — флавоноид эсцин. В сосудах конечностей, поврежденных вследствие ХВН, скапливаются белые клетки крови (лейкоциты). Они обуславливают активацию ряда энзимов, таких как эластаза и гиалуронидаза, принимающих участие в процессах распада протеинов в стенках капилляров, что в свою очередь приводит к отеку и изменениям кожи, связанным с ХВН. В исследованиях на клеточном уровне было показано, что эсцин ЭСКК ингибирует вышеупомянутые ферменты. Эсцин также имеет диуретический эффект (способствует выведению мочи).

Традиционно пациенты принимали семена конского каштана при лечении варикозного расширения вен, геморроя, воспаления вен (флебита), диареи, лихорадки и гипертрофии простаты (Ernst et al., 2001). Кору конского каштана применяли при лечении малярии и дизентерии, а листья — экземы, менструальной боли, отека мягких тканей, кашля, артрита и ревматизма (Ernst et al., 2001). Иногда кору конского каштана применяли местно в виде аппликаций при лечении волчанки и язв кожи. ЭСКК применяли перорально при лечении ХВН и целого ряда других состояний или как топический препарат при лечении волчанки и язв кожи (Rotblatt et al., 2002). ЭСКК является третьим по уровню продаж в Германии препаратом растительного происхождения (Bedard et al. 2002). Дневная стандартизи-

рованная доза для сухого экстракта конского каштана — 600 мг, содержащая 100–150 мг эсцина (Pittler et al., 1998).

Доказательные данные, подвергающиеся анализу**Информация об эффективности**

- *Систематические обзоры:* проводили три систематических исследования. Первый обзор был опубликован в 1998 г. и включал анализ 13 клинических исследований (Pittler et al., 1998). Во втором обзоре (Siebert et al., 2002) анализировали 18 исследований и 3 обсервационных исследования. Третье представляло собой обновленный вариант первого, которое проводилось в рамках обзора Кокрановской группы по заболеваниям периферических сосудов. Во всех трех систематических обзорах были несколько разные критерии включения (Pittler et al., 2004).

- *Клинические исследования:* в вышеупомянутых обзорах было идентифицировано 18 релевантных исследований (1258 пациентов). В 14 из них также применяли плацебо, а в 6 исследованиях ЭКСС сравнивали с другими способами лечения (компрессионные чулки или препараты, которые предотвращают отеки. Два исследования не были опубликованы.

- *Другие исследования:* в систематическом обзоре Siebert и соавторов (Siebert et al., 2002) рассматривалось три обсервационных исследования (10 725 пациентов).

Принимая во внимание высокий научный уровень вышеприведенных исследований, другие типы исследований не анализировали.

Информация о безопасности

- *Систематические обзоры:* в упомянутых трех систематических обзорах сообщалось о побочных эффектах, связанных с приемом ЭСКК при лечении ХВН (Siebert U. et al., 2002; Pittler et al., 1998; Pittler et al., 2004).

- *Клинические исследования:* в 9 из 18 исследований, которые анализировали в систематических обзорах, сообщались данные о побочных эффектах.

- *Другие исследования:* во всех обсервационных исследованиях, выявленных в процессе систематического анализа (Siebert et al., 2002), сообщались данные о побочных эффектах. О последних в целом известно из описаний клинических случаев, лабораторных и описательных исследований (Farah et al., 2000).

Доказательные данные об эффективности**Результаты исследований**

Данные о применении ЭСКК при лечении ХВН приведены в 3 систематических обзорах (Siebert et al., 2002; Pittler et al., 1998; Pittler et al., 2004), которые включают 18 клинических исследований. В них



в целом приняло участие более 1258 пациентов (от 16 до 240 в каждом отдельном исследовании с длительностью терапии до 12 нед). Следует отметить, что так как в этих систематических обзорах использовали несколько разные критерии поиска, были отобраны разные исследования. В целом они были проведены достаточно эффективно, однако комплаенс (действительно ли пациент принимал препарат?) мониторировали только в трех исследованиях. Выборки в основном были небольшие (лишь в четырех исследованиях приняло участие более 100 лиц в каждом), а в двух исследованиях не сообщалось, на основании чего был установлен диагноз ХВН. Еще по крайней мере в двух исследованиях сообщалось о том, что значительное количество участников было исключено из исследования до его завершения (известно о соответствующих показателях в 13,3 и 19,5%). Эти факторы могут исказить результаты исследования. Авторы всех трех систематических обзоров отмечали, что они могли упустить некоторые исследования и соответственно не включить их в анализ. Результаты обзоров свидетельствуют о том, что:

- в целом ЭСКК по сравнению с плацебо приводит к значительному уменьшению выраженности симптомов ХВН;
- такое проявление ХВН, как боль в ногах, оценивали в шести плацебо-контролируемых исследованиях (n = 552) и во всех было показано значительное уменьшение ее выраженности у пациентов, получавших ЭСКК. По данным метаанализа трех исследований (312 пациентов), у пациентов, принимавших ЭСКК, выраженность боли уменьшалась в 4 раза. В одном исследовании, в котором ЭСКК сравнивали с О-гидроксиэтил-рутозидами, сообщалось об отсутствии отличий в плане выраженности боли между группами;
- отеки оценивали в пяти исследованиях (n = 512). В четырех из них (n = 461) было показано значительное снижение частоты отеков у лиц, принимавших ЭСКК, по сравнению с пациентами, принимающими плацебо. В одном исследовании также сообщалось, что ЭСКК может оказывать протективный эффект в плане развития отеков;
- зуд (лат. *pruritus*) оценивали в шести плацебо-контролируемых исследованиях (n = 542). В четырех из них (n = 404) — значительное снижение частоты этого симптома на фоне терапии ЭСКК. В метаанализе трех исследований (n = 194) было показано, что ЭСКК приводит к 2-кратному уменьшению выраженности зуда по сравнению с плацебо. Результаты двух других исследований подтверждают эти данные;
- объем ног изучали в шести плацебо-контролируемых исследованиях (n = 440). В метаанализе результатов трех исследований (n = 200) сообщалось об уменьшении объема ног в среднем на 46 мл при лечении ЭСКК. Не было отмечено существенной разницы в объеме ног пациентов, принимавших ЭСКК и О-гидроксиэтил-рутозиды или использо-

вавших компрессионные чулки. В одном исследовании сообщается, что уменьшение среднего объема ног, наблюдаемое при приеме ЭСКК, может сохраняться до 6 нед после прекращения лечения;

- окружность голени и лодыжки оценивали в семи плацебо-контролируемых исследованиях (n = 480). Отличия, о которых речь пойдет ниже, видимо обусловлены тем фактом, что в разных обзорах рассматривались разные исследования, и они отличались относительно особенностей пациентов, в частности по стадиям ХВН:

— в четырех исследованиях сообщалось о значительном уменьшении окружности лодыжки. В обзоре Pittler и соавторов (Pittler et al., 2004) (n = 80), основывающемся на анализе трех исследований, говорилось об уменьшении окружности лодыжки в среднем на 4,7 мм. В обзоре Siebert и соавторов (Siebert et al., 2002) сообщалось об уменьшении окружности голени на 4,5 см (данные трех исследований, n = 208). В двух исследованиях с применением ЭСКК и О-гидроксиэтил-рутозидов не было выявлено четких отличий в показателях окружности голени;

- в двух исследованиях (n = 60) сообщалось о том, что ЭСКК значительно уменьшает окружность голени. В обзоре Pittler и соавторов (Pittler et al., 2004) приведено значение в среднем 3,5 мм (на основании данных трех исследований, n = 80). В обзоре Siebert и соавторов (Siebert et al., 2002) оценили среднее уменьшение окружности в 4 см. В одном исследовании сообщалось, что ЭСКК приводит к более выраженному уменьшению окружности голени по сравнению с лечением О-гидроксиэтил-рутозидами (в среднем 6,8 мм);

- судороги в икроножных мышцах изучали в двух исследованиях (n = 241). Метаанализ полученных результатов не выявил четкого влияния ЭСКК на этот симптом;

- утомляемость ног и тяжесть в них — симптомы, которые изучали в трех исследованиях (n = 332). Аналогичным образом не было отмечено положительного влияния ЭСКК на эти симптомы по сравнению с плацебо;

- ни в одном из обзоров не приводились данные об эффективности терапии в зависимости от разных стадий ХВН.

Результаты обсервационных исследований

В трех обсервационных исследованиях сообщалось об эффективности ЭСКК при лечении ХВН (n = 10 725). Длительность лечения варьировала от 4 нед до 6 мес.

По результатам двух исследований (Masuhr et al., 1994; Greeske et al., 1996), терапия ЭСКК приводила к уменьшению отечности у 84% пациентов с ХВН, боли — у 91% и уменьшению выраженности ощущения тяжести в ногах — у 85%. В третьем обсервационном исследовании эти данные подтверждались (Leskow et al., 1996).



Данные о безопасности

Употребление необработанных (а следовательно ядовитых) семян конского каштана может приводить к рвоте, диарее, спазмам мышц, слабости, потере координации, расширению зрачков (мидриаз), параличам и ступору. В ряде публикаций сообщалось о летальных исходах у детей, которые употребляли необработанные семена конского каштана, однако не выявлено ни одного задокументированного подобного случая.

Данные о побочных эффектах, приведенные в трех систематических обзорах (Siebert et al., 2002; Pittler et al., 1996; Pittler et al., 2004), девяти клинических и трех обсервационных исследованиях, свидетельствуют о том, что:

- в целом нет видимой разницы в частоте побочных эффектов между пациентами, принимающими ЭСКК и плацебо (Siebert et al., 2002);

- слабовыраженные и обратимые побочные эффекты, связанные с приемом ЭСКК в рамках терапии ХВН, включают желудочно-кишечные нарушения (запор, диарею, тошноту и рвоту), головную боль, зуд (pruritus), покраснение, утомляемость и головокружение;

- побочные эффекты отмечают нечасто. Сводные данные трех обсервационных исследований (Masuhr et al., 1994; Greeske et al., 1996; Leskow et al., 1996) свидетельствуют о том, что каждый двухсотый пациент, принимающий ЭСКК при лечении ХВН, перенесет побочный эффект; однако, по данным клинических исследований, примерно 5 пациентов из двухсот, принимающих ЭСКК, перенесли побочный эффект (Pittler et al., 2004);

- четких отличий в частоте побочных эффектов у пациентов, принимающих ЭСКК и диосмин или использующих компрессионные чулки, не отмечено;

- ни в одном исследовании не сообщалось о тяжелых побочных эффектах.

Список литературы находится в редакции.

Подготовил К. Кремец.



PHARMA WERNIGERODE

*Нова сторінка
в житті ваших ніг*

- Хронічна венозна недостатність
- набряки й судоми в литкових м'язах
- Варикозне розширення вен
- біль і відчуття важкості в ногах

краплі Ескузан



Патогенетические механизмы и принципы лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЛГ) — это заболевание, являющееся осложнением тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), при котором в ЛА сохраняются организованные тромбоэмболы (ТЭ) вследствие неполного растворения тромбов. Впервые старые плотные тромбы в легочном стволе описал немецкий клиницист Von Juirgensen в 1908 г. и предположил, что значительное ограничение кровотока в легочном русле не всегда приводит к мгновенной смерти [1]. В последующем в опытах на собаках было показано, что облитерация около 60% легочного сосудистого русла может не сопровождаться снижением артериального давления, а смерть наступает, когда окклюзия достигает 90% [2]. Ljungdahl в 1928 г. впервые описал пациентов с правожелудочковой сердечной недостаточностью (ПЖСН), развившейся в отдаленные сроки после перенесенной ТЭЛА [1]. Если раньше ХТЛГ считали редким заболеванием, то в настоящее время эту патологию диагностируют все чаще. Так, по данным F. Dentali и соавторов, ХТЛГ развивается у 8,8% пациентов, при этом у половины из этих пациентов не отмечают симптомов ЛГ [3]. Критериями диагностики ХТЛГ в этом исследовании было наличие у пациентов, перенесших ТЭЛА, дефектов перфузии при сцинтиграфии легких и систолического давления в ЛА (СДЛА) > 40 мм рт. ст. в покое при доплерэхокардиографии [3].

Симптомы ЛГ хорошо известны. Наиболее часто больные жалуются на одышку, слабость, головокружение, боли в грудной клетке, обмороки. При повышении СДЛА > 75 мм рт. ст. пациентов часто беспокоит кашель, провоцирующийся физической нагрузкой, кровохарканье. При тяжелой гипоксемии ($PaO_2 < 60$ мм рт. ст.) появляется цианоз кожных покровов [4]. У многих пациентов ХТЛГ симптомы

заболевания развиваются поздно, при этом эхокардиографическое исследование позволяет выявить нарушение функции правого желудочка (ПЖ) до манифестации всех клинических проявлений ЛГ. Ранняя диагностика такого течения заболевания еще не разработана [5]. Важным является отсутствие в анамнезе некоторых больных ХТЛГ указаний на перенесенную ТЭЛА. По данным M. Riedel и соавторов, у 13 (17%) из 76 пациентов с ХТЛГ, подтвержденной ангиографией, основной жалобой была постепенно нарастающая в течение от 1 года до 9 лет одышка [6]. Клинических проявлений ТЭЛА в анамнезе у этой группы пациентов не было: пациенты не отмечали болей в грудной клетке, кровохарканья, внезапно возникшей одышки, не страдали пневмонией. Течение заболевания при этом было более тяжелым: из 13 пациентов через 2,8 года умерли 9 (69%) больных в отличие от группы пациентов с диагностированной ранее ТЭЛА (ни один пациент из 14 не скончался от ЛГ) и рецидивирующей ТЭЛА (из 24 больных умерли 4 пациента (16%). Это, вероятнее всего, было связано с более высоким уровнем среднего давления в ЛА при катетеризации сердца ($54,5 \pm 19,3$ мм рт. ст.) в отличие от пациентов с ХТЛГ и установленной ТЭЛА в анамнезе (среднее давление в ЛА $16,1 \pm 3,5$ мм рт. ст.), а также от пациентов с рецидивирующей ТЭЛА (среднее давление в ЛА $24,9 \pm 18,8$ мм рт. ст.) [6]. Неспецифические симптомы и отсутствие указаний в анамнезе на ранее перенесенную ТЭЛА приводят к ошибкам в диагностике ХТЛГ и позднему началу лечения. У пациентов, перенесших ТЭЛА, необходимо тщательно выявлять клинические симптомы ЛГ. В случае, если во время стационарного лечения по поводу ТЭЛА у пациента были признаки дисфункции ПЖ (дилатация ПЖ (конечно-диастолический диаметр (КДД) > 30 мм

или соотношение КДД ПЖ к КДД левого желудочка (ЛЖ) более одного в четырехкамерной позиции, скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки [7] или повышение давления в ЛА, через 36 мес после эпизода эмболии, необходимо провести контрольную доплерэхокардиографию для исключения ЛГ. Методом выбора для скрининга больных ХТЛГ является перфузионная сцинтиграфия легких, являющаяся более чувствительным методом в диагностике этого варианта ЛГ, чем компьютерная томография (КТ) [8]. КТ органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием при ХТЛГ позволяет выявить полную обструкцию, наличие спаек, перетяжек, интимальные нарушения в ЛА. Однако отсутствие изменений при КТ-ангиографии не исключает наличие опережающей ХТЛГ [9]. Для окончательного установления диагноза и определения дальнейшей тактики ведения пациента с ХТЛГ необходимо обследовать больного в специализированном центре, где есть возможность проведения катетеризации полостей сердца [10]. Диагноз ХТЛГ основан на наличии прекапиллярной ЛГ (среднее давление в ЛА ≥ 25 мм рт. ст., давление заклинивания в ЛА ≤ 15 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 240 дин/с/см⁵) у пациентов с множественными организованными окклюзирующими тромбами/эмболами в эластичных ЛА (главные, долевые, сегментарные, субсегментарные).

Патогенез ХТЛГ

Патоморфологическим субстратом ХТЛГ являются нелизированные ТЭ, которые вызывают обструкцию артерий малого круга кровообращения различной степени выраженности. В большинстве случаев формирования ХТЛГ обструкции подвергается более 40% сосудистого русла. По мнению В.С. Савельева и соавторов, заболевание чаще развивается у пациентов с поражением ЛА крупного калибра, у которых эмболия своевременно не диагностировалась и активное ее лечение не проводилось [4]. С помощью локального тромболитика проходимость легочного артериального русла полностью восстанавливается. Однако в некоторых случаях по невыясненным пока причинам резорбция не происходит и в ЛА эмболы превращаются в организованные сгустки. Вероятно, в этом процессе важную роль играют нарушения гемостаза, фибринолиза, рецидивирующие эмболии [11]. В исследовании М. Wolf и соавторов было показано, что с формированием ХТЛГ ассоциируются повышенные уровни фактора VIII, волчаночный антикоагулянт и антифосфолипидные антитела [12].

При ХТЛГ происходит ремоделирование как крупных, так и мелких ЛА. Во внутривентрикулярном сегменте ЛА, долевых и сегментарных артериях, где локализуются тромбы, исчезает интима, происходят инфильтрации и гипертрофия меди, что постепенно приводит к уменьшению их просвета [13]. Окклюзия ЛА приводит к постепенному ремоделированию правых отделов сердца и формированию ПЖСН. Появ-

ление одышки после бессимптомного периода, иногда длящегося годами, может быть связано не только с рецидивирующей ТЭЛА, но и развитием локального тромбоза [11]. Еще в 1935 г. Brenner отметил, что тромбоз мелких ЛА часто наблюдается у пациентов с организованными тромбами в главных ЛА, причем клинические симптомы, характерные для их окклюзии, были лишь у небольшого количества пациентов [1]. Тромбоз *in situ* вторичен, связан с малым током крови выше закупоренной ЛА, а также в артериях, не связанных с обструкцией, аналогично изменениям при идиопатической ЛГ (ИЛГ). Вследствие снижения перфузии и уменьшения сердечного выброса развивается артериальная гипоксемия, что приводит к гипервязкости крови, повреждению эндотелиальных клеток, снижению продукции эндогенных релаксирующих факторов, в том числе простаглицлина, простагландина E₂ и оксида азота, а также активации симпатoadреналовой системы, что приводит к дополнительному спазму легочных артериол [4].

Маркеры неблагоприятного течения ХТЛГ

Вовлечение сосудистого эндотелия в прогрессирование ЛГ отражает эндотелин-1. Образование эндотелина-1 усиливается при воздействии на эндотелиальные клетки тромбина, вазопрессина, интерлейкина-1, ангиотензина II, а также при возникновении гипоксии [14, 15]. У больных ХТЛГ, как и у пациентов с ИЛГ, отмечено повышение синтеза эндотелина-1 наряду с увеличением экспрессии рецепторов к эндотелину на поверхности гладкомышечных клеток в ЛА [16]. В высоких концентрациях эндотелин-1, связываясь с рецептором на поверхности гладкомышечных клеток, повышает внутриклеточную концентрацию ионов Ca²⁺, что способствует их делению, усилению сокращения, вазоконстрикции. Эндотелин-1 играет ключевую роль в ремоделировании легочных артериол и коррелирует с клинической (функциональный класс (ФК) по NYHA, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы) и гемодинамической (среднее давление в ЛА) тяжестью заболевания [17]. Уровень эндотелина-1 до тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) может использоваться как неинвазивный параметр для оценки исхода операции, так как отражает степень вторичной артериопатии, являющейся причиной резидуальной ЛГ после оперативного вмешательства у пациентов с ХТЛГ. Повышенное ЛСС после операции приводит к гемодинамической нестабильности, ПЖСН и повышению смертности пациентов [18].

Для оценки тяжести ЛГ может использоваться уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP), который синтезируется преимущественно кардиомиоцитами желудочков. В исследованиях было показано, что Nt-proBNP, неактивный предшественник BNP, коррелирует с СДЛА и может способствовать в установлении диагноза ХТЛГ у пациентов, перенесших ТЭЛА [19]. BNP помогает выявить дисфункцию ПЖ при ЛГ [20, 21], имеет важное прогностическое значение в оценке развития ПЖСН и смертности пациентов с ХТЛГ [22, 23].



Наряду с повышением Nt-proBNP у пациентов, страдающих ХТЛГ с нарушением функции ПЖ (фракция выброса $29 \pm 2\%$) и сохраненной функцией ЛЖ (фракция выброса $51 \pm 3\%$), наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа, его растворимого рецептора 1 и 2, интерлейкина-6 и -10), увеличивается уровень С-реактивного белка, что отражает активацию иммунной системы, аналогично пациентам с хронической сердечной недостаточности (ХСН) с дисфункцией ЛЖ [24].

В последнее время активно изучается новый маркер повреждения миокарда — белок-переносчик жирных кислот, или кардиальный белок, связывающий свободные жирные кислоты. Это цитозольный белок с небольшой молекулярной массой 15 кДа, синтезирующийся в сердце — органе, где активно происходит метаболизм жирных кислот [25]. В исследовании G. Haltern было показано, что при остром инфаркте миокарда белок, связывающий свободные жирные кислоты в добавление к сердечному тропонину Т, в первые 4 ч после появления симптомов показал высокую чувствительность в диагностике этого заболевания, особенно у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST [26]. При ТЭЛА белок, связывающий свободные жирные кислоты, определенный при госпитализации пациента в клинику, является сильным независимым предиктором смерти в ранние сроки и в течение 30 дней после ТЭЛА в противоположность Nt-proBNP и тропонину, которые показали не столь значительную предсказательную ценность [27]. Н-FAВР является перспективным ранним индикатором дисфункции ПЖ и повреждения миокарда и у больных ХТЛГ [28]. У пациентов с ХТЛГ высокий уровень Н-FAВР наряду с таким гемодинамическим показателем, как среднее давление в правом предсердии, ассоциировался с неблагоприятным исходом заболевания [29]. Остается открытым вопрос о влиянии лечения на уровни Н-FAВР, неизвестны также количественные показатели белка при различной степени тяжести заболевания.

Лечение ХТЛГ

При лечении ХТЛГ применяется как медикаментозная терапия, так и хирургические методы. Методом выбора при лечении больных ХТЛГ является ТЭЭ из ЛА. Эта операция впервые была выполнена в 1956 г. [30]. Большой вклад в разработку хирургического лечения ХТЛГ в России внесла клиника академика В.С. Савельева. Показаниями к ТЭЭ, по данным В.С. Савельева, являются повышение давления в стволе ЛА до 50–95 мм рт. ст., наличие проксимального характера поражения легочного сосудистого русла, продолжительность заболевания не более 3 лет от момента эмболии [31]. По данным других авторов, показаниями к ТЭЭ служит наличие организованных тромбов в главных, долевых и/или проксимальном отделе сегментарных ЛА, ЛСС > 300 дин/с/см⁻⁵; ухудшение гемодинамических параметров, пропор-

циональное нарушению перфузии ЛА; отсутствие значимых сопутствующих заболеваний, которые могли бы стать противопоказанием к операции [10, 32, 33]. После хирургического лечения у пациентов наблюдается улучшение ФК ХСН по Нью-Йоркской классификации, уменьшается одышка, увеличивается продолжительность жизни [34, 35]. Противопоказанием к проведению ТЭЭ является недостаточность ЛЖ [36]. Выраженная ПЖСН, пожилой возраст больных увеличивают периоперационную летальность, однако не исключают возможность проведения ТЭЭ [37]. Увеличение уровня смертности, а также формирование резидуальной послеоперационной ЛГ, когда ЛСС после ТЭЭ составляет > 500 дин/с/см⁻⁵, чаще наблюдается у пациентов с ЛСС до операции > 1000 дин/с/см⁻⁵. Уровень летальности после операции ТЭЭ ранее составлял 17–23%, однако совершенствование хирургической техники, накопленный опыт, мультидисциплинарный подход к больным, привлечение к лечебному процессу кардиологов, пульмонологов и других специалистов позволили снизить летальность в центрах, специализирующихся на лечении больных ХТЛГ, до 4–7% [32, 38].

Несмотря на успехи хирургического лечения ХТЛГ, в настоящее время около 50% пациентов, имеющих симптомы ЛГ, лечатся только медикаментозно. Это связано с поражением дистального русла ЛА, а также с сопутствующими заболеваниями [11, 32, 39]. Кроме того, у 10% пациентов ЛГ сохраняется после ТЭЭ, что связано с вовлечением дистального легочного сосудистого русла [11, 32]. Таким образом, медикаментозную терапию при ХТЛГ следует применять при наличии противопоказаний к хирургическому лечению до оперативного лечения с целью улучшения гемодинамики и после операции в случае сохранения повышенного давления в ЛА или рецидива ЛГ после ТЭЭ [40].

Всем пациентам с ХТЛГ показана длительная антикоагулянтная терапия (обычно применяются антагонисты витамина К) с целью предотвращения рецидива ТЭЛА и тромбообразования в ЛА, артериолах и микроциркуляторном русле [41]. По данным E. Mayer и соавторов, антикоагулянтную терапию следует назначать сразу после установления диагноза и продолжать в течение всей жизни пациента [42] вне зависимости, есть у больного тромбофилические состояния или нет [43]. Целевые значения МНО при терапии варфарином должны находиться в терапевтическом диапазоне от 2 до 3. В случае, когда варфарин противопоказан или оказался неэффективен в профилактике тромбозов, возможно назначение низкомолекулярных гепаринов или ингибитора фактора Ха (фондапаринукс) [44]. При развитии ПЖСН больным ХТЛГ показано лечение диуретиками. В случае гипоксемии, способствующей легочной вазоконстрикции, рекомендовано применение оксигенотерапии. Вдыхание кислорода следует проводить с целью поддержания насыщения крови кислородом $> 90\%$. Пациентам необходимо проводить вакцинацию от гриппа, избегать тяжелых физических нагрузок [44].

Женщинам репродуктивного возраста не рекомендована беременность, поскольку было показано, что длительно протекающие тяжелые легочные сосудистые заболевания приводят к материнской смертности в 30–50% случаев [45]. В связи с повышением риска венозного тромбоза пациенткам не рекомендован прием эстрогенсодержащих препаратов [46].

Учитывая схожие изменения в дистальных ЛА у больных ХТЛГ и ИЛГ, а также некоторые общие механизмы патогенеза этих патологических состояний, у больных ХТЛГ начинают применять группы препаратов, использующиеся для лечения ИЛГ: антагонисты рецепторов эндотелина-1, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 и простаноиды [33, 40, 44]. Пока исследования этих препаратов при ХТЛГ немногочисленны, большинство испытаний не были рандомизированными, не контролировались плацебо и включали в себя небольшое количество пациентов с неоперабельной или резидуальной ЛГ [46–48]. В исследовании BENEFIT (Bosentan Effects in Inoperable Forms of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension), включавшем 157 пациентов с ХТЛГ, было показано, что у больных, принимавших бозентан (неселективный антагонист рецепторов эндотелина-1) в течение 4 мес, по сравнению с группой плацебо отмечалось улучшение гемодинамических показателей (снижалось ЛСС, увеличивался сердечный индекс (СИ)). Также на фоне терапии бозентаном отмечалось снижение уровня BNP, что, возможно, было связано с уменьшением нагрузки на ПЖ [49]. Антагонисты рецепторов эндотелина-1, блокируя рецепторы на поверхности гладкомышечных клеток, способствуют вазодилатации, уменьшению пролиферации гладкомышечных клеток. При ЛГ бозентан применяется в начальной дозе 62,5 мг 2 раза в день с последующим повышением дозы до 125 мг 2 раза в сутки. Клинические исследования проходят новые селективные антагонисты рецепторов эндотелина-1 ситаксентан, амбризентан и другие.

Эффекты ингибитора фосфодиэстеразы-5 — силденафила — связаны с накоплением внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата, что приводит к вазодилатации посредством увеличения высвобождения оксида азота. Препарат также замедляет пролиферацию гладкомышечных клеток и агрегацию тромбоцитов [50]. По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, включавшего всего у 19 пациентов ХТЛГ, применение силденафила в течение года у неоперабельных больных ХТЛГ приводило к увеличению переносимости физической нагрузки (по тесту 6-минутной ходьбы), уменьшению выраженности одышки (по шкале Борга), ЛСС и содержания BNP в крови [51]. При легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) силденафил изучен у большого количества пациентов (278 больных ИЛГ, ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани и врожденными системно-легочными шунтами). У этой группы пациентов силденафил показал свою эффективность по сравнению с плацебо. Так,

у пациентов, принимающих силденафил перорально в дозе 20, 40, 80 мг в течение 12 нед, увеличивалась дистанция в тесте 6-минутной ходьбы на 45, 46 и 50 м соответственно ($p < 0,001$ для всех сравнений), также уменьшалось среднее давление в ЛА, улучшался ФК ЛГ [52]. Управлением по контролю качества продуктов и лекарств (США) для пациентов с ЛАГ одобрена доза 20 мг, которую назначают перорально 3 раза в день.

В настоящее время для лечения ЛАГ применяют эпопростенол, илопрост и трепростинил. Эпопростенол (простагландин I_2) является синтетической солью простаглицина. В связи с тем, что при комнатной температуре эпопростенол стабилен в течение 8 ч, препарат вводится в виде внутривенной инфузии с помощью помпы и постоянных катетеров. Простаглицин, синтезирующийся преимущественно эндотелиальными клетками, является мощным эндогенным вазодилататором. Кроме того, было показано его антиагрегационное, цитопротективное и антипролиферативное действие [53]. Отмечены также позитивные изменения гемодинамики, прямое инотропное действие на сердце. В исследовании N. Nagaya и соавторов 21 больному ХТЛГ (III–IV ФК ХСН, ЛСС > 1200 дин \times с \times см $^{-5}$, в течение в среднем 46 дней перед ТЭЭ внутривенно вводили эпопростенол. После лечения отмечалось улучшение гемодинамических показателей: уменьшалось ЛСС, увеличивался СИ. Выявленные изменения ассоциировались со снижением концентрации Nt-proBNP, что может являться отражением улучшения функции ПЖ [54]. Аналогичные положительные эффекты были отмечены при лечении пациентов с ХТЛГ трепростинилом, аналогом эпопростенола, вводимым подкожно в течение года [55]. Результаты исследований стабильного аналога простаглицина илопроста, более сильного вазодилататора, чем эпопростенол, у пациентов с ХТЛГ противоречивы. В исследовании S. Krug и соавторов на небольшой популяции больных ХТЛГ (20 человек) было выявлено, что показатели центральной гемодинамики до и через 20 мин после вдыхания 5 мг илопроста через небулайзер достоверно улучшаются [56]. В другом исследовании, включавшем 10 больных, илопрост, вводимый непосредственно перед операцией в дозе 33 мкг, не влиял на центральную гемодинамику, однако при ингаляции препарата после операции среднее давление в ЛА и ЛСС значительно снижалось [57]. Ингаляционный илопрост разрешен к применению во многих странах мира с целью лечения ИЛГ, ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани и неоперабельной ХТЛГ III–IV ФК.

Заключение

Важно, что медикаментозная терапия, применяющаяся при ХТЛГ не должна задерживать проведение хирургического лечения (ТЭЭ), являющегося пока наиболее эффективным [58]. При ХТЛГ фармакологические агенты (бозентан, аналоги простаглицина, антагонисты рецепторов фосфодиэстеразы-5 должны



быть «мостом» для проведения ТЭЭ из ЛА [33]. Для точного определения эффективности этих современных препаратов при ХТЛГ необходимо дальнейшее проведение крупных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований.

Литература

- Magidson O., Jabson G. Thrombosis of the main pulmonary arteries // *Br. Heart J.* — 1955; 17: 207–218
- Gibbon J.H. Jr., Hopkinson M., Churchill E.D. Changes in the circulation produced by gradual occlusion of the pulmonary artery // *J. Clin. Invest.* — 1932; 11 (3): 543–553.
- Dentali F., Donadini M., Gianni M. et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism // *Thromb. Res.* — 2009; 124 (3): 256–258.
- Savel'ev V.S., editor. *Phlebology. Guide for Physicians.* M.: Meditsina; 2001. Russian (Савельев В.С., редактор. *Флебология. Руководство для врачей.* М.: Медицина, 2001).
- Fedullo P.F., Auger W.R., Channick R.N. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Clin. Chest. Med.* — 1995; 16: 353–374.
- Riedel M., Stanek V., Widimsky J., Prerovsky I. Longterm Follow-up of Patients with Pulmonary Thromboembolism // *Chest.* — 1982; 81: 151–158.
- Grifoni S., Olivotto I., Cecchini P. et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction // *Circulation.* — 2000; 101 (24): 2817–22.
- Tunariu N., Gibbs S.J., Win Z. et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension // *J. Nucl. Med.* — 2007; 48: 680–684.
- Galié N., Hooper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // *Eur. Heart J.* — 2009; 30: 2493–2537.
- Torbicki A. Pulmonary thromboembolic disease. Clinical management of acute and chronic disease // *Rev. Esp. Cardiol.* — 2010; 63 (7): 832–849.
- Dartevelle P., Fadel E., Mussot S. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* — 2004; 23: 637–648.
- Wolf M., Boyer-Neumann C., Parent F. et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* — 2000; 15: 395–399.
- Arnoni R.T., Jatene F.B., Bernardo W.M. et al. Medial hypertrophy in patients with pulmonary embolism: anatomopathological study // *Arq. Bras. Cardiol.* — 2007; 88 (6): 660–666.
- Roytberg G.E., Strutynskiy A.V. *Internal medicine. Circulatory system.* M.: Binom; 2003. Russian (Ройтберг П.Е., Струтынский А.В. *Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система.* — М.: Бином; 2003).
- Galié N., Manes A., Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension // *Cardiovasc. Res.* — 2004; 61: 227–237.
- Bauer M., Wilkens H., Langer F. et al. Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension // *Circulation.* — 2002; 105: 1034–1036.
- Humbert M., Morrell N.W., Archer S.L. et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004; 43: 13–24.
- Reesink H.J., Meijer R.C., Lutter R. et al. Hemodynamic and Clinical Correlates of Endothelin-1 in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension // *Circ. J.* — 2006; 70: 1058–1063.
- Dentali F., Donadini M., Gianni M. Brain natriuretic peptide as a preclinical marker of chronic pulmonary hypertension in patients with pulmonary embolism // *Intern. Emerg. Med.* — 2009; 4 (2): 123–128.
- Mukoyama M., Nakao K., Hosoda K. et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide // *J. Clin. Invest.* — 1991; 87: 1402–1412.
- Fijalkowska A., Kurzyna M., Torbicki A. et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension // *Chest.* — 2006; 129 (5): 1313–1321
- Donadini M., Dentali F., Ageno W. Brain natriuretic peptide and preclinical chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Intern. Emerg. Med.* — 2009; 4: 441–442.
- Reesink H.J., Tulevski I.I., Marcus J.T. et al. Brain natriuretic peptide as noninvasive marker of the severity of right ventricular dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Ann. Thorac. Surg.* — 2007; 84 (2): 537–43.
- Von Haehling S., von Bardeleben R.S., Kramm T. et al. Inflammation in right ventricular dysfunction due to thromboembolic pulmonary hypertension // *Int. J. Cardiol.* — 2010; 144 (2): 206–11.
- Pelsters M.M., Hermens W.T., Glatz J.F. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury // *Clinica Chimica Acta* — 2005; 352: 15–35.
- Haltern G., Peiniger S., Bufe A. et al. Comparison of usefulness of heart-type fatty acid binding protein versus cardiac troponin T for diagnosis of acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* — 2010; 105 (1): 1–9.
- Puls M., Dellas C., Lankeit M. et al. Heart-type fatty acidbinding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism // *Eur. Heart J.* — 2007; 28: 224–229.
- Orfanos S.E., Zakynthinos S. Heart biomarkers as prognostic tools for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a step forward by the fatty acid-binding protein // *Eur. Respir. J.* — 2008; 31: 915–917.
- Lankeit M., Dellas C., Panzenbock A. et al. Heart-type fatty acid-binding protein for risk assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* — 2008; 31: 1024–1029.
- Hollister L., Cull V. The syndrome of chronic thrombosis of the major pulmonary arteries // *American Journal of Medicine.* — 1956; 21: 312–320.
- Savel'ev V.C., Yablokov E.G., Kirienko A.I. *Massive pulmonary thromboembolism.* — M.: Meditsina; 1990. Russian (Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириенко А.И. *Массивная тромбоземболия легочной артерии.* — М.: Медицина; 1990).
- Keogh A., Mayer E., Benza R. et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009; 54: S67–S77.
- Wittine L.M., Auger W.R. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* — 2010; 12 (2): 131–141.
- Condliffe R., Kiely D.G., Gibbs S.R. et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* — 2008; 177: 1122–1127.
- Corsico A.G., D'Armini A.M., Cerveri I. et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2008; 178: 419–424.
- Ono F., Nagaya N., Okumura H. et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction // *Chest.* — 2003; 123 (5): 1583–1588.
- Lapina T.V., Vishnevsky A.A. Methods of treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2007; 4: 58–61. Russian (Лапина Т.В., Вишневский А.А. Методы лечения хронической тромбоземболической легочной гипертензии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2007; 4: 58–61).
- Jamieson S., Kapelanski D., Sakakibara N. et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. — *Ann. Thorac. Surg.* — 2003; 76: 1457–1464.

Полный список литературы, включающий 58 пунктов, находится в редакции. Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована в журнале «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», 2011, 7 (2): 199–203.



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

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, отримують 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. 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: (044) 249-70-03; факс: (044) 249-70-03, 275-42-09;
e-mail: stragh@bigmir.net



К вопросу о когнитивной реабилитации пациентов, перенесших острый церебральный инсульт

Когнитивная реабилитация (КР) в клинике нервных болезней, имея многолетнюю историю, в последние десятилетия получила мощное развитие, что может быть связано с прорывом высокотехнологических методов диагностики и лечения нарушений когнитивных (познавательных функций) либо с активным общественным вниманием к проблеме формирования и прогрессирования заболеваний, касающихся нарушений когнитивной сферы. Заложена как функциональная дисциплина основоположником отечественной нейропсихологии А.Р. Лурией, она получила новое развитие как прикладная отрасль единой системы нейрореабилитации в трудах отечественных и зарубежных исследователей (Найдин В.Л. и др., 2002; Шкловский В.М., 2003; Цветкова Л.С., 2004; Prigatano, 2002; Ginarte-Arias Y., 2002) [5, 32, 49, 57].

Первые воздействия на высшие психические функции, описанные в доступной литературе, были во второй половине XIX века направлены на восстановление расстройств речи у пострадавших после черепно-мозговых травм [57]. В начале XX века эмпирические результаты предыдущих исследователей получили свое теоретическое обоснование и послужили фундаментальной основой новому направлению в медицине в трудах А.Р. Лурии, П.К. Анохина, Л.С. Выготского, К. Гольдштейна, О. Зангвилла [5, 57]. Между тем длительное время практическая область применения КР ограничивалась лишь восстановлением речи либо реабилитацией зрительного восприятия [5, 9, 57]. Реабилитация логопедических и зрительных нарушений за долгие годы была реализована при различных речевых синдромах (динамической, эфферентной и афферентной моторной афазии, акустико-гностической сенсорной афазии), зрительно-агностическом, аутопатогностическом и анозгностическом, алексическом, аграфическом и апрактическом синдромах.

Наряду со специальными логопедическими методиками, направленными на восстановление экспрес-

сивной и импрессивной речи, правильной лексико-грамматической конструкции фраз, на освоение письма и счета, были разработаны специальные изометрические и изотонические приемы для речевых мышц; разработаны методы лечебной физкультуры для выработки правильной очередности двигательных актов, для воссоздания пространственной схемы нарушенных при апраксии действий, специальный логопедический массаж, электростимуляция оральных мышц, выработка различных компенсаторных приемов с использованием опорных зрительных, слуховых и пространственных ориентиров — схем, графиков, рисунков, звуковых сигналов и т. д.

Остальные ментальные функции, особенно базовые (память, внимание), продолжали оставаться факкультативным аксессуаром, не входившим в сферу интересов даже амбулаторно-поликлинической службы, курировавшей данную категорию больных после выписки. В то же время, как показали последние исследования, снижение когнитивных функций (КФ), являясь прямо пропорциональным снижению качества жизни больных, так и ее продолжительности, повышает процент не только смертности, но и инвалидизации, наносит бесспорный социально-экономический ущерб обществу, ставя данную проблему в разряд общегосударственных [5, 27, 32, 49].

Между тем более широкое и всестороннее развитие КР получила в конце XX века, что, несомненно, было связано с резким повышением выживаемости пациентов, ранее находившихся в условиях паллиативной курации. Так, как свидетельствуют многочисленные литературные данные, за последние десятилетия значительно снизилась смертность от таких заболеваний, как инфаркт миокарда, церебральный инсульт (ЦИ), повысились возможности их ранней диагностики, расширилась и улучшилась сфера терапевтических услуг данной категории пациентов [21, 51]. Последнее отразилось как на продолжительности, так и на самом качестве жизни пациентов, перенесших сосудистую

катастрофу [5, 57]. Более первостепенное значение стали приобретать последствия, не несшие, на первый взгляд, витально значимых функций, но нарушения которых представляло огромную как медико-биологическую, так и социально-экономическую проблему.

В то же время продолжают колоссально развиваться смежные с неврологией дисциплины, открывающие возможные патогенетические механизмы нарушения КФ, что отражается на появлении новых концепций в области нейронаук и их практического воплощения в КР [5, 11, 21, 40, 49, 51, 57]. Все большее значение не только для неврологов, но и для специалистов других дисциплин приобретает сохранность когнитивной сферы, выдвигаются новые подходы по восстановлению нейронов головного мозга традиционными и альтернативными методами [1, 5, 27, 49, 53, 60]. При этом современная нейрореабилитация акцентирует свое внимание на восстановлении базовых психических функций (мнестических и аттенциальных), а также способности к планированию и решению проблем ввиду того, что появились бесспорные доказательства их причастности к степени восстановления не только социальной адаптации, но и нейрональной активности [5, 27, 32, 47, 49].

Известно, что каждый отдел мозга соответственно их структурно-функциональной организации, согласно концепции А.Р. Лурии, вносит специфический вклад в формирование КФ [31]. Так, первый блок включает медиобазальные отделы коры: гиппокамп, мамиллярные тела, медиальные ядра таламуса и связанные с ним структуры лимбической системы. Второй блок — теменные, височные, затылочные доли коры. Третий блок состоит из лобных долей головного мозга. При этом каждый блок реализует определенные функции. Первый блок — уровень сознания, внимание, память (модально-неспецифические формы), мышление, эмоциональный фон. Второй блок — гнозис, праксис, память (модально-специфические формы), третий блок — семантическое мышление [31]. Современные высокотехнологические исследования подтвердили и углубили концепцию А.Р. Лурии, выявив не только структурно-функциональные закономерности КФ, но и их иерархичность в процессе онто- и филогенеза [5, 27, 31, 44, 49]. Так, на примере когнитивных параметров первого блока, формирование сознания и памяти (модально-неспецифических форм) происходит в процессе формирования продолговатого мозга. Внимание формируется при развитии в процессе фило- и онтогенеза среднего мозга.

Эмоции закладываются при формировании диэнцефальной области. При этом поражение иерархически более нижележащих структур приводит к более глубокому когнитивному дефекту [5, 27, 31]. При раздражении вышележащих и более сложно организованных отделов наблюдаются более легкие формы когнитивных расстройств. Так, например, при поражении срединных структур ствола наблюдаются нарушения сознания до комы, а медиобазальных отде-

лов — трудности ориентировки во времени, в себе. Это видно на примере всех когнитивных параметров первого блока, в том числе памяти. Если при поражении продолговатого мозга наблюдаются анте- и ретроградные амнезии, то при поражении иерархически вышележащих — медиобазальных отделов височной и лобной долей — нарушения семантической (логической) памяти.

Если при поражении нижележащих отделов — продолговатого и среднего мозга — страдают более примитивные формы внимания — произвольное, то при поражении вышележащих структур — нарушение произвольного внимания, усиление произвольного внимания. При поражении диэнцефальной области — повышение эмоциональной реактивности, эмоциональная нестабильность, акритичность. При поражении медиобазальных отделов — эмоциональный паралич, изменение личности [31]. Эмпирически установленная строгая структурно-функциональная иерархия подтвердила свое существование в виде множества концепций онтогенеза, достаточно широко описанных в литературе [5, 27, 31].

В то же время при различной патологии головного мозга, в том числе при остром ЦИ, как указывают современные авторы, динамика прогрессирования поражения различных когнитивных параметров согласуется с тяжестью состояния соответственно иерархической организации центральной нервной системы (ЦНС) в фило- и онтогенезе [5, 27, 51]. Как указывают современные авторы, сознание, занимающее наиболее нижнюю нишу в фило-, онтогенетической иерархии, более устойчиво к повреждающим внешним воздействиям и нарушается при обширном массивном поражении головного мозга [5, 31]. Различные виды памяти, базирующиеся на уровне верхних отделов продолговатого мозга, всего среднего мозга и диэнцефальной области в зависимости от иерархической организации также по-разному устойчивы к повреждающему воздействию. Так, наиболее устойчивые формы — кинестетическая, затем аудиальная и зрительная.

С учетом вышеизложенного организация системы КР больных с ЦИ на протяжении последних десятилетий претерпела значительные изменения и в современном виде включает раннюю комплексную адекватную коррекцию когнитивных нарушений с позиций системного подхода (П.К. Анохин, Л.С. Выготский), основанного на филоонтогенетическом принципе развития нервной системы. Так, как рекомендует ряд авторов [5, 27], КР больных с ЦИ в острый период заболевания включает как специфические (при различных когнитивных нарушениях), так и неспецифические (общие) принципы. Неспецифические принципы КР пациентов, перенесших острый ЦИ:

- максимально раннее начало (1–3-е сутки);
- последовательность и непрерывность на всех этапах под контролем функциональных проб;
- адекватная клиническая и нейропсихологическая диагностика динамики состояния;
- комплексность (междисциплинарный подход).



Специфические принципы КР при сохранном сознании с развитием у пациента только нейродинамических нарушений (поражение первого структурно-функционального блока):

- тренинг нейродинамических параметров и мышления, в том числе дифференцированными компьютерными программами [5, 11];
- вербальное воздействие (психологические методы, в том числе убеждение, суггестия, самовнушение по методу Куэ) [5, 9, 49, 60];
- невербальное воздействие (физиотерапия (естественными и преформированными факторами), кинезитерапия, альтернативная терапия, в том числе музыка-, арт-, танц-, анима-, ароматерапия) [3, 13, 50, 53, 60].

С учетом интегративного подхода, согласно филогенетической организации головного мозга, рядом авторов был разработан алгоритм коррекции когнитивных нарушений первого блока у пациентов с острым ЦИ (рисунок).

При развитии у больных с острым ЦИ не только нейродинамических, но и других нарушений (поражения второго и третьего структурно-функциональных блоков) в основу КР необходимо включать следующие специфические принципы:

- веерный принцип — расширение от мономодального подхода к полимодальному, начиная с опоры на сохранную модальность;
- правило «Step By Step» («шаг за шагом») — постепенное расширение и усложнение задания после его выполнения;
- позиция «Гиперпротекции» — повышение самооценки больного независимо от полученных пациентом результатов со стимуляцией положительных эмоций.

Специфические (при нарушении сознания) принципы КР:

- дозирование и прерывистость сеанса (от минимально короткого воздействия к более продолжи-

тельному под контролем основных вегетологических параметров);

- с учетом онтофилогенетической иерархии (стимуляция от более филогенетически древних структур к более молодым).

Так, при КР стимуляция начинается с активизации экстероцепции (массаж, стимуляция поочередно разнофактурным материалом), проприоцепции (кинезитерапия, вибромассаж, электростатический массаж, лимфодренаж), обоняния (неспецифические: приятные запахи ванили, кофе и т. д., специфические: любимые ароматы, духи). Постепенно присоединяется аудиальная стимуляция, начиная с невербальных индифферентных звуков ритмики, колокольчика, натуральных звуков природы, затем вербальных (речь близких, речь индифферентных людей, любимые мелодии), и зрительная афферентация (изменение освещенности, окружение яркими, контрастными по цвету предметами, знакомыми рисунками) с учетом индивидуальных особенностей. Таким образом, постепенно расширяя воздействие на стимулируемые информационные каналы до полного (в идеале) восстановления сознания [5, 26]. Такие основные принципы ведения КР больных, перенесших острый ЦИ, в ранней комплексной терапии, включающей как фармакологический, так и нефармакологический подход.

Между тем, как свидетельствуют литературные данные, современная КР больных с острым ЦИ базируется в основном на фармакологических методах, имеющиеся немедикаментозные методы когнитивной коррекции предполагают их использование в ранний восстановительный период, когда компенсаторные процессы мозга максимально исчерпаны [5, 21, 27]. В то же время, как отмечают исследователи, неадекватное назначение лекарственных препаратов становится в последнее время очевидной проблемой. Более 40% пациентов с различными когнитивными нарушениями в развитых странах принимают нейролептические препараты, назначение которых без предварительного лечения другими методами вызывает существенные побочные эффекты (особенно при применении у лиц с деменцией), снижающие уровень благополучия и качества жизни и ускоряющие угасание КФ [45, 60]. Поэтому изыскание способов активного воздействия на когнитивную сферу нелекарственными методами получило в последние годы широкий отзыв как среди исследователей-неврологов, так и среди специалистов смежных дисциплин.

Самым известным традиционным нелекарственным методом воздействия на когнитивную сферу был и продолжает оставаться метод физиотерапии как наиболее экономически доступный, воспроизводимый, имеющий минимальное количество побочных эффектов [3, 34, 37, 55]. Изучению влияния разнообразных физиотерапевтических методов на улучшение когнитивного статуса при различных нозологиях посвящено огромное количество работ как отечественных, так и зарубежных исследователей [10, 16–18, 24, 37, 55].

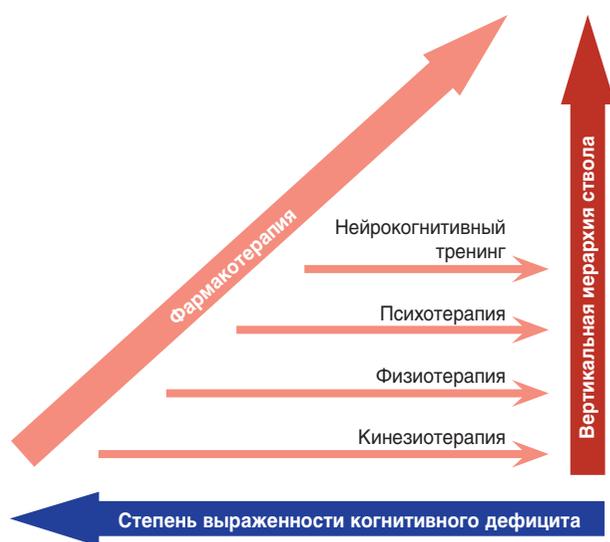


Рисунок. Алгоритм коррекции когнитивных нарушений первого структурно-функционального блока у больных с острым ЦИ

При этом было доказано, что эффективная коррекция когнитивных нарушений нетравматичными и физиологически обоснованными методами позволяет не только нивелировать когнитивный дефект, но и снизить дозу и объем применяемых фармакопрепаратов, уменьшить их возможное токсическое влияние, объем и сроки лечения и т. д. [9, 16, 35]. Параллельно основному действию физиотерапевтические методы оказывают успокаивающее, болеутоляющее, а также тонизирующее, противовоспалительное и антиспазматическое действие, способствуют повышению естественного и специфического иммунитета человека. Для повышения когнитивной активности их применяют в комплексной терапии как наряду с фармакологическими средствами (когнотропными препаратами), так и в виде сочетанного введения жидких лекарственных форм (вазотропов, ноотропов, нейропротекторов) [9, 18]. Широко распространенные методы физиотерапии, использующие физиологическое и лечебное действие природных и искусственно создаваемых физических факторов (электро-, свето-, водолечение, тепловое лечение, лечение с применением механических воздействий), доступны и физиологичны, так как являются наиболее привычными для организма раздражителями и, следовательно, исключительно эффективны как для лечения заболеваний, так и для их предупреждения.

Из естественных факторов наиболее детально изучено влияние солнечного света на психоэмоциональное состояние, что опосредованно связано и с когнитивной активностью исследуемого [7, 8, 14, 41, 60]. Известно его применение у пациентов с болезнью Альцгеймера, мультифакторной деменцией и при других состояниях, сопровождающихся снижением КФ [2, 7, 41]. Например, светотерапия все шире используется для нормализации колебаний суточных ритмов у лиц с деменцией [41, 43]. Фотохромотерапия (лечение зеленым светом) достоверно улучшает все параметры внимания: отмечается повышение объема, концентрации, распределения, переключения внимания; достоверно улучшает память (увеличивается объем кратковременной памяти) [2].

Имеются работы, отражающие влияние и других естественных источников — воды, минералов, ароматов и др. на когнитивную активность человека [22, 39, 50, 60]. Естественные физические факторы, в отличие от фармакологических средств, не вызывают побочных токсических и аллергических явлений. Эффект от физиотерапевтических процедур (если это не обезболивающий режим) наступает после 4–5 процедур. Большое количество работ посвящено изучению искусственных (преформированных) факторов, из которых электролечение включает наибольшее количество методов коррекции КФ (методы с использованием электрического поля, постоянного, переменного электротоков, переменного магнитного поля, электромагнитных полей и т. д.) [3, 29, 30, 33, 35, 46, 55].

Использование постоянного электрического тока в коррекции когнитивных нарушений вызывает осо-

бый интерес ввиду его специфического действия, сопоставимого с физиологическими процессами, обеспечивающими деятельность нервной ткани [16, 34, 55]. Анализ полученных экспериментальных и клинических результатов исследователей позволил обосновать слабый постоянный электрический ток как наиболее адекватный и физиологический способ воздействия на нервную систему для постепенного изменения состояния нервной ткани [9, 16, 36, 55]. При этом было доказано, что модулирующее влияние микрополяризации на нейродинамические процессы, в основе которого лежит изменение уровня поляризации клеточных и синаптических мембран, является облигатным условием для адекватного восприятия различных раздражающих факторов и коррекции нарушенных функций, в том числе когнитивных.

Микрополяризация, являясь высокоэффективным лечебным методом, позволяющим целенаправленно изменять функциональное состояние различных звеньев ЦНС, в транскраниальной форме (транскраниальная микрополяризация), сочетая в себе простоту и неинвазивность традиционных физических методов лечения (электросонотерапия, различные варианты гальванизации) через интрацеребральные электроды, характеризуется достаточно высокой степенью избирательности стимуляции [36]. Обширные экспериментальные исследования А.М. Шелякина и соавторов (2004, 2006), показавшие возможность модуляции процессов памяти с использованием направленного постоянного тока низкой интенсивности на различные структурные образования головного мозга и др., установили, что транскраниальная микрополяризация позволяет целенаправленно воздействовать не только на корковые структуры, находящиеся в подэлектродном пространстве, но и через систему кортикофугальных и транссинаптических связей влиять на состояние глубоко расположенных структур [36, 37].

При этом, согласно принципу действия поляризации клеточных мембран под действием постоянного тока, наиболее оптимальным воздействием в регуляции мембранного потенциала являются микротоки, оптимизирующие морфофункциональное состояние нервной ткани ввиду физиологической сопоставимости [36]. Как было установлено другими исследователями, улучшение функций памяти при применении транскраниальной микрополяризации обусловлено способностью последней ускорять процесс обучения, обеспечивать более быструю консолидацию энграмм и активировать систему ее воспроизведения [16, 29, 55]. Авторами установлена эффективность метода транскраниальной микрополяризации в лечении синдрома нарушения внимания с гиперактивностью у подростков — наблюдалось выраженное снижение импульсивности, гиперактивности, повышение внимания, улучшение памяти, успеваемости, умственной работоспособности у 71–77% детей [10].

При этом по клинической эффективности в коррекции КФ транскраниальная микрополяризация превосходила традиционную терапию, хотя при этом



побочных эффектов и осложнений не зафиксировано. Данные эффекты микрополяризации связаны, прежде всего, с поляризационными изменениями в нейронах, запускающими биохимические процессы, лежащие в основе механизмов кратко- и долговременной памяти. Причем в зоне поляризации происходит локальная интенсификация протеолитических процессов с частичным и полным разрушением белка S-100 и образованием низкомолекулярных олигопептидных фракций, которые как класс «информационных молекул» индуцируются обучением и структурными перестройками мозга, способствуя фиксации и считыванию информации [16, 36].

Магнитотерапия — это метод, в основе которого лежит воздействие на ткани больного постоянного или переменного низкочастотного магнитного поля. Оказывая седативное, болеутоляющее и противовоспалительное действие, процедуры магнитотерапии не только снижают эмоциональную напряженность, нормализуют сон, улучшают кровообращение и трофику тканей, но и, улучшая питание тканей, нормализуя структурно-функциональные связи как на клеточном, так и на системном уровне, используются в терапии различных заболеваний с целью активизации КФ. Так, улучшение высших психических функций — внимания, памяти — используется в педиатрии при лечении детей, больных церебральным параличом, при паркинсонизме и другой цереброваскулярной патологии [3, 17, 30, 34, 35].

Для улучшения КФ широко применяют также метод лекарственного электрофореза различными когнитропными препаратами [9, 18]. Данный метод основан на сочетании воздействия постоянного тока и поступающего вместе с ним в организм небольшого количества лекарственных веществ. Эти вещества, вводимые с помощью электрофореза транскраниально, трансорбитально, трансаурально, трансназально, образуют в эпидермисе своеобразное депо, откуда, постепенно вымываясь крово- и лимфотокком, разносятся по организму, что исключает их влияние на органы пищеварения, в том числе на печень [9].

Среди самых перспективных направлений развития современной медицины лазерные методы коррекции когнитивных функций занимают почетные лидирующие позиции [20, 25]. Луч лазера без препятствий проникает на большую глубину, где, стимулируя обмен веществ в пораженных тканях, активизирует их заживление и регенерацию. Основной механизм лазеротерапии — это активизация микроциркуляции, то есть улучшение кровообращения на уровне самых мелких сосудов — капилляров. Активизируя поступление кислорода и питательных веществ к органам и тканям, лазеротерапия обуславливает не только противовоспалительный, обезболивающий, противоотечный и регенерирующий эффект, но и стимулирует КФ [20, 25]. Так, применение низкоинтенсивного лазерного излучения в острый период ЦИ способствует не только регрессу неврологического дефицита, но и достоверному улучшению вербальной и невербальной памяти, концентрации и продуктивности мышления [25].

Лечение механическими воздействиями, включающее ультразвуковую терапию, вибротерапию, массаж, мануальную терапию, иглорефлексотерапию, также на сегодня играет немаловажную роль в безмедикаментозной коррекции КФ [5, 9, 26, 27]. Применение ультразвука при различных нозологиях основано на воздействии механических колебаний высокой частоты, под действием которых происходит массаж на клеточном уровне (клетки сжимаются и расширяются), в результате чего в мягких тканях происходит расширение кровеносных сосудов, усиливается кровоток, возбуждаются нервные структуры, активизируются жизненные процессы. Оказывая воздействие непосредственно на клетки, происходит улучшение их метаболизма и снабжение кислородом, усиливается активность ферментов. При помощи ультразвука лекарственные вещества вводятся глубоко под кожу, где создается их депо, что в десятки раз повышает эффективность их лечебного воздействия.

Достоинства классического массажа, мануальной терапии, иглорефлексотерапии хорошо известны и широко используются в клинической практике лечения больных с поражениями нервной системы, в том числе с цереброваскулярными заболеваниями. Эти методы назначаются повсеместно с целью улучшения гемодинамики головного мозга, совершенствования механизмов регуляции всей системы кровообращения, нормализации вегетативного статуса, улучшения структурно-функциональных звеньев ЦНС и, как следствие, последующей активизации КФ [9, 26].

Широко известен метод гипербарической оксигенотерапии в коррекции когнитивного дефицита [9, 23, 24]. Его использование возможно как при тяжелых состояниях когнитивной сферы — различных степенях нарушения сознания при отравлениях различного генеза, сосудистой патологии, травматического генеза, так и в более легких случаях (снижение когнитивных функций при хронической цереброваскулярной патологии, начальных проявлениях недостаточности мозгового кровообращения, сенильной деменции) [23, 24].

Назначение физиотерапевтических процедур не только не противопоказано в ранний восстановительный период, как было принято считать в классической физиотерапии, но и необходимо, поскольку в ранний период влияние их на реституционные процессы особенно эффективно [6, 21]. Именно в острый период инсульта, когда период реабилитационного «окна», характеризующийся усиленной активизацией нейро- и синаптогенеза, обуславливает функционирование компенсаторных возможностей организма, разнообразная стимуляция КФ, в том числе физиотерапевтическими методами, позволит обеспечить превентивно-терапевтическую коррекцию формирования, течения и прогрессирования когнитивных нарушений при ЦИ.

Эффективность применения физиотерапевтических методов лечения зависит от правильного выбора необходимого раздражителя с учетом состояния больного, общей реактивности организма, активности

процесса или выраженности отдельных его симптомов, сопутствующих заболеваний, площади и локализации раздражаемой зоны, интенсивности и длительности воздействия и т. д. [16, 17, 20, 24, 35, 36]. Часто целесообразным бывает сочетание ряда физических методов, дополняющих друг друга, влияющих на различные самогенетические механизмы в целях суммирования их действия для более активной реакции организма. Однако положительный эффект наступает лишь при оптимальных дозировках и сочетаниях суммарного раздражителя, иначе можно получить диаметрально противоположную желаемой реакцию организма. При неправильном подходе возможны обострение основного или сопутствующего заболевания, ухудшение или нарушение функции сердечно-сосудистой, нервной и других систем.

Применение биологически обратной связи (БОС), по данным многочисленных работ, является успешным и в КР. Несмотря на короткую «клиническую жизнь» БОС как метода реабилитации, в настоящий момент этот метод переживает период углубленного клинического изучения с оценкой не только дифференцированных показаний, но и экономической целесообразности [9, 15].

Под БОС понимают комплекс процедур, в ходе которых человеку посредством контура внешней обратной связи подается информация о состоянии тех или иных физиологических процессов с целью обучения «сознательному» управлению этими функциями. БОС позволяет испытуемым добиваться контроля (самоконтроля) над параметрами этих процессов, вызывать и закреплять их сдвиги в требуемом направлении. Современные исследователи рассматривают адаптивное биоуправление как особую форму обучения отдельных физиологических систем организма [9, 15]. При этом они подчеркивают, что обучение соответственно программе сопровождается значимыми изменениями таких процессов, которые в обычных условиях не могут наблюдаться и не могут подвергаться самоконтролю. Ведущим признаком БОС в этом аспекте оказывается управляемый параметр. В качестве управляемого параметра используются электрофизиологические показатели электрической активности (альфа-, бета-, дельта- и тета-ритмы, когнитивно вызванные потенциалы как маркеры когнитивной деятельности) [9, 15].

В последние годы как неврологи, так и специалисты смежных специальностей по КР проводили исследования по влиянию на КФ пациентов метода кинезитерапии, получившего изначально стремительное развитие в последние десятилетия при двигательном дефиците [12, 13, 21]. Современные исследователи в настоящее время рассматривают возможность и анализируют первые полученные результаты по воздействию кинезитерапевтических методов на когнитивный дефицит различной этиологии, в том числе и при остром ЦИ [12, 13, 19]. Авторы получили достоверно значимые результаты регресса когнитивного дефицита на фоне проводимых методик, регистрируемого как нейропсихологи-

ческим анализом, так функциональными методами исследований, при сосудистых заболеваниях головного мозга [12, 19]. В проведенных исследованиях с позиций системного подхода изучена роль упражнений, направленных на активизацию межполушарных связей и оральных отделов ствола головного мозга, показана целесообразность определенной последовательности выполнения комплекса упражнений с позиций фило- и онтогенетического развития нервной системы [13, 19, 27].

В последнее время все больше появляется интересных данных как экспериментальных, так и клинических исследований по восстановлению высших психических функций путем когнитивного обогащения необычным количеством разнообразной сенсорной стимуляции. Так, в экспериментальных условиях было установлено, что погружение в обогащенную среду способствует излечению повреждений мозга у крыс [42]. При этом выявили статистически значимые различия: восстановление связей между нервными клетками в виде усиленного ветвления дендритов происходило более энергичней в стимулированной различной сенсорной стимуляцией группе, чем в стандартной.

В клиническом исследовании авторы выявили, что конвергенция активизации кинестетической, моторной, зрительной и глазодвигательной систем в сочетании с когнитивной нагрузкой достоверно улучшает показатели кратковременной вербальной памяти, произвольного внимания (достоверное увеличение количества правильных решений в рядах Крепелина, уменьшение времени выполнения пробы Шульце и ошибок в коррекционных пробах Бурдаха) [12]. Полученные результаты обуславливаются имеющейся концепцией интегративного влияния полисенсорной афферентации (визуальной, аудиальной, кинестетической стимуляции) на активизацию когнитивной деятельности (Н.А. Бернштейн, Р. Гранит, Р. MacLean). Согласно материалам отечественной и зарубежной литературы, выявлено как отдельное влияние аудиальной (звуко-, музыка-, ритмотерапия), визуальной (цвето-, видеотерапия), кинестетической стимуляции (методы Г.Ю. Кудрявцевой, Брейн Джим), так и их сочетанное действие [4, 5, 19, 26, 40, 60].

Изучение влияния мультисенсорной стимуляции с учетом всех информационных каналов (от пяти органов чувств) обусловило разработку и обоснование дифференцированного подхода к когнитивной коррекции больных, перенесших острый ЦИ, в зависимости от «вертикальной» и «горизонтальной» организации поражения головного мозга, включающего последовательную активизацию уровней регуляции мозговых функций в соответствии с этапами развития нервной системы в фило- и онтогенезе [5, 27]. Мультимодальный подход при данном методе направлен на улучшение межполушарных взаимоотношений и способствует уменьшению дезинтеграции деятельности головного мозга «по вертикали» и «по горизонтали», возникающей при острой и хронической



ишемии. Для мультисенсорной стимуляции обычно используют кабинет, в котором применяют несколько стимулов, например свет (часто в форме волоконной оптики, которая может двигаться и меняться), ткани (подушки и вибрирующие прокладки), запахи и звуки. Их подбирают для каждого индивидуально, поэтому во время одного сеанса используются не все доступные формы стимуляции [9, 40, 43, 45, 49, 60].

Реабилитация высших психических функций систематическими когнитивными упражнениями как способ улучшения когнитивной сферы не нова. Десятилетиями пациентов после травмы головы или инсульта лечили с помощью когнитивной терапии, используемой для восстановления умственных функций, утраченных в результате повреждения мозга [5, 27, 49, 57]. Как было позже установлено, систематическая когнитивная активация может способствовать интенсивному ветвлению дендритов у жертв инсульта или черепно-мозговой травмы; это в свою очередь облегчает восстановление функции, что было позже подтверждено и параклиническими методами исследования [49, 51, 54]. Так, при использовании позитронно-эмиссионной томографии выявлено улучшение глюкозного метаболизма головного мозга в когнитивных упражнениях у лиц с легкими когнитивными нарушениями [54]. На практике установлено, что длительное использование когнитивного тренинга, направленного на тренировку конкретной нарушенной функции: речи, письма, счета, памяти с опорой на сохраненные модальности пациента с использованием мнемонической техники, способствует функциональной перестройке мозга с формированием новых ассоциативных связей и реституцией КФ [5, 13, 45, 49, 54].

Как отмечают многочисленные исследователи, важное значение в КР больных сосудистого профиля также должно быть уделено психологической реабилитации, которая помогает добиться адекватности личностных мотиваций достигнутому уровню реабилитации и выработке правильных установок в отношении трудовой и бытовой деятельности [5, 9, 21, 51, 60].

На основании многолетних исследований установлено, что эффективная психологическая реабилитация при остром ЦИ включает следующее: психокоррекционные мероприятия как индивидуальные, так и групповые с целью формирования новых мотиваций в отношении здоровья, быта, семьи, производственного коллектива, окружающих больных, лечебного персонала; создание оптимального психологического климата в условиях междисциплинарной бригады; семейная психокоррекционная работа с родственниками с целью повышения их роли в формировании и реализации новых мотиваций пациентов и способствования их реабилитационной активности; библиотерапия с использованием подборки специальной литературы, а также фотоальбомов и писем больных, отражающих конкретные достижения в реабилитации отдельных пациентов в данном лечебно-реабилитационном учреждении; психотерапевтические мероприятия — аутогенная тренировка, гипно-, музыкотерапия и др.; при-

общение к труду — терапия занятостью (поделки из бумаги, лески и других материалов), уборка помещения и любой другой труд в условиях лечебного и реабилитационного отделения («социальная» нагрузка); организация клуба «бывших пациентов» с четкой психокоррекционной направленной программой [5, 9, 21, 49, 51]. Кроме этого, можно применять и другие психологические методы.

В отечественной и зарубежной литературе широко представлены данные по применению альтернативных психологических методов в терапии когнитивных нарушений [5, 9, 27, 43, 48, 60]. Так, установлено различное влияние (как благотворное, так и разрушительное) звука на организм человека. Например, ритмичные звуки некоторых исполнителей за счет прямого воздействия на мозг способствуют выбросу стрессовых гормонов, ухудшению памяти, ослаблению (через 1–2 года) общего состояния (особенно при прослушивании музыки в наушниках); мантра, или медитативные звуки «ом», «аум» и др., имеющие вибрирующий характер, способствуют повышению концентрации внимания [2, 5, 28, 56, 60].

В современной литературе до сих пор ведутся бурные дискуссии о влиянии искусства и творчества на процессы синапто- и нейрогенеза [44, 48, 53, 60]. Немалую роль сыграли в этом зарубежные исследователи, проведя как экспериментальные, так и клинические исследования. Так, установлено, что когда подопытные животные испытывают чувство новизны, обогащение окружающей среды и физические упражнения, ген *zif-268* — непосредственно-ранний ген (IEG) и связанный поведенческим состоянием ген, который ассоциирован с поколением протеинов и факторов роста, облегчают синапто- и нейрогенез, то есть рост мозга [58, 59].

Множество экспериментальных исследований привело к формированию новой гипотезы в области синапто- и нейрогенеза, состоящей в том, что активное восприятие действительности, творческий подход к решению задач, креативность инициируют определенные гены, которые в свою очередь генерируют протеины, улучшающие пластичность мозга и дифференцирующие стволовые клетки в новые ткани. Эти процессы могут начаться в течение минут и продолжаться в течение часов, дней и недель [52, 53, 58, 59]. Как известно из современных источников, экспрессия определенных генов и нейропластичность, стимулируя синапто- и нейрогенез дифференцированием стволовых клеток и их созреванием в мозге через деятельность-зависимые познавательные-эмоционально-поведенческие события, является основным механизмом восстановления больных с инсультом, которое делает современную нейрореабилитацию доступной [44, 47, 49].

Первые сообщения о том, что творческий процесс у человека поддерживается или сопровождается выделением в ЦНС веществ опиоидного характера — эндорфинов и энкефалинов — не мог остаться без внимания со стороны клиницистов [52, 53, 60]. Ряд зарубежных исследователей даже рекомендуют

в качестве метода лечения пациентов с деменцией арт-терапию, поскольку она обладает существенным потенциалом для стимуляции, улучшения навыков общения и повышения самооценки [52, 53, 60]. Считается, что различные виды деятельности, например рисование и живопись, предоставляют индивидам благоприятную возможность для самовыражения и позволяют делать выбор, учитывая цвета и темы их произведений.

Ряд авторов достоверно установили, что музыкотерапия приносит пользу людям с деменцией: повышает уровень благополучия, улучшает память [48, 53, 60]. Этот метод предусматривает как активное участие в музыкальной деятельности (например пение или игра на музыкальном инструменте), так и пассивное (только слушание пения или музыки). При этом выявлено, что индивидуально подобранная программа дает лучшие результаты, чем прослушивание традиционной релаксационной музыки [48]. Установлено активирующее влияние на КФ классической музыки Моцарта. В настоящее время существуют целые школы и направления, изучающие влияние классической музыки на активизацию КФ [48, 56].

В последние десятилетия специалистами по КР была выделена терапия танцами, спортом, драмой [52, 53, 60]. Таким образом, обогащение событий жизни, которые вызывают эффект исцеления через культурные и духовные аспекты искусства (по выражению Rossi, 2002) в процессе творчества (искусства, музыки, танца, драмы, юмора, литературы, поэзии, духовности и культурных ритуалов), могло бы оптимизировать условия реабилитации больных с инсультом, в частности нейрокогнитивной реабилитации. По заявлению зарубежных неврологов, тезис «Искусство ради искусства» можно трансформировать в лозунг «Искусство ради совершенствования мозга» [58, 60].

В последнее время становится все более популярной ароматерапия [39, 42, 50]. Она имеет явные преимущества над лекарственной терапией, широко используемой при деменции [39, 50]. Этот метод имеет положительный эффект, хорошо переносится по сравнению с нейролептиками или седативными препаратами. Два основных эфирных масла, применяемых для ароматерапии при деменции, экстрагируются из лавандового и мелиссового бальзамов. Преимущество ароматерапии также состоит в том, что эфирные масла можно вводить в организм несколькими путями, например в виде ингаляций, ванн, массажа и местно в форме крема. Это означает,

что терапию можно назначать индивидам с разными проявлениями поведения: например, у нетерпеливого и беспокойного больного ингаляция может быть более эффективной, чем массаж [42, 45, 50].

Однако, несмотря на многочисленные клинические и экспериментальные исследования по влиянию вышеперечисленных методов на увеличение нейро- и синаптогенеза, до сих пор остаются неизученной областью все возможности и ограничения этого нового подхода неврологии к исцелению и реабилитации больных после инсульта [51], что обуславливает необходимость дальнейших исследований в этом направлении с целью разработки и внедрения немедикаментозных методов коррекции когнитивных нарушений при ЦИ.

Острая необходимость внедрения методов КР при ЦИ диктуется высокой степенью инвалидизации пациентов, значительными социально-экономическими издержками государства и ростом духовной деградации общества. Учитывая актуальные возможности немедикаментозной коррекции: отсутствие побочных эффектов, относительно экономичную себестоимость, простоту в применении, представляет как медико-биологический, так и социально-экономический интерес разработка и внедрение немедикаментозной коррекции когнитивных нарушений при ЦИ. С учетом вышеизложенного была разработана модель коррекции когнитивных нарушений с учетом онто- и филогенетического развития высших психических функций.

Таким образом, разработка и внедрение ранних немедикаментозных методов когнитивной нейрореабилитации больных в острый период ЦИ сочетанно с современными фармакологическими средствами обусловит оптимальное формирование процессов нейро- и синаптогенеза, увеличение новых межнейрональных связей, что обеспечит раннее полноценное нивелирование когнитивного дефекта различной степени выраженности и, как следствие, будет способствовать решению ряда как медико-биологических, так и социально-экономических проблем, вызываемых высокой инвалидизацией вследствие выраженных постинсультных когнитивных расстройств.

Статья печатается в сокращении.

Впервые опубликована в журнале «Лечащий врач», 2010, № 9–10.



Сочетание атеросклероза и коронарной фистулы как редкая причина стенокардии

Введение

Фистулы коронарных артерий (ФКА) — редкая врожденная или приобретенная патология, при которой может поражаться любая из трех основных коронарных артерий, в результате чего происходит дренирование крови в камеры сердца или крупные сосуды. Заболеваемость в популяции оценивают в 0,002%, что составляет 0,13% всех врожденных пороков сердца. Большинство этих фистул дренируются в системные венозные коллекторы. Дренирование в легочной ствол отмечается в 17% случаев. Насколько известно, о связях левой передней нисходящей артерии (ЛПНА) и основного ствола легочной артерии сообщалось исключительно редко, в виде отдельных клинических случаев.

Описание случая

46-летняя женщина (гречанка, масса тела 60 кг, рост 165 см) с симптомной стабильной стенокардией и ишемией миокарда, подтвержденной однофотонной эмиссионной компьютерной томографией с ^{99m}Tc-MIBI, поступила в клинику с жалобами на загрудинную боль, которая появилась за час до госпитализации. Известно, что пациентка страдает артериальной гипертензией и гиперхолестеринемией, а семейный анамнез отягощен ишемической болезнью сердца: отец и брат перенесли инфаркт миокарда в возрасте 55 и 45 лет соответственно. До госпитализации она принимала аспирин, β-блокатор и статин.

Физикальный осмотр. При аускультации легких и сердца патологических феноменов не отмечено, артериальное давление повышено (155/90 мм рт. ст.), частота сердечных сокращений — 85 уд./мин. Венозное давление в яремной вене не повышено, на электрокардиограмме синусовый ритм, депрессия сегмента ST в отведениях V₂–V₆. Не отмечено признаков сердечной недостаточности. Пациентке был назначен фондапаринукс, аграсат (тирофибан), клопидогрел в дозе 300 мг и нитраты; она также продолжала принимать

аспирин, β-блокатор и статин. На следующий день была проведена коронарная ангиография, при которой выявили ФКА от ЛПНА к основному стволу легочной артерии, блокированную правую коронарную артерию и выраженные стенозы других сосудов (рисунок).

Затем пациентке была выполнена операция в объеме аортокоронарного шунтирования и закрытия фистулы. После операции симптомы регрессировали, а результаты сцинтиграфии, которая была проведена через 6 мес, указывали на нормальную перфузию сердечной мышцы.

Обсуждение

ФКА являются редкими мальформациями. В обзоре 363 случаев ФКА сообщалось, что 50% фистул происходят из правой коронарной артерии, 42% — из левой и 5% — из обеих коронарных артерий. Чаще всего они дренируются в правый желудочек (41%), правое предсердие (26%) и легочную артерию (17%). Примерно 56% билатеральных фистул и лишь 17%



Рисунок. Фистульная связь ЛПНА и основного ствола легочной артерии

*Department of Cardiology, Laiko Hospital, 39 Karneadou Street, Athens, 10675, Greece.



унилатеральних дренируються в легочную артерію. Фистула между основным стволом левой коронарной артерии и легочной артерией является редким выявлением. Известно о множественных фистулах между коронарными артериями и легочной артерией. Abhyankar и соавторы сообщали о пациенте, который испытывал боль в груди, не связанную с физической нагрузкой, а результаты кардиосцинтиграфии были в норме. При коронарной ангиографии у него не отмечалось обструктивных поражений артерий, но были выявлены множественные фистулы (3 — из ЛПНА, 2 — из левой огибающей ветви и 2 — из правой коронарной артерии), которые дренировались в легочную артерію.

ФКА могут протекать бессимптомно либо проявляться симптомами застоя в легких вследствие правого левого шунтирования. Сообщалось также об осложнениях, таких как бактериальный эндокардит, тромбоз, дистальная эмболия, формирование аневризм, расслоение, разрыв, развитие атеросклероза в молодом возрасте, легочная гипертензия и ишемия миокарда или инфарктирование.

Вопрос лечения ФКА остается дискуссионным, так как отличаются мнения о том, какую именно процедуру выполнять при этом состоянии. Liberthson и соавторы провели обзор 187 случаев ФКА и отметили низкую хирургическую летальность (1%) и частоту развития осложнений (7%) среди пациентов молодого возраста (младше 20 лет). С другой стороны, летальность более взрослых лиц (старше 20 лет) была выше (7%). У этих

пациентов риск развития инфаркта миокарда в послеоперационный период (7%) и других осложнений был выше (23%). В других публикациях, основанных на данных, полученных из исследований в крупных группах пациентов, хирургическое лечение ФКА у детей рекомендуется всем пациентам, вне зависимости от наличия симптомов или размера шунтов. Кроме того, Onogati и соавторы отмечают, что в случаях проведения операций на сердце всегда следует проводить хирургическое лечение ассоциированных ФКА, если таковые имеются. В большинстве случаев ФКА следует идентифицировать во время операции и закрывать посредством наложения множественных непрерывных швов.

Накопление клинического опыта, совершенствование хирургической техники и оборудования обеспечивают целый ряд опций. Лечение каждого конкретного пациента с ФКА должно зависеть от патологической анатомии процесса, наличия или отсутствия связанных дефектов и опыта кардиохирургов и интервенционных радиологов. В нашем случае было решено провести хирургическое лечение (аортокоронарное шунтирование и закрытие ФКА), так как отмечалась хроническая тотальная окклюзия правой коронарной артерии, которую нельзя было скорректировать с помощью чрескожного коронарного вмешательства.

Статья впервые опубликована в журнале Cases Journal 2010, 3: 70. Перевод подготовил К. Кремец.

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

Робоча група з невідкладної кардіології Асоціації кардіологів України

Науково-практична конференція

Невідкладні стани в кардіології: гостра серцева недостатність

2–3 червня 2011 року, м. Київ

Основні науково-практичні напрямки конференції

- Епідеміологія, діагностика і лікування гострої серцевої недостатності
 - Патолофізіологічні механізми на фоні різних клінічних і гемодинамічних станів
 - Стратегія і тактика ведення хворого, що впливає на поліпшення прогнозу захворювання
 - Упровадження міжнародних стандартів і рекомендацій у практику охорони здоров'я України
 - Ведення хворих після стабілізації гострого стану, включаючи фармакотерапію, хірургічне лікування, електрокардіостимуляцію (ресинхронізацію) та імплантацію кардіовертерів-дефібриляторів
- Програмою конференції передбачені лекції, наукові доповіді, круглі столи, дискусії.

Місце проведення: «Президент Готель» (конгрес-хол), вул. Госпітальна, 12. **Проїзд:** метро «Палац Спорту», «Кловська».

Відкриття конференції відбудеться 2 червня 2011 р. о 9:00.

Регістрація учасників — у конгрес-холі «Президент Готель» з 8:30.

Організатор: ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.

Тел./факс: (044) 249-70-03, 275-66-22; e-mail: stragh@bigmir.net

АНОНС

АНОНС

ДУ «Науково-практичний медичний центр
дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»
5-й УКРАЇНСЬКИЙ ФОРУМ ВРОДЖЕНИХ ВАД СЕРЦЯ
з міжнародною участю

GUCH — дорослі з вродженими вадами серця

22–23 вересня 2011 року, м. Київ

Згідно з Реєстром проведення з'їздів, конгресів, симпозиумів, науково-практичних конференцій і наукових семінарів на 2011 р.

Пріоритетні програмні питання

- Організація допомоги дорослим з вродженими вадами серця
- Підготовка спеціалістів — хірургів та кардіологів
- Віддалені результати хірургічної корекції вроджених вад серця
- Соціальна та фізична адаптація у дорослих зі складними вродженими вадами серця
- Вагітність у оперованих та неоперованих жінок із вродженими вадами серця

Будуть проведені клінічні розбори хворих за участю запрошених спеціалістів та відеотрансляції з операційних.

Місце проведення конференції

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ, вул. Чорновола, 28/1

Оргкомітет:

01135, м. Київ, вул. Чорновола, 28/1, ДУ «Науково-практичний медичний центр
дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України».
Тел.: (044) 284-03-11, тел./факс: (044) 284-03-11; e-mail: staff@cardiaccenter.org.ua

АНОНС

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе
реестровой научно-практической конференции с международным участием

«Сахарный диабет как междисциплинарная проблема: стандарты диагностики и лечения с позиции доказательности»,

которая состоится 16 сентября 2011 года в городе Харькове.

На конференции предполагается рассмотреть актуальные вопросы и инновационные технологии в диагностике и лечении сахарного диабета, а также сочетанной патологии органов и систем.

Особое внимание будет уделено вопросам метаболических нарушений при сочетанной патологии, осложнениям сахарного диабета, рациональной диетотерапии и профилактики сахарного диабета.

В работе конференции примут участие ведущие специалисты-эндокринологи, гастроэнтерологи, кардиологи, нефрологи, пульмонологи.

В конференции планируется участие 180 делегатов из города Харькова и Харьковской области, 52 делегатов из городов Украины, России, Белоруссии, Польши, Чехии.

В рамках конференции будет проведен сателлитный симпозиум, всем участникам будут выданы сертификаты.

Место проведения конференции: г. Харьков, просп. Ленина, 4, Харьковский национальный медицинский университет.

Оргкомитет конференции:

Журавлева Лариса Владимировна, профессор, зав. кафедрой внутренней медицины № 3,
тел./факс: (057) 705-66-59 (раб.), e-mail: l.zhuravlyova@mail.ru;
Бобронникова Леся Романовна, профессор кафедры внутренней медицины № 3,
тел.: (050) 633-34-33, e-mail: L.bobronnikova@mail.ru