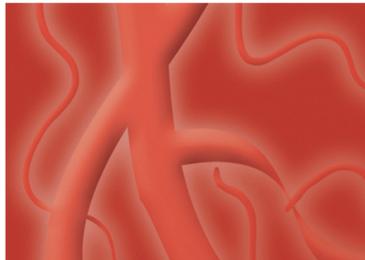


Практична АНГІОЛОГІЯ[©]



ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Рекомендации 2014 года по ведению пациентов с высоким артериальным давлением
Доклад the Eighth Joint National Committee (JNC 8)
Н.Т. Ватутин, Е.В. Ещенко, Ю.П. Гриценко..... 5

ПРАКТИКУМ

Выбор антигипертензивного препарата для лечения артериальной гипертензии
О.Д. Остроумова, И.И. Копченев.....20

НЕВРОЛОГІЯ

ОГЛЯД

Возможности препарата Фезам[®] в лечении цереброваскулярных заболеваний
А.С. Шатковская 28

Метаболическая коррекция острых нарушений мозгового кровообращения с помощью препарата Цитофлавин[®] 40

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Фібро-м'язова дисплазія селезінкової артерії (аналіз випадку)
Ю.І. Кузик, Т.М. Гудима35

СУДИННА ХІРУРГІЯ

ПРАКТИКУМ

Лечение критической ишемии нижних конечностей: где мы находимся сегодня?
М. А. Lambert, J. J. F. Belch 45

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Межобщественный согласительный документ по ведению пациентов с заболеванием периферических артерий (TASC II)
L. Norgren, W.R. Hiatt, J.A. Dormandy et al..... 55

Медичні журнали 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>



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

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



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

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

Засновник

Ігор Іванченко

Керівник проекту

Тетяна Артюніна

Видавець

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

Генеральний директор

Анастасія Чаплиженко

Медичний директор

Валерій Кідонь

Шеф-редактор

Олена Терещенко

Відповідальний секретар

Алла Яворська

Медичні редактори

Марина Малей

Ольга Жигунова

Літературні редактори

Леся Трохимець

Дизайн/верстка

Олександр Воробйов

Директор з маркетингу і реклами

Владислав Калиниченко

Kalinichenko@id-zu.com

Відділ передплати та розповсюдження

(044) 391-31-40

Алла Калугіна

parubec@id-zu.com

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 15892-4364 ПР

від 16.10.2009 р.

Підписано до друку 27.03.2014 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 точки зору авторів.

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

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

Передрук матеріалів допускається лише
з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Адреса редакції:

**04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35А,
2-й поверх**

Тел./факс: (044) 391-31-40

www.angio.health-ua.com

Біловол Олександр Миколайович

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

Денисюк Віталій Іванович

Д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Дзяк Георгій Вікторович

Академік НАМН України, д.мед.н., професор, ректор
Дніпропетровської національної медичної академії

Долженко Марина Миколаївна

Д.мед.н., професор кафедри кардіології та функціональної діагностики
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Зербино Дмитро Діонісійович

Д.мед.н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України,
заслужений діяч науки України, лауреат Державної премії України

Князькова Ірина Іванівна

д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини №1 та клінічної фармакології
Харківського національного медичного університету

Кобалава Жанна Давидівна

Д.мед.н., професор кафедри внутрішніх хвороб і клінічної фармакології
Російського університету дружби народів

Кулик Любомир Володимирович

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

Маньковський Борис Микитович

Член-кореспондент НАН і НАМН України, д.мед.н., професор, завідувач кафедри діабетології
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Мироненко Тетяна Василівна

Д.мед.н., професор, завідувач кафедри нервових хвороб з нейрохірургією
Луганського державного медичного університету

Мітченко Олена Іванівна

Д.мед.н., професор, керівник відділу дисліпідемій
Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»

Міщенко Тамара Сергіївна

Д.мед.н., професор, керівник відділу судинної патології головного мозку
Інституту неврології, психіатрії і наркології НАМН України, головний невролог МОЗ України

Московко Сергій Петрович

Д.мед.н., завідувач кафедри нервових хвороб
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Нікульников Павло Іванович

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

Паньків Володимир Іванович

Д.мед.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань
Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України

Пархоменко Олександр Миколайович

Д.мед.н., професор, завідувач відділу реанімації та інтенсивної терапії
Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»

Сіренко Юрій Миколайович

Д.мед.н., професор, керівник відділу артеріальної гіпертензії
Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»

Тронько Микола Дмитрович

Член-кореспондент НАН і НАМН України, д.мед.н., професор, директор
Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка

Фонякін Андрій Вікторович

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

Яворська Валентина Олексіївна

Д.мед.н., професор кафедри невропатології та нейрохірургії
Харківської медичної академії післядипломної освіти

Н.Т. Ватутин, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №1;
Е.В. Ещенко, Ю.П. Гриценко
Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

Рекомендации 2014 года по ведению пациентов с высоким артериальным давлением Доклад the Eighth Joint National Committee (JNC 8)

В последнее время медицинская общественность всего мира с нетерпением ожидала появления нового (восьмого по счету) доклада Объединенного национального комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению высокого артериального давления (США) (the Eighth Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure – JNC 8). Наконец, в канун Нового года, этот документ появился и сразу же стал предметом пристального внимания и практикующих врачей разных специальностей, и маститых ученых, разрабатывающих базовые основы этой проблемы [1]. В данном сообщении мы излагаем основные положения этого документа, который станет настольной книгой для многих медиков на ближайшие несколько лет.

Авторы этого документа констатируют, что артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему остается одним из самых важных предотвратимых факторов риска развития целого ряда заболеваний и смерти. Изобилующее количество доказательств, полученных в результате проведения рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), продемонстрировало несомненный эффект антигипертензивной терапии в улучшении прогноза пациентов, страдающих АГ [2–4]. Отмечается, что клинические рекомендации являются точкой пересечения результатов научных исследований и клинической практики.

В докладе Института Медицины (The Institute of Medicine) «*Clinical Practice Guidelines We Can Trust*» были намечены пути создания данного руководства и изложен подход, к которому стремилась экспертная группа при составлении этого документа [5].

Члены экспертной группы, вошедшие в национальный комитет JNC 8, при разработке положений и рекомендаций по лечению высокого артериального давления (АД) использовали строго научно обоснованные методы. Этот доклад представляет собой обобщение существующей доказательной базы и создан с целью

предоставления четких рекомендаций всем клиницистам. Основные отличия от предыдущего доклада JNC указаны в таблице 1. Полное резюме и детальное описание доказательной базы и методов представлены онлайн в приложении к документу [1].

Процесс создания руководства

Члены рабочей группы, вошедшие в JNC 8, были выбраны из более 400 кандидатур, являющихся экспертами в вопросах АГ (n=14), первичного звена здравоохранения (n=6), включая гериатрическую помощь (n=2), кардиологии (n=2), нефрологии (n=3), междисциплинарного дела (n=1), фармакологии (n=2), клинических исследований (n=6), доказательной медицины (n=3), эпидемиологии (n=1), информатики (n=4), разработки и внедрения в систему здравоохранения клинических рекомендаций (n=4). В работе экспертной группы также приняли участие старшие научные сотрудники из *the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* и *the National Heart, Lung, and Blood Institute*. Два участника покинули рабочую группу еще до создания обзора из-за возникших дополнительных служебных обязательств.

Члены экспертной группы сообщали о любых конфликтах интересов, включая связанные с рассматриваемыми в этом документе исследованиями. Тем участникам, у которых все-таки были подобные конфликты интересов, разрешалось участвовать в дискуссиях, но не голосовать за положения и рекомендации. В начале процесса были определены четверо участников, которые имели связь с индустрией и потенциальные конфликты интересов.

В январе 2013 года *the National Heart, Lung, and Blood Institute* представил руководство для внешней рецензии 20 специалистам в области АГ и 16 федеральным агентствам. Рецензенты также были специалистами в кардиологии, нефрологии, первичной помощи, фармакологии, методологии исследований (включая клинические исследования), биостатистики и других областях медицины.

Таблиця 1. Сравнение текущих рекомендаций (JNC 8) с руководством JNC 7

Положение	JNC 7	Рекомендации 2014 года (JNC 8)
Методология	Несистематический обзор литературы, включающий ряд дизайнов исследований. Рекомендации основаны на общем мнении специалистов	Основные вопросы и критерии оценки определялись экспертной группой при участии команды методологов. Исходный систематический обзор, созданный методологами, включал только результаты РКИ. Последующий обзор результатов РКИ и рекомендаций осуществляла экспертная группа в соответствии со стандартизированным протоколом
Определения	Дано определение АГ и прегипертензии	Определения АГ и прегипертензии не обсуждались, однако установлены целевые пороги фармакологического лечения
Цели лечения	Определены различные целевые уровни АД для пациентов с «неосложненной» АГ и для подгрупп больных с сопутствующими заболеваниями (СД и ХЗП)	Определены сходные целевые уровни АД для всех пациентов с АГ, за исключением ситуаций, когда доказана необходимость достижения других целевых уровней для определенных категорий больных
Рекомендации по модификации образа жизни	Рекомендации по модификации образа жизни основаны на данных литературы и мнении экспертов	Рекомендации по модификации образа жизни одобрены соответствующей рабочей группой (Recommendations of the Lifestyle Work Group)
Медикаментозная терапия	В качестве начальной терапии рекомендованы 5 классов препаратов, однако предпочтение отдавалось диуретикам тиазидного типа в качестве начальной терапии для большинства пациентов при отсутствии определенных показаний к назначению других классов препаратов. Указаны определенные классы антигипертензивных препаратов для пациентов с СД, ХЗП, сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда, инсультом и высоким риском ССЗ. Добавлена таблица пероральных гипотензивных препаратов, включающая их названия и дозы	Рекомендован выбор между 4 специфическими классами препаратов (иАПФ или БРА, БКК или диуретики) и дозы, основанные на результатах РКИ. Рекомендовано специфическое лечение для подгрупп пациентов с ХЗП, СД и определенной расовой принадлежностью. Экспертная группа создала таблицу препаратов и доз на основе результатов исследований
Круг тем	Рассмотрены многочисленные вопросы (методы измерения АД, вторичная гипертензия, приверженность лечению, резистентная АГ, АГ у определенной категории пациентов), основанные на данных литературы и мнении экспертов	Обзор результатов РКИ осветил ограниченное число вопросов, имеющих, по мнению экспертной группы, первостепенное значение
Процесс рассмотрения, предшествующий публикации	Документ рассмотрен координационным Комитетом Национальной программы по просвещению в области высокого АД, коалицией из 39 основных профессиональных, общественных и добровольных организаций и 7 федеральных агентств	Документ рассмотрен экспертами, в том числе связанными с профессиональными и общественными организациями и федеральными агентствами; однако официальное спонсорство каких-либо организаций не допускалось

Примечание: JNC – Joint National Committee, РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, СД – сахарный диабет, ХЗП – хроническое заболевание почек, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину, БКК – блокаторы кальциевых каналов.

Шестнадцать отдельных рецензентов и 5 федеральных агентств предоставили свои комментарии, которые в период с марта по июнь 2013 года были рассмотрены членами экспертной группы и объединены в отдельный документ (доступный по требованию).

Основные вопросы руководства

Настоящее руководство направлено на решение трех наиболее значимых вопросов, касающихся ведения пациентов с высоким АД [6]. С этой целью создано девять основных рекомендаций. В вопросах отражены целевые уровни АД и задачи фармакологического лечения АГ, а также обсуждаются возможности определенных гипотензивных средств и групп лекарственных препаратов в улучшении прогноза.

1. Улучшает ли прогноз инициирование назначения антигипертензивной фармакологической терапии при определенных пороговых значениях АД у взрослых с АГ?

2. Улучшает ли прогноз достижение определенного целевого уровня АД при назначении антигипертензивной фармакологической терапии у взрослых с АГ?

3. Различаются ли гипотензивные средства или группы лекарственных препаратов в зависимости от их влияния на основные исходы заболевания у взрослых с АГ?

Обзор доказательной базы

Настоящий документ сфокусирован на взрослых пациентах (в возрасте 18 лет и старше) с АГ и включает исследования с такими подгруппами больных: с сахарным диабетом (СД), ишемической болезнью сердца (ИБС), заболеванием периферических артерий, сердечной недостаточностью (СН), хроническим заболеванием почек (ХЗП), протеинурией; перенесшие инсульт; пожилые люди; мужчины и женщины; расовые и этнические группы; курильщики. Исследования, в которых приняло участие менее 100 пациентов и период наблюдения в которых был менее 1 года, исключались из анализа, так как результаты, полученные при проведении подобных проектов, не позволяют должным образом определить влияние лечения на прогноз. В обзор были включены только те исследования, в которых изучалось влияние вмешательства на:

- общую смертность; смертность, обусловленную сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ); смертность, обусловленную ХЗП;
- инфаркт миокарда; СН; госпитализацию, связанную с СН; инсульт;
- реваскуляризацию коронарных артерий (включая аортокоронарное шунтирование, ангиопластику и стентирование коронарных артерий); другую

реваскуляризацию (включая реваскуляризацию сонных, почечных артерий и сосудов нижних конечностей);

- терминальную стадию почечной недостаточности (например, почечную недостаточность, приведшую к необходимости проведения диализа или трансплантации); удвоение уровня креатинина; уменьшение в два раза скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Экспертная группа ограничила доказательную базу только рассмотрением РКИ, поскольку они наименее подвержены влиянию вмешивающихся факторов и системных ошибок, чем другие дизайны исследований, и представляют собой золотой стандарт для определения эффективности и действенности методов лечения [7]. Исследования, рассмотренные в данном обзоре, взяты из оригинальных публикаций и использованы для создания таблиц, которые в последующем обсуждались членами экспертной группы. Поскольку авторы провели собственный систематический обзор, используя оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы РКИ, выполненные и опубликованные другими исследователями, не были включены в официальный обзор.

Первоначальный период поиска литературы — с 1 января 1966 г. по 31 декабря 2009 г. С целью убедиться в том, что никакие крупные исследования, опубликованные после 31 декабря 2009 г., не были исключены из рассмотрения, было проведено 2 независимых поиска в PubMed и CINAHL с декабря 2009 г. по август 2013 г. Результаты рассматривали три эксперта рабочей группы. Комитет ограничил критерии включения для второго поиска до следующих:

- исследование было крупным в области изучения АГ (например, ACCORD-BP, SPS3) [8, 9];
- в исследовании участвовало минимум 2000 человек;
- исследование было мультицентровым;
- исследование соответствовало всем другим критериям включения/исключения.

Кроме того, всех членов экспертной группы попросили выявить недавно опубликованные исследования для рассмотрения при условии соответствия их вышеизложенным критериям. Однако никакие дополнительные клинические исследования не соответствовали критериям включения. Выбранные исследования были оценены по уровню качества с помощью специализированной шкалы (NHLBI's standardized quality rating tool) (табл. 2) и включались только при условии, если они были оценены как хорошие или честные.

Внешняя методологическая команда выполнила обзор литературы, подытожила результаты и представила резюме доказательной базы, из которого экспертная группа вычленила отдельные утверждения и представила каждое из них на голосование. Для определения качества доказательства (табл. 2) одобренных утверждений в последующем было проведено голосование. После того как были идентифицированы все утверждения, касающиеся каждого вопроса, экспертная группа рассмотрела их с целью создания клинических рекомендаций, голосуя по каждой рекомендации и по силе рекомендации (табл. 3). Подсчет голосов («за», «против» или «воздержался») проводился анонимно. Экспертная группа пыталась по возможности добиться 100% консенсуса, однако согласие двух третей было достаточным для принятия решений. Исключением были только рекомендации, основанные на мнении экспертов, для принятия которых требовалось согласие 75% участников.

Результаты (рекомендации)

Рекомендации (табл. 4) основаны на результатах систематического обзора, описанного выше. Положения 1–5 связаны с вопросами 1 и 2, касающимися пороговых значений и целевых уровней АД при лечении АГ. Рекомендации 6–8 связаны с вопросом 3 о выборе антигипертензивных препаратов (АГП). Рекомендация 9 суммирует основанные на мнении экспертов стратегии, касающиеся лечения АГП.

Таблица 2. Оценка качества научных доказательств

Вид научного доказательства	Оценка качества*
Хорошо спланированные, качественно проведенные РКИ, с адекватной репрезентативной выборкой, непосредственно оценивающие влияние на исходы. Качественно проведенные метаанализы таких исследований. Высокая достоверность полученных результатов; последующие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в адекватности оценки эффекта	Высокое
РКИ с небольшими ограничениями, которые влияют на доверие полученным результатам или на их применимость. Хорошо спланированные, качественно проведенные нерандомизированные контролируемые исследования и хорошо спланированные, качественно проведенные наблюдательные исследования. Качественно проведенные метаанализы таких исследований. Средняя степень достоверности полученных результатов; последующие исследования могут повлиять на нашу уверенность в адекватности оценки эффекта и могут изменить ее	Среднее
РКИ со значительными ограничениями. Нерандомизированные контролируемые исследования и наблюдательные исследования со значительными ограничениями, влияющими на доверие полученным результатам или на их применимость. Неконтролируемые клинические наблюдения без соответствующей группы сравнения (например, описание случаев из практики). Физиологические исследования на людях. Метаанализы таких исследований. Низкая степень достоверности полученных результатов; последующие исследования, скорее всего, повлияют на нашу уверенность в адекватности оценки эффекта и, вероятно, изменят ее	Низкое

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; * – система оценки качества научных доказательств, которая использовалась в этом руководстве, была разработана *The National Heart, Lung, and Blood Institute's Evidence-Based Methodology Lead* для экспертных и рабочих групп. Эта система включает оценку качества различных видов исследований, в том числе тех, которые в настоящем документе не рассматривались.

Таблиця 3. Сила рекомендацій

Клас	Сила рекомендацій
A	Настоятельная рекомендация (Strong Recommendation) Есть высокая степень уверенности, основанная на доказательствах, в том, что конечная польза* является существенной
B	Рекомендация средней силы (Moderate Recommendation) Есть средняя степень уверенности, основанная на доказательствах, что конечная польза является от умеренной до существенной или есть высокая степень уверенности, что конечная польза является умеренной
C	Слабая рекомендация (Weak Recommendation) Есть, по крайней мере, средняя степень уверенности, основанная на доказательствах, что существует небольшая конечная польза
D	Не рекомендовано (Recommendation against) Есть, по крайней мере, средняя степень уверенности, основанная на доказательствах, что конечной пользы нет или что риски/вред превосходят пользу
E	Мнение экспертов (Expert Opinion) «Нет достаточных доказательств или доказательства непонятны или противоречивы, однако это рекомендуется комитетом». Конечная польза неясна. Соотношение польза/вред не может быть оценено из-за отсутствия доказательств или их недостаточности, нечеткости, противоречивости, однако, по мнению экспертов, это должно быть рекомендовано. Необходимо провести дополнительные исследования в этой области
N	Никаких рекомендаций за или против (No Recommendation for or against) «Нет достаточных доказательств или доказательства непонятны или противоречивы». Конечная польза неясна. Соотношение польза/вред не может быть оценено из-за отсутствия доказательств или их недостаточности, нечеткости, противоречивости и, по мнению экспертов, это не должно быть рекомендовано. Необходимо провести дополнительные исследования в этой области

Примечание: система оценки силы рекомендаций, которая использовалась в этом руководстве, была разработана The National Heart, Lung, and Blood Institute's Evidence-Based Methodology Lead для экспертных и рабочих групп; * – под конечной пользой понимается польза минус риски/вред вследствие вмешательства.

Далее будут подробнее рассмотрены рекомендации, представленные в таблице 4.

Рекомендация 1

У пациентов общей популяции в возрасте ≥ 60 лет начинать фармакологическое лечение с целью снижения АД следует при уровне систолического АД (САД) ≥ 150 мм рт.ст. или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. и лечить до достижения целевых уровней САД < 150 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст. Настоятельная рекомендация – класс А.

Следствие рекомендации

У пациентов общей популяции в возрасте ≥ 60 лет, если фармакологическое лечение высокого АД привело к более выраженному снижению САД (например, < 140 мм рт.ст.) и при этом терапия хорошо переносится, отсутствует неблагоприятное влияние на здоровье или качество жизни, то назначенное лечение не требует коррекции. Мнение экспертов – класс Е.

Рекомендация 1 основана на результатах РКИ, подтверждающих, что снижение АД до целевого уровня менее 150/90 мм рт.ст. у пациентов в возрасте 60 лет и старше способствует уменьшению риска инсульта, СН и ИБС. Кроме того, получены данные (хотя и низкого качества) о том, что снижение целевого уровня САД ниже 140 мм рт.ст. у пациентов этой возрастной категории не оказывает никакого дополнительного положительного эффекта по сравнению с более высокими целевыми уровнями САД: 140–160 мм рт.ст. или 140–149 мм рт.ст. [10, 11].

Экспертная группа просмотрела результаты всех РКИ, соответствующих критериям включения, в которых либо сравнивалось антигипертензивное лечение до определенного целевого уровня АД с отсутствием лечения или плацебо, либо сравнивалось антигипертензивное лечение до одного целевого уровня АД с лечением

до другого целевого уровня. В группу этих исследований вошли: HYVET, Syst-Eur, SHEP, JATOS, VALISH и CARDIO-SIS [2–4, 10–12]. В результате были сделаны выводы о пользе снижения АД до целевого уровня – менее 150 мм рт.ст.

Следствие рекомендации 1 отражает тот факт, что у многих пациентов с АГ старше 60 лет, получающих антигипертензивную терапию в настоящее время, САД ниже 140 мм рт.ст., что соответствует рекомендациям предыдущих руководств [13]. По мнению экспертов, нет необходимости корректировать их лечение. В двух исследованиях, подтверждающих необходимость поддержания целевого уровня САД ниже 150 мм рт.ст., средний уровень САД составил 143–144 мм рт.ст. [3, 4]. У многих участников этих исследований был достигнут уровень САД ниже 140 мм рт.ст., при этом лечение хорошо переносилось пациентами. По результатам двух других исследований [10, 11] какого-либо положительного влияния снижения САД ниже 140 мм рт.ст. выявлено не было, однако доверительный интервал был достаточно широким, что не исключало возможности наличия важного клинического эффекта. Поэтому члены рабочей группы включили дополнительную рекомендацию, основанную на мнении экспертов, о том, что антигипертензивная терапия не требует коррекции в случае, если она привела к снижению САД ниже 140 мм рт.ст. и при этом отсутствует неблагоприятное влияние на здоровье или качество жизни.

Хотя все члены экспертной группы и соглашались с высокой достоверностью доказательств, положенных в основу рекомендации 1, им было трудно прийти к общему мнению о том, что целевой уровень должен быть все-таки ниже 150 мм рт.ст. Некоторые участники предлагали продолжать следовать предыдущим рекомендациям (JNC 7), основанным на мнении экспертов, в которых целевым уровнем САД для пациентов старше 60 лет был показатель ниже 140 мм рт.ст. [13]. Эти участники пришли к выводу

Таблица 4. Рекомендации по ведению пациентов с артериальной гипертензией

<p>Рекомендация 1</p> <p>У пациентов общей популяции в возрасте ≥ 60 лет начинать фармакологическое лечение с целью снижения АД следует при уровне систолического АД (САД) ≥ 150 мм рт.ст. или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. и лечить до достижения целевых уровней САД < 150 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст. (настоятельная рекомендация – класс А).</p> <p>Следствие рекомендации</p> <p>У пациентов общей популяции в возрасте ≥ 60 лет, если фармакологическое лечение высокого АД привело к более выраженному снижению САД (например, < 140 мм рт.ст.) и при этом терапия хорошо переносится, отсутствует неблагоприятное влияние на здоровье или качество жизни, то назначенное лечение не требует коррекции (мнение экспертов – класс Е).</p>
<p>Рекомендация 2</p> <p>У пациентов общей популяции в возрасте < 60 лет начинать фармакологическое лечение с целью снижения АД следует при уровне ДАД ≥ 90 мм рт.ст. и лечить до достижения целевого уровня ДАД < 90 мм рт.ст. (для возраста 30–59 лет: настоятельная рекомендация – класс А; для возраста 18–29 лет: мнение экспертов – класс Е).</p>
<p>Рекомендация 3</p> <p>У пациентов общей популяции в возрасте < 60 лет начинать фармакологическое лечение с целью снижения АД следует при уровне САД ≥ 140 мм рт.ст. и лечить до достижения целевого уровня САД < 140 мм рт.ст. (мнение экспертов – класс Е).</p>
<p>Рекомендация 4</p> <p>У пациентов в возрасте ≥ 18 лет с ХЗП начинать фармакологическое лечение с целью снижения АД следует при уровне САД ≥ 140 мм рт.ст. или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. и лечить до достижения целевого уровня САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст. (мнение экспертов – класс Е).</p>
<p>Рекомендация 5</p> <p>У пациентов в возрасте ≥ 18 лет с СД начинать фармакологическое лечение с целью снижения АД следует при уровне САД ≥ 140 мм рт.ст. или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. и лечить до достижения целевого уровня САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст. (мнение экспертов – класс Е).</p>
<p>Рекомендация 6</p> <p>У пациентов негроидной расы, включая больных СД, первоначальная антигипертензивная терапия должна включать диуретик тиазидного типа, БКК, иАПФ или БРА (рекомендация средней силы – класс В).</p>
<p>Рекомендация 7</p> <p>У пациентов негроидной расы, в том числе при наличии СД, первоначальная антигипертензивная терапия должна включать диуретик тиазидного типа или БКК (для пациентов негроидной расы: рекомендация средней силы – класс В; для пациентов негроидной расы с СД: слабая рекомендация – класс С).</p>
<p>Рекомендация 8</p> <p>У пациентов в возрасте ≥ 18 лет с ХЗП первоначальная (или дополнительная) антигипертензивная терапия должна включать иАПФ или БРА с целью улучшения исходов ХЗП. Это относится ко всем пациентам с ХЗП и АГ независимо от расовой принадлежности или наличия СД (рекомендация средней силы – класс В).</p>
<p>Рекомендация 9</p> <p>Основная цель лечения АГ заключается в достижении и поддержании целевого уровня АД. Если в течение 1 месяца лечения целевой уровень АД не достигнут, следует увеличить дозу назначенного препарата или добавить второй препарат из групп, указанных в рекомендации 6 (диуретик тиазидного типа, БКК, иАПФ или БРА). Клиницист должен продолжать наблюдение за уровнем АД и корректировать схему лечения до тех пор, пока целевой уровень АД не будет достигнут.</p> <p>Если целевой уровень АД не может быть достигнут при применении двух препаратов, следует добавить и титровать дозу третьего препарата из предоставленного списка.</p> <p>Не назначать одновременно иАПФ и БРА одному пациенту.</p> <p>Если целевой уровень АД не может быть достигнут при использовании препаратов, указанных в рекомендации 6, из-за наличия противопоказаний к их назначению или из-за необходимости применения более трех групп препаратов, в таком случае могут быть использованы препараты из других групп.</p> <p>Пациенты, у которых применение вышеизложенной стратегии не привело к достижению целевого уровня АД, а также сложные пациенты, нуждающиеся в дополнительной консультации, могут быть направлены к специалисту по АГ (мнение экспертов – класс Е).</p>

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, СД – сахарный диабет, ХЗП – хроническое заболевание почек, БКК – блокатор кальциевых каналов, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов к ангиотензину.

о том, что полученных доказательств недостаточно для того, чтобы поднимать целевые уровни САД (с «ниже 140 мм рт.ст.» до «ниже 150 мм рт.ст.») для пациентов из группы высокого риска: больных негроидной расы; с ССЗ, в том числе перенесших инсульт; с множественными факторами риска. Экспертная группа согласилась с необходимостью проведения новых исследований, которые позволят выявить оптимальные целевые уровни САД для пациентов с высоким АД.

Рекомендация 2

У пациентов общей популяции в возрасте < 60 лет начинать фармакологическое лечение с целью снижения АД следует при уровне ДАД ≥ 90 мм рт.ст. и лечить до достижения целевого уровня ДАД < 90 мм рт.ст.

Для возраста 30–59 лет: настоятельная рекомендация – класс А.

Для возраста 18–29 лет: мнение экспертов – класс Е.

Рекомендация 2 основана на результатах 5 высококачественных исследований, касающихся ДАД (HDFP, Hypertension-Stroke Cooperative, MRC, ANBP и VA Cooperative) [14–19]. Установлено, что назначение антигипертензивного лечения при уровне ДАД ≥ 90 мм рт.ст. и снижение его до целевого уровня < 90 мм рт.ст. уменьшает частоту развития цереброваскулярных событий, СН и общей смертности. Целесообразность созданной рекомендации подтверждают также результаты исследования HOT [20], в котором пациенты были рандомизированы на три группы с разными целевыми уровнями ДАД (≤ 80 мм рт.ст., ≤ 85 мм рт.ст., < 90 мм рт.ст.). Статистически значимых отличий в исходах между группами выявлено не было.

Что касается пациентов моложе 30 лет, к сожалению, качественные РКИ, в которых изучалось бы влияние снижения повышенного ДАД на исходы у этой категории пациентов, не проводились. По мнению экспертов, учитывая отсутствие доказательной базы, для пациентов моложе 30 лет пороговые и целевые уровни ДАД должны быть такими же, как и для пациентов 30–59 лет.

Рекомендация 3

У пациентов общей популяции в возрасте < 60 лет начинать фармакологическое лечение с целью снижения АД следует при уровне САД ≥ 140 мм рт.ст. и лечить до достижения целевого уровня САД < 140 мм рт.ст.
Мнение экспертов – класс E.

Рекомендация 3 основана на мнении экспертов. Если для пациентов старше 60 лет есть четкое подтверждение целесообразности определенных пороговых и целевых уровней САД (рекомендация 1), то для больных моложе 60 лет экспертная группа таковых не выявила. Учитывая отсутствие адекватной доказательной базы для этой категории пациентов, эксперты рекомендуют начинать фармакологическое лечение при уровне САД ≥ 140 мм рт.ст. и лечить до достижения целевого уровня САД < 140 мм рт.ст.

Такое решение рабочей группы обусловлено рядом факторов. Во-первых, РКИ, в которых сравнивались бы настоящие стандарты для САД (140 мм рт.ст.) с другими (более высокими или более низкими) показателями, в этой возрастной группе не проводились, поэтому отсутствуют веские причины для изменения существующих рекомендаций. Во-вторых, в исследованиях, продемонстрировавших эффективность снижения ДАД < 90 мм рт.ст., у многих участников, у которых ДАД снизилось < 90 мм рт.ст., отмечалось также снижение САД < 140 мм рт.ст. Поэтому невозможно определить, что именно повлияло на положительные результаты в этих исследованиях: снижение ДАД, САД или обоих параметров. В-третьих, рекомендуя для общей популяции пациентов с АГ моложе 60 лет такой же целевой уровень САД, что и для пациентов с СД и ХЗП (рекомендации 4 и 5), эксперты надеются облегчить внедрение руководства в широкую клиническую практику.

Рекомендация 4

У пациентов в возрасте ≥ 18 лет с ХЗП начинать фармакологическое лечение с целью снижения АД следует при уровне САД ≥ 140 мм рт.ст. или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. и лечить до достижения целевого уровня САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст.
Мнение экспертов – класс E.

Согласно критериям включения в рассматриваемые экспертной группой РКИ эта рекомендация относится к пациентам моложе 70 лет со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и к пациентам любого возраста с альбуминурией (> 30 мг альбумина / г креатинина) при любом уровне СКФ.

Доказательная база для пациентов с ХЗП моложе 70 лет недостаточна для того, чтобы определить, оказывает ли влияние на смертность или сердечно-сосудистые и цереброваскулярные исходы антигипертензивное лечение, предусматривающее более низкие целевые уровни (например, $< 130/80$ мм рт.ст.) по сравнению с целевым уровнем $< 140/90$ мм рт.ст. Получены доказательства (среднего качества), демонстрирующие отсутствие эффективности в замедлении прогрессирования заболевания почек антигипертензивной терапии с более низкими целевыми уровнями АД (например, $< 130/80$ мм рт.ст.) по сравнению с целевым уровнем $< 140/90$ мм рт.ст.

Три исследования, соответствующие требованиям этого обзора, были посвящены изучению влияния антигипертензивной терапии на СКФ или время до развития терминальной стадии почечной недостаточности, и только одно исследование рассматривало конечные точки, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Изучаемые в исследованиях показатели АД также различались: в двух исследованиях (AASK и MDRD) использовалось среднее АД и разные его уровни в зависимости от возраста, в исследовании REIN-2 – только ДАД [21–23]. В результате ни одно из исследований не показало значимого уменьшения конечных точек ССЗ и болезней почек при лечении до более низких целевых уровней АД (например, $< 130/80$ мм рт.ст.) по сравнению с целевым уровнем $< 140/90$ мм рт.ст.

Что касается пациентов с протеинурией (> 3 г в сутки), *post hoc* анализ исследования MDRD показал положительное влияние уменьшения АД ниже 130/80 мм рт.ст., но только на исходы, связанные с заболеванием почек [23]. Хотя *post hoc* анализ данных этого и других исследований предположил возможность эффективности более низких целевых уровней АД, но при первичном анализе исследований и по данным AASK и REIN-2 подобные результаты выявлены не были [21, 22].

На основе имеющихся данных экспертная группа не может дать рекомендации по целевому уровню АД для пациентов в возрасте ≥ 70 лет со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Обычно используемые уравнения для оценки СКФ не были разработаны для пациентов старше 70 лет и не были валидизированы у этой категории. Ни одно из рассмотренных экспертами исследований не включало большое количество пациентов с ХЗП в возрасте старше 70 лет. Кроме того, диагностические критерии ХЗП не принимают во внимание связанное

с возрастом снижение функции почек, которое учитывается при расчете СКФ. Таким образом, взвешивая риск и пользу более низких целевых уровней АД для пациентов в возрасте ≥ 70 лет с рассчитанной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², антигипертензивная терапия должна подбираться индивидуально, с учетом таких факторов, как наличие истощения, сопутствующей патологии, альбуминурии.

Рекомендация 5

У пациентов в возрасте ≥ 18 лет с СД начинать фармакологическое лечение с целью снижения АД следует при уровне САД ≥ 140 мм рт.ст. или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. и лечить до достижения целевого уровня САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст.
Мнение экспертов – класс E.

Рекомендация 5 касается целевых уровней АД для пациентов с АГ и СД. Согласно результатам трех исследований (SHER, Syst-Eur и UKPDS) получены доказательства (среднего качества) того, что снижение САД < 150 мм рт.ст. улучшает кардиоваскулярный и цереброваскулярный прогноз и снижает смертность у взрослых пациентов с АГ и СД [24–26]. Ни в одном из проведенных РКИ не сравнивалась эффективность лечения до целевого уровня САД < 140 мм рт.ст. с более высокими целевыми уровнями (например, < 150 мм рт.ст.) в улучшении прогноза у пациентов с АГ и СД. Учитывая отсутствие таких доказательств и опираясь на мнение экспертов, рабочая группа рекомендует для этой категории пациентов целевой уровень САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст., как и указанный в рекомендации 3 целевой уровень для пациентов общей популяции моложе 60 лет. Использование единого целевого уровня АД для пациентов общей популяции моложе 60 лет и больных СД любого возраста может способствовать более широкому внедрению руководства в клиническую практику. Целесообразность рекомендуемого для пациентов с СД целевого уровня САД < 140 мм рт.ст. подтверждается также результатами исследования ACCORD-BP [8], в котором этот целевой уровень использовался для контрольной группы и имел сходные результаты, что и более низкие уровни АД.

Члены экспертной группы признают, что в исследовании ADVANCE [27] все же изучалось влияние лечения до более низких уровней АД пациентов с СД и высоким риском ССЗ на значимые макро- и микрососудистые события. Однако исследование не соответствовало критериям включения в этот обзор и не принималось во внимание рабочей группой, поскольку пациенты включались независимо от исходного АД, рандомизация по пороговым либо целевым уровням АД не проводилась.

Члены комитета также признают, что чаще всего для пациентов с СД и АГ рекомендуются целевые уровни САД < 130 мм рт.ст. Однако это утверждение не подтверждено ни одним из РКИ, в которых участники были бы рандомизированы на две и более группы с началом лечения АГ при пороговых уровнях САД

ниже 140 мм рт.ст. или на группы с целевыми уровнями САД ниже 140 мм рт.ст. и в которых изучалось влияние более низких пороговых и целевых уровней САД на важные исходы. Единственным подобным РКИ было исследование ACCORD-BP [8], в котором сравнивалась эффективность целевого уровня САД < 120 мм рт.ст. с целевым уровнем < 140 мм рт.ст. В результате не было выявлено различий между группами в первичных конечных точках, включавших кардиоваскулярную смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт. Вторичные конечные точки также не различались, за исключением снижения частоты инсультов. Хотя частота инсультов в группе с целевым САД < 140 мм рт.ст. была значительно меньше ожидаемой, абсолютная разница по частоте фатальных и нефатальных инсультов между группами составила только 0,21% за год. Члены экспертной группы пришли к выводу, что результаты исследования ACCORD-BP являются недостаточными для того, чтобы рекомендовать пациентам с СД и АГ целевой уровень САД < 120 мм рт.ст.

Для пациентов с СД и АГ рабочая группа рекомендует такой же целевой уровень ДАД, что и для общей популяции пациентов (< 90 мм рт.ст.). Несмотря на то, что согласно некоторым действующим рекомендациям целевой уровень ДАД для пациентов с СД и АГ должен быть < 80 мм рт.ст., эксперты не нашли убедительных доказательств, подтверждающих целесообразность этой рекомендации. Не найдено было РКИ (хорошего или приемлемого качества), сравнивающих целевой уровень ДАД < 90 мм рт.ст. с более низкими уровнями, в качестве первичной или вторичной конечной точки в которых была бы смертность.

В исследовании HOT [20], которое часто приводится в поддержку более низкого целевого уровня ДАД, сравнивались уровни ДАД ≤ 90 мм рт.ст. и ≤ 80 мм рт.ст. Более низкие целевые уровни были связаны со снижением частоты комбинированной конечной точки ССЗ, но эти данные были получены при post hoc анализе небольшой подгруппы пациентов (8%), которая не была заранее предусмотрена. Поэтому результаты были расценены как низкоккачественные.

В исследовании UKPDS [26], которое также часто приводится в поддержку более низкого целевого уровня ДАД, сравнивался целевой уровень АД $< 150/85$ мм рт.ст. (в группе пациентов, получающих более интенсивную терапию) с уровнем $< 180/105$ мм рт.ст. (в группе пациентов, получающих менее интенсивную терапию). В результате было показано, что лечение до более низких целевых уровней АД связано со значительным снижением частоты инсультов, СН, конечных точек, связанных с СД, и смертей, связанных с ним. Однако сравнивались целевые уровни ДАД < 85 мм рт.ст. и < 105 мм рт.ст., следовательно, нельзя однозначно утверждать, что лечение до целевого уровня ДАД < 85 мм рт.ст. более эффективно в улучшении исходов, чем лечение до уровня < 90 мм рт.ст. Кроме того, в исследовании UKPDS оценивались целевые уровни как САД, так и ДАД, поэтому не ясно, с чем именно связаны положительные результаты: со снижением САД, ДАД или обоих показателей.

Рекомендация 6

У пациентов не негроидной расы, включая больных СД, первоначальная антигипертензивная терапия должна включать диуретик тиазидного типа, блокатор кальциевых каналов (БКК), ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокатор рецепторов к ангиотензину (БРА).

Рекомендация средней силы – класс В.

При создании этой рекомендации рассматривались только те РКИ, в которых сравнивались разные классы АГП между собой и оценивалось их влияние на исходы. Плацебо-контролируемые РКИ не были включены в обзор. Тем не менее, члены экспертной группы были осведомлены о крупных плацебо-контролируемых исследованиях (VA Cooperative Trial, HDFP и SHEP), являющихся основополагающими в подтверждении того, что лечение больных АГ с помощью АГП снижает частоту сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий и/или смертности [4, 14, 19]. Во всех этих исследованиях сравнивалась эффективность диуретиков тиазидного типа с плацебо или обычным уходом в качестве базисной терапии. Дополнительные доказательства эффективности снижения АД в уменьшении рисков были получены из исследований, сравнивающих блокатор β -адренорецепторов / плацебо [17, 28] и БКК / плацебо [2].

Каждый из 4 классов АГП, рекомендованных в этом разделе (рекомендация 6), показал сопоставимые результаты по влиянию на общую смертность, сердечно-сосудистые, цереброваскулярные и почечные исходы, за исключением СН. Исходная терапия диуретиками тиазидного типа была более эффективна, чем БКК или иАПФ, а иАПФ – более эффективны, чем БКК, в улучшении исходов СН. Эксперты признают, что улучшение исходов СН является важным моментом и должно учитываться при выборе исходной антигипертензивной терапии, но это не должно препятствовать назначению других классов препаратов в качестве начальной терапии АГ. Комитет также признает более целесообразным ориентироваться на контроль АД, чем на применение специфических препаратов для достижения этого контроля.

Члены экспертной группы не рекомендуют использовать блокаторы β -адренорецепторов (β -адреноблокаторы) в качестве начальной терапии АГ, поскольку в одном из исследований их назначение привело к более высокой частоте первичной комбинированной конечной точки: сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта, по сравнению с применением БРА, результаты были в основном обусловлены повышением частоты инсультов [29]. В других исследованиях, сравнивающих β -адреноблокаторы с четырьмя рекомендуемыми классами АГП, β -адреноблокаторы показали либо сходные с другими препаратами эффекты, либо доказательств было недостаточно для подтверждения наличия отличий.

Блокаторы α -адренорецепторов (α -адреноблокаторы) не рекомендованы в качестве препаратов первой линии, поскольку в одном исследовании начальная терапия АГ

с их использованием привела к ухудшению СН, цереброваскулярных и комбинированных сердечно-сосудистых исходов, по сравнению с первичным назначением диуретиков [30]. Адекватных (хорошего качества) РКИ, в которых сравнивалась бы эффективность таких препаратов, как α_1 - и β -адреноблокаторы (например, карведилол), β -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами (небиволол), агонисты центральных α_2 -адренорецепторов (клонидин), прямые вазодилаторы (гидралазин), антагонисты рецепторов альдостерона (спиронолактон), адреноблокаторы периферического действия (резерпин), петлевые диуретики (фуросемид), с четырьмя ранее рекомендованными классами антигипертензивных средств, – не проводилось. Поэтому эти классы препаратов не рекомендуются в качестве терапии первой линии. Кроме того, не было найдено подходящих РКИ, в которых сравнивались бы диуретики с БРА или иАПФ с БРА. Исследование ONTARGET [31] не принималось во внимание, поскольку АГ не была критерием включения в исследование.

Эта рекомендация относится и к пациентам с СД, так как исследования с их участием не выявили различий в значимых сердечно-сосудистых или цереброваскулярных исходах по сравнению с общей популяцией.

Необходимо отметить следующие важные моменты. Во-первых, для достижения контроля АД многим пациентам потребуется назначение более одного АГП. Хотя эта рекомендация касается только выбора начального АГП, экспертная группа полагает, что любой из четырех вышеуказанных классов подойдет в качестве дополнительной терапии (рекомендация 9). Во-вторых, эта рекомендация включает диуретики только тиазидного типа (тиазидные диуретики, хлорталидон, индапамид), но не петлевые или калийсберегающие. В-третьих, для достижения результатов, сходных с полученными в РКИ, важным считается назначение адекватных доз препаратов (табл. 5). В-четвертых, не рассматривались РКИ, ограниченные исследованием специфических негипертензивных категорий пациентов (с ИБС или СН). Поэтому рекомендацию 6 для этих категорий пациентов следует применять с осторожностью. Рекомендации для пациентов с ХЗП рассмотрены в рекомендации 8.

Рекомендация 7

У пациентов негроидной расы, в том числе при наличии СД, первоначальная антигипертензивная терапия должна включать диуретик тиазидного типа или БКК.

Для пациентов негроидной расы: рекомендация средней силы – класс В;

для пациентов негроидной расы с СД: слабая рекомендация – класс С.

В тех случаях, когда результаты исследований у пациентов негроидной расы и в общей популяции были одинаковыми, рекомендации, созданные для общей популяции, могут использоваться и для пациентов негроидной расы. Однако есть ситуации, при которых для пациентов негроидной расы были получены данные,

Таблица 5. Дозы антигипертензивных препаратов

Антигипертензивный препарат	Начальная суточная доза, мг	Целевая доза в РКИ, мг	Кратность приема в сутки
<i>Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента</i>			
Каптоприл	50	150–200	2
Эналаприл	5	20	1–2
Лизиноприл	10	40	1
<i>Блокаторы рецепторов к ангиотензину</i>			
Эпросартан	400	600–800	1–2
Кандесартан	4	12–32	1
Лозартан	50	100	1–2
Валсартан	40–80	160–320	1
Ирбесартан	75	300	1
<i>Блокаторы кальциевых каналов</i>			
Амлодипин	2,5	10	1
Дилтиазем пролонгированного действия	120–180	360	1
Нитрендипин	10	20	1–2
<i>Диуретики тиазидного типа</i>			
Бендрофлуметиазид	5	10	1
Хлорталидон	12,5	12,5–25	1
Гидрохлортиазид	12,5–25	25–100*	1–2
Индапамид	1,25	1,25–2,5	1

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; * – в настоящий момент рекомендуется доза 25–50 мг в сутки.

отличающиеся от результатов в общей популяции. Для таких ситуаций были созданы отдельные рекомендации.

Рекомендация 7 является результатом подгруппового анализа данных единственного крупного исследования (ALLHAT), которое было расценено как хорошо проведенное [32]. В этом исследовании было показано, что диуретики тиазидного типа более эффективно улучшают исходы СН, цереброваскулярные и комбинированные кардиоваскулярные исходы по сравнению с иАПФ в подгруппе пациентов негроидной расы, которая включала большое количество участников с СД и без него. Поэтому для лечения АГ у пациентов негроидной расы рекомендуется выбирать диуретики тиазидного типа, а не иАПФ. Хотя БКК были менее эффективны в предупреждении развития СН в подгруппе больных негроидной расы по сравнению с диуретиками, другие конечные точки (ИБС, цереброваскулярные, комбинированные кардиоваскулярные и почечные исходы; общая смертность) не различались между этими двумя классами препаратов. Таким образом, диуретики тиазидного типа и БКК рекомендуются как препараты первой линии в лечении АГ у пациентов негроидной расы.

Экспертная группа рекомендует БКК, а не иАПФ, в качестве препаратов первой линии у пациентов негроидной расы, поскольку по результатам исследования ALLHAT [33] частота инсультов у больных негроидной расы, получавших первично иАПФ, была на 51% выше, чем у больных, получавших БКК (ОР 1,51; 95% ДИ 1,22–1,86). иАПФ были также менее эффективны в снижении АД у пациентов негроидной расы по сравнению с БКК [33]. Исследований, которые бы соответствовали критериям включения в этот обзор и в которых сравнивалось бы влияние на исходы диуретиков или БКК

с β -адреноблокаторами, БРА или другими ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы у пациентов негроидной расы, найдено не было.

Рекомендация 7 для пациентов негроидной расы с СД имеет меньшую силу по сравнению с рекомендацией для общей популяции больных негроидной расы. Это обусловлено отсутствием соответствующих исследований, в которых сравнивались бы исходы стартового назначения БКК и иАПФ у пациентов негроидной расы с СД. Вследствие этого доказательная база для этой рекомендации взята из результатов наблюдений за пациентами негроидной расы в исследовании ALLHAT, 46% из которых страдали СД. Подтверждением является и *post hoc* анализ участников исследования ALLHAT негроидной расы, которые соответствовали критериям метаболического синдрома, 68% которых страдали СД [34]. Однако этот анализ не соответствовал критериям данного обзора, поскольку был вторичным.

Рекомендация 7 не касается пациентов негроидной расы, страдающих ХЗП, речь о которых пойдет в рекомендации 8.

Рекомендация 8

У пациентов в возрасте ≥ 18 лет с ХЗП первоначальная (или дополнительная) антигипертензивная терапия должна включать иАПФ или БРА с целью улучшения исходов ХЗП. Это относится ко всем пациентам с ХЗП и АГ независимо от расовой принадлежности или наличия СД.

Рекомендация средней силы – класс В.

Доказательство того, что применение иАПФ или БРА улучшает исходы, связанные с патологией почек, у пациентов с ХЗП, является среднего качества.

Эта рекомендация относится ко всем пациентам, страдающим ХЗП (как с наличием протеинурии, так и без нее), поскольку в исследованиях с иАПФ и БРА было показано улучшение исходов, связанных с почками, в обеих группах.

Рекомендация касается, прежде всего, исходов ХЗП, так как доказательств в пользу влияния иАПФ и БРА на кардиоваскулярные исходы у пациентов с ХЗП – гораздо меньше. В сравнении с β -адреноблокаторами и БКК, иАПФ и БРА не улучшали кардиоваскулярные исходы у пациентов с ХЗП. В одном исследовании (IDNT) все же было показано улучшение исходов СН при лечении БРА в сравнении с БКК, однако в этом исследовании участвовали только пациенты с диабетической нефропатией и протеинурией [35]. В доказательной базе не найдены РКИ, которые непосредственно сравнивали бы влияние иАПФ и БРА на какие-либо кардиоваскулярные исходы. Тем не менее, оба класса препаратов являются ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы и, как было показано, имеют одинаковое влияние на исходы ХЗП.

Рекомендация 8 относится к пациентам, имеющим ХЗП и АГ, и рассматривает потенциальное влияние специфических лекарственных средств на исходы ХЗП. Исследование AASK продемонстрировало положительное влияние иАПФ на исходы ХЗП у пациентов негроидной расы с ХЗП, что дополнительно подтвердило целесообразность использования иАПФ у этой категории пациентов [22]. Другие исследования, демонстрирующие эффективность иАПФ и БРА, не соответствовали критериям включения в данный обзор [36, 37]. Прямые ингибиторы ренина не вошли в рекомендацию из-за отсутствия исследований, подтверждающих их влияние на исходы ХЗП и ССЗ.

Члены экспертной группы обращают внимание на возможный конфликт между рекомендацией использовать иАПФ или БРА у пациентов с ХЗП и АГ (рекомендация 8) и рекомендацией назначать диуретик или БКК (рекомендация 7) у пациентов негроидной расы: что, если пациент негроидной расы и страдает ХЗП? Чтобы ответить на этот вопрос, комитет опирался на мнение экспертов. Пациентам негроидной расы с ХЗП и протеинурией в качестве стартовой терапии рекомендуется назначать иАПФ или БРА из-за высокой вероятности прогрессирования почечной недостаточности [22]. У пациентов негроидной расы с ХЗП и без протеинурии лечение можно начинать с диуретиков тиазидного типа, БКК, иАПФ или БРА. Если иАПФ или БРА не были назначены изначально, препараты этих групп могут быть добавлены в качестве терапии второй линии для достижения целевого уровня АД. Так как большинству пациентов с ХЗП и АГ для достижения целевого АД требуется назначение более одного гипотензивного препарата, предполагается, что у больных негроидной расы с ХЗП иАПФ или БРА будут использованы либо в качестве стартовой терапии, либо как препараты второй линии в дополнение к диуретикам или БКК.

Рекомендация 8 касается пациентов старше 18 лет, страдающих ХЗП, однако нет доказательств эффективности ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы у больных старше 75 лет. Хотя назначение иАПФ или БРА пациентам старше 75 лет может быть достаточно

успешным, использование диуретиков тиазидного типа или БКК может рассматриваться в качестве альтернативы у пациентов с ХЗП этой возрастной категории.

При лечении иАПФ или БРА может повышаться уровень креатинина, развиваться гиперкалиемия, особенно у больных со сниженной функцией почек. Хотя повышение уровня креатинина или калия не всегда требует коррекции лечения, использование ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы у пациентов с ХЗП должно сопровождаться мониторингом электролитов и креатинина крови, а в некоторых случаях – может потребовать уменьшения доз или отмены препарата с целью безопасности.

Рекомендация 9

Основная цель лечения АГ заключается в достижении и поддержании целевого уровня АД. Если в течение месяца лечения целевой уровень АД не достигнут, следует увеличить дозу назначенного препарата или добавить второй препарат из групп, указанных в рекомендации 6 (диуретик тиазидного типа, БКК, иАПФ или БРА). Клиницист должен продолжать наблюдение за уровнем АД и корректировать схему лечения до тех пор, пока целевой уровень АД не будет достигнут. Если целевой уровень АД не может быть достигнут при применении двух препаратов, следует добавить и титровать дозу третьего препарата из предоставленного списка. Не назначайте одновременно иАПФ и БРА одному пациенту. Если целевой уровень АД не может быть достигнут при использовании препаратов, указанных в рекомендации 6, из-за наличия противопоказаний к их назначению или из-за необходимости применения более трех групп препаратов, в таком случае могут быть использованы препараты из других групп. Пациенты, у которых применение вышеизложенной стратегии не привело к достижению целевого уровня АД, а также сложные пациенты, нуждающиеся в дополнительной консультации, могут быть направлены к специалисту по АГ. Мнение экспертов – класс E.

Понимая необходимость предоставления дальнейших указаний для осуществления рекомендаций 1–8, рабочая группа создала рекомендацию 9. Это положение основано на используемых в РКИ стратегиях лечения, продемонстрировавших улучшение исходов у пациентов, а также на клиническом опыте членов экспертной группы. Рекомендация 9 отличается от предыдущих восьми, созданных в ответ на три основных вопроса руководства. На рисунке представлен алгоритм, суммирующий все рекомендации. Однако нет подтверждений того, что этот алгоритм приводит к улучшению исходов у пациентов.

Как врач должен титровать и комбинировать рекомендованные в этом руководстве препараты? РКИ, отвечающих на этот вопрос, нет, поэтому рабочая группа основывалась на мнение экспертов. В РКИ, касающихся лечения повышенного АД, использовались три стратегии (табл. 6), но они не сравнивались между собой. Остается неизвестным, имеет ли какая-либо из стратегий преимущества в улучшении кардиоваскулярных,

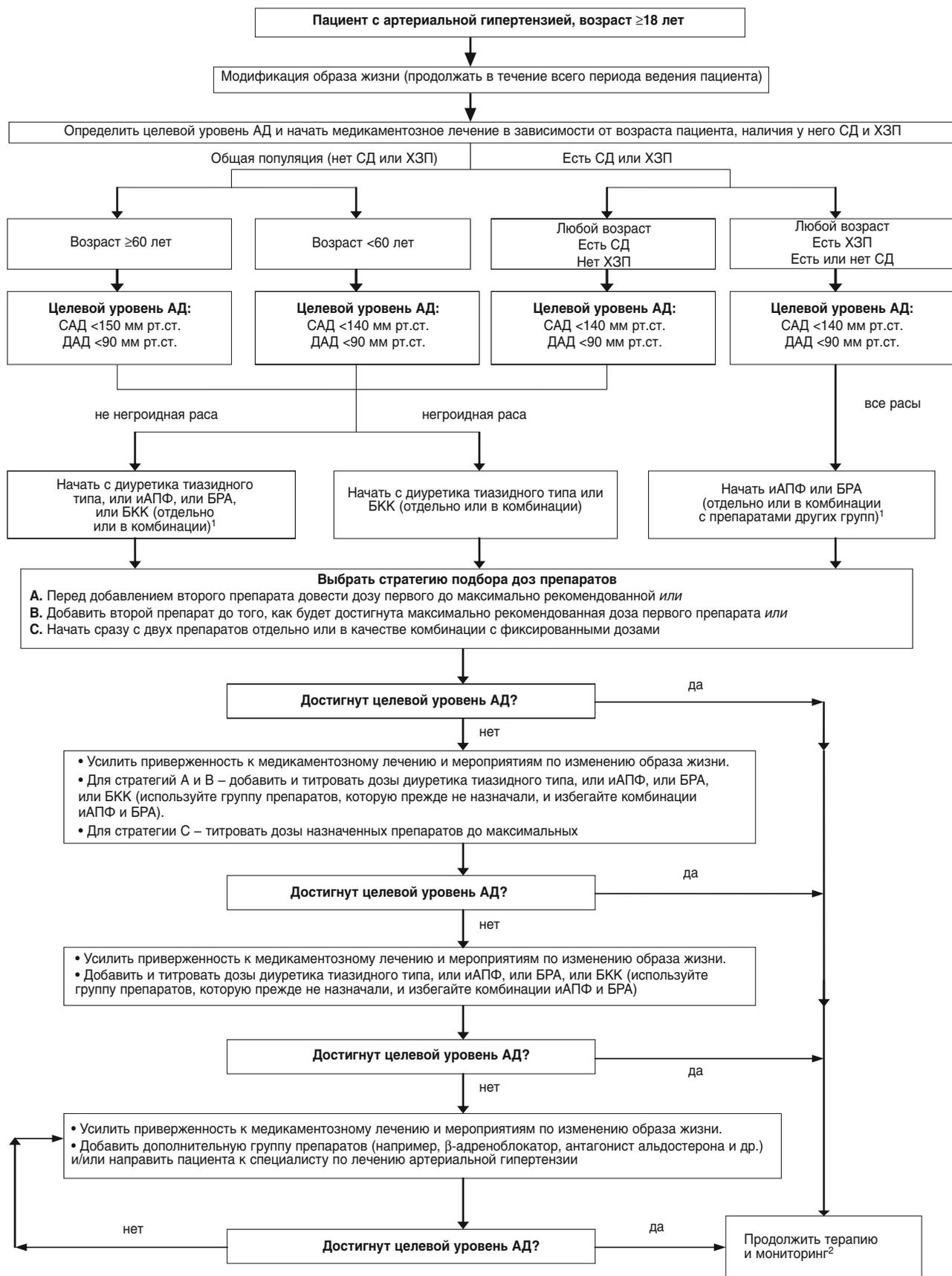


Рисунок. Алгоритм ведения пациентов с артериальной гипертензией (2014)

Примечание: АД – артериальное давление, СД – сахарный диабет, ХЗП – хроническое заболевание почек, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина, БКК – блокатор кальциевых каналов, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление; ¹ – не следует использовать комбинацию иАПФ и БРА, ² – если АД не удается удержать на целевом уровне, вернуться к соответствующему пункту алгоритма и повторите действия.

цереброваскулярных, связанных с ХЗП исходов или в снижении смертности. Вряд ли будут найдены доказательства, полученные в результате проведения РКИ с хорошим дизайном, сравнивающих эти стратегии и оценивающих их влияние на исходы. Можно найти доказательства, что какие-то стратегии приводят к более быстрому достижению целевого уровня АД или повышают приверженность, но это все – промежуточные результаты, которые не могут быть включены в доказательную базу подобного руководства. Таким образом, каждая стратегия является приемлемым планом фармакологического лечения, который может быть адаптирован в зависимости от индивидуальных характеристик, предпочтений врача и пациента, переносимости препаратов. Независимо от выбранной стратегии, врач должен регулярно контролировать АД, поощрять выполнение рекомендаций по изменению образа жизни, повышать приверженность к лечению и корректировать терапию до достижения и поддержания целевого уровня АД. В большинстве случаев под коррекцией терапии подразумевается интенсификация лечения путем повышения доз или добавления дополнительных препаратов. Чтобы не усложнять доклад, в алгоритме ведения пациентов с АГ (рисунок) указаны не все возможные стратегии фармакологического лечения.

Наконец, члены рабочей группы отмечают, что в определенных ситуациях один АГП может быть заменен на другой, если он неэффективный или возникли побочные реакции.

Ограничения документа

Это руководство по ведению пациентов (взрослых) с высоким АД не является исчерпывающим документом, так как описывает доказательную базу, касающуюся только трех специфических вопросов (см. табл. 1). Практикующие врачи часто сталкиваются со множеством сопутствующей патологии у пациентов и с другими трудностями, связанными с лечением АГ, однако было принято решение

осветить только три основных вопроса, являющихся актуальными для большинства врачей и пациентов. Приверженность лечению и его стоимость не рассматривались в этом обзоре, но авторы считают важными обе проблемы.

Обзор доказательной базы не включал наблюдательные исследования, систематические обзоры или метаанализы. Собственный метаанализ с заранее предусмотренными критериями включения экспертная группа также не проводила. Поэтому результаты исследований такого типа не вошли в основу рекомендаций. Хотя этот момент и может рассматриваться как ограничение, но члены экспертной группы решили сфокусировать внимание только на РКИ, поскольку их результаты представляют собой наиболее достоверные научные данные, и было найдено достаточное количество, соответствующих критериям включения в этот обзор, исследований с большим количеством участников. РКИ, в которые включались участники с нормальным АД, не принимались во внимание. При создании рекомендаций в случаях, для которых высококачественной доказательной базы не было или данные были неубедительными, экспертная группа полагалась на «честные» доказательства, свои знания опубликованной литературы, не касающейся рассмотренных РКИ, и собственный опыт. Продолжительность процесса создания рекомендаций после завершения систематического поиска могла стать причиной того, что авторы не рассмотрели исследования, опубликованные позже. Тем не менее, был проведен дополнительный поиск до августа 2013 года, в результате которого не было найдено исследований, которые могли бы изменить созданные рекомендации.

Многие из рассмотренных исследований были проведены в то время, когда общий риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности был гораздо выше, чем сегодня, поэтому величина эффекта могла быть завышена. Кроме того, в обзор не входили РКИ, в которые включали участников с прегипертензией или без АГ. Следовательно, созданные рекомендации

Таблица 6. Стратегии дозирования антигипертензивных препаратов

Стратегия	Описание	Детали
A	Начать с одного препарата, титровать до максимальной дозы, затем добавить второй препарат	Если при назначении первого препарата целевой уровень АД не достигнут, следует титровать его дозу до максимально рекомендованной для достижения целевого АД. Если при применении одного препарата в максимально рекомендованной дозе целевой уровень АД не достигнут, следует добавить второй препарат (диуретик тиазидного типа, БКК, иАПФ или БРА) и титровать его дозу до максимально рекомендованной. Если при использовании двух препаратов целевой уровень АД не достигнут, следует добавить третий (диуретик тиазидного типа, БКК, иАПФ или БРА), избегая комбинации иАПФ и БРА. Титровать дозу третьего препарата до максимально рекомендованной
B	Начать с одного препарата, добавить второй препарат до того, как будет достигнута максимальная доза первого препарата	Начать с одного препарата, затем добавить второй препарат до того, как будет достигнута максимальная рекомендованная доза первого препарата, затем титровать оба препарата до максимально рекомендованной дозы каждого. Если при использовании двух препаратов целевой уровень АД не достигнут, следует добавить третий (диуретик тиазидного типа, БКК, иАПФ или БРА), избегая комбинации иАПФ и БРА. Титровать дозу третьего препарата до максимально рекомендованной
C	Начать с двух препаратов одновременно (с двух отдельных таблеток или с одной комбинированной таблетки)	Начать лечение с двух препаратов одновременно (с двух отдельных таблеток или с одной комбинированной таблетки). Некоторые члены комитета рекомендуют начинать лечение с двух и более препаратов, если САД >160 мм рт.ст. и/или ДАД >100 мм рт.ст. или если САД превышает целевой уровень на >20 мм рт.ст. и/или ДАД превышает целевой уровень на >10 мм рт.ст. Если при использовании двух препаратов целевой уровень АД не достигнут, следует добавить третий (диуретик тиазидного типа, БКК, иАПФ или БРА), избегая комбинации иАПФ и БРА. Титровать дозу третьего препарата до максимально рекомендованной

Примечание: АД – артериальное давление, БКК – блокатор кальциевых каналов, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление.

не касаются пациентов без АГ. Во многих исследованиях, сфокусированных на ДАД, участники также имели повышенные уровни САД, поэтому невозможно было определить, благодаря чему были получены положительные результаты: снижению ДАД, САД или обоих показателей. Кроме того, возможность сравнивать исследования, проведенные в разный период времени, была ограничена отличиями в дизайне клинических исследований и используемых аналитических методах.

В то время как врачи для принятия решений о тактике лечения ориентируются на стоимость терапии, приверженность пациента и зачастую результаты наблюдений, медицинские вмешательства должны основываться, в первую очередь, на хорошей доказательной базе, демонстрирующей преимущества для пациента. РКИ считаются «золотым стандартом» для оценки таких преимуществ, поэтому стали базой для создания настоящих рекомендаций. Хотя побочные эффекты и вред антигипертензивной терапии, документированные в РКИ, обсуждались

экспертной группой при принятии решений, целью данного обзора не было определение того, приводят ли связанные с антигипертензивной терапией побочные эффекты к значительным изменениям в важных исходах для пациентов. Кроме того, до публикации руководство не было одобрено ни одним из федеральных агентств или профессиональных обществ, поэтому является отступлением от предыдущего доклада JNC. Авторы полагают, что объективная оценка этого доклада после публикации позволит начать диалог между организациями, одобрявшими его, и будет способствовать поощрению внимания к строгим методам при создании руководств, таким образом повышая стандарты для будущих рекомендаций.

Обсуждение

Положения этого документа, основанного на результатах РКИ, отличаются от рекомендаций других руководств, используемых в настоящее время (табл. 7). Например, в руководстве JNC 7 и других рекомендуются

Таблица 7. Сравнение целевых уровней артериального давления и начальной медикаментозной терапии в руководствах по ведению взрослых пациентов с артериальной гипертензией

Руководство	Популяция	Целевой уровень АД, мм рт.ст.	Варианты начальной терапии
Руководство по артериальной гипертензии 2014	Общая, возраст ≥ 60 лет	$<150/90$	Не негроидная раса: диуретик тиазидного типа, иАПФ, БРА или БКК
	Общая, возраст <60 лет	$<140/90$	Негроидная раса: диуретик тиазидного типа или БКК
	Сахарный диабет	$<140/90$	Диуретик тиазидного типа, иАПФ, БРА или БКК
	ХЗП	$<140/90$	иАПФ или БРА
ESH/ESC 2013 [38]	Общая не пожилые	$<140/90$	Блокатор β -адренорецепторов, диуретик, БКК, иАПФ или БРА
	Общая пожилые <80 лет	$<150/90$	
	Общая ≥ 80 лет	$<150/90$	
	Сахарный диабет	$<140/85$	иАПФ или БРА
	ХЗП без протеинурии	$<140/90$	иАПФ или БРА
	ХЗП + протеинурия	$<130/90$	
CHEP 2013 [39]	Общая <80 лет	$<140/90$	Тиазидный диуретик, блокатор β -адренорецепторов (возраст <60 лет), иАПФ (не негроидная раса) или БРА
	Общая ≥ 80 лет	$<150/90$	
	Сахарный диабет	$<130/80$	иАПФ или БРА при наличии дополнительного риска ССЗ. иАПФ, БРА, тиазиды или дигидропиридиновые БКК при отсутствии дополнительного риска ССЗ
	ХЗП	$<140/90$	иАПФ или БРА
ADA 2013 [40]	Сахарный диабет	$<140/80$	иАПФ или БРА
KDIGO 2012 [41]	ХЗП без протеинурии	$\leq 140/90$	иАПФ или БРА
	ХЗП + протеинурия	$\leq 130/80$	
NICE 2011 [42]	Общая <80 лет	$<140/90$	<55 лет: иАПФ или БРА
	Общая ≥ 80 лет	$<150/90$	≥ 55 лет или негроидная раса: БКК
ISHIB 2010 [43]	Негроидная раса, низкий риск	$<135/85$	Диуретик или БКК
	Поражение органов мишеней или риск ССЗ	$<130/80$	

Примечание: АД – артериальное давление, ХЗП – хроническое заболевание почек, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов к ангиотензину, БКК – блокатор кальциевых каналов, ESH – European Society of Hypertension, ESC – European Society of Cardiology, CHEP – Canadian Hypertension Education Program, ADA – American Diabetes Association, KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcome, NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence, ISHIB – International Society for Hypertension in Blacks, JNC – Joint National Committee.

более низкие целевые уровни АД для пациентов с СД и ХЗП, эти утверждения основаны на результатах обсервационных исследований [13]. Однако недавно в нескольких руководствах [38–43] уровни целевого САД все же были подняты до показателей, рекомендуемых этим документом. В других руководствах, например в рекомендациях *the European Society of Hypertension*, целевой уровень САД также меньше 150 мм рт.ст., но у пациентов старше 80 лет (не 60 лет, как рекомендуется в настоящем документе) [38]. Эти различия вполне объяснимы недостатками проводимых РКИ.

История JNC 8

Экспертная группа была первоначально создана как «Восьмой объединенный национальный комитет по профилактике, выявлению, оценке и лечению высокого артериального давления» («*Eighth Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*» – JNC 8). В марте 2008 года The National Heart, Lung, and Blood Institute пригласил председателей и членов комитета для работы в JNC 8. Задачей работы комитета было следующее: «JNC 8 рассмотрит и обобщит последние научные данные, обновит существующие клинические рекомендации и создаст руководство для занятых врачей первичной медицинской помощи по лучшим подходам к ведению и контролю АД с целью минимизировать риски возникновения сердечно-сосудистых и других осложнений у пациентов». Заданием работы экспертной группы также было определить наиболее важные вопросы для создания обзора. В июне 2013 года *The National Heart, Lung, and Blood Institute* объявил о своем решении прекратить создание клинических рекомендаций, включая те, которые были в разработке, и вместо этого сотрудничать с определенными организациями, которые будут создавать руководства [44, 45]. Важно то, что участие в этом процессе требует того, чтобы организации были вовлеченными в создание окончательного варианта доклада. Экспертная группа решила продолжить публикацию самостоятельно, чтобы донести рекомендации до общественности своевременно, поддерживая целостность заранее определенного процесса. Таким образом, этот доклад не санкционирован *The National Heart, Lung, and Blood Institute* и не отражает его точку зрения.

Заключение

В заключении следует отметить, что это руководство не пересматривало данное ранее определение высокого АД (более 140/90 мм рт.ст.) и по-прежнему считает его обоснованным. Зависимость между уровнем АД и риском осложнений линейна, однако польза от лечения АГП до более низких уровней АД – не установлена. Для всех пациентов с АГ невозможно переоценить потенциальные преимущества здорового питания, контроля массы тела и регулярных физических занятий. Изменение образа жизни может способствовать улучшению контроля АД и даже приводить к уменьшению потребности в медикаментозном лечении. И хотя авторы этого руководства не проводили обзор доказательной базы, касающейся изменения образа жизни при АГ,

они все-таки поддерживают рекомендации, созданные *Lifestyle Work Group* в 2013 году [46].

Рекомендации, рассмотренные в этом руководстве, предоставляют клиницистам анализ сведений, базирующихся на результатах РКИ, о том, что известно, а что – нет о пороговых и целевых уровнях АД и о стратегиях медикаментозного лечения АГ. Однако они не должны заменять клиническую оценку ситуации, а решения о тактике лечения должны приниматься индивидуально для каждого пациента, учитывая его клинические характеристики и сопутствующие обстоятельства. Авторы документа надеются, что созданный ими алгоритм облегчит работу клиницистов, а мощная доказательная база этого руководства поможет улучшить качество лечения пациентов с АГ.

Литература

1. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) // *JAMA*. – doi:10.1001/jama.2013.284427. – Published online December 18, 2013. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1791497>.
2. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension // *Lancet*. – 1997. – Vol. 350 (9080). – P. 757–764.
3. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358 (18). – P. 1887–1898.
4. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *JAMA*. – 1991. – Vol. 265 (24). – P. 3255–3264.
5. Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. – Washington, DC: National Academies Press, 2011. – <http://www.iom.edu/Reports/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust.aspx>. Accessed November 4, 2013.
6. Hsu C.C., Sandford B.A. The Delphi technique: making sense of consensus // *Pract. Assess. Res. Eval.* – 2007. – Vol. 12 (10). – <http://pareonline.net/pdf/v12n10.pdf>. Accessed October 28, 2013.
7. Institute of Medicine. Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews. – Washington, DC: National Academies Press; 2011. – <http://www.iom.edu/Reports/2011/Finding-What-Works-in-Health-Care-Standards-for-systematic-Reviews.aspx>. Accessed November 6, 2013.
8. Cushman W.C., Evans G.W., Byington R.P. et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362 (17). – P. 1575–1585.
9. Benavente O.R., Coffey C.S., Conwit R. et al.; SPS3 Study Group. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382 (9891). – P. 507–515.
10. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS) // *Hypertens. Res.* – 2008. – Vol. 31 (12). – P. 2115–2127.
11. Ogihara T., Saruta T., Rakugi H. et al. Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study Group. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 56 (2). – P. 196–202.
12. Verdecchia P., Staessen J.A., Angeli F. et al. Cardio-Sis investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374 (9689). – P. 525–533.
13. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood

Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289 (19). – P. 2560–2572.

14. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program, I: reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension // *JAMA*. – 1979. – Vol. 242 (23). – P. 2562–2571.

15. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program, III: reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure // *JAMA*. – 1982. – Vol. 247 (5). – P. 633–638.

16. Hypertension-Stroke Cooperative Study Group. Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence // *JAMA*. – 1974. – Vol. 229 (4). – P. 409–418.

17. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)*. – 1985. – Vol. 291 (6488). – P. 97–104.

18. Report by the Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension // *Lancet*. – 1980. – Vol. 1 (8181). – P. 1261–1267.

19. Effects of treatment on morbidity in hypertension, II: results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg // *JAMA*. – 1970. – Vol. 213 (7). – P. 1143–1152.

20. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al.; HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351 (9118). – P. 1755–1762.

21. Ruggenti P., Perna A., Loriga G. et al.; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365 (9463). – P. 939–946.

22. Wright J.T. Jr, Bakris G., Greene T. et al.; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288 (19). – P. 2421–2431.

23. Klahr S., Levey A.S., Beck G.J. et al.; Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330 (13). – P. 877–884.

24. Curb J.D., Pressel S.L., Cutler J.A. et al.; Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension // *JAMA*. – 1996. – Vol. 276 (23). – P. 1886–1892.

25. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W.H. et al.; Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 40 (9). – P. 677–684.

26. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // *BMJ*. – 1998. – Vol. 317 (7160). – P. 703–713.

27. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370 (9590). – P. 829–840.

28. The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH) // *J. Hypertens.* – 1985. – Vol. 3 (4). – P. 379–392.

29. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359 (9311). – P. 995–1003.

30. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Diuretic versus

alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 42 (3). – P. 239–246.

31. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358 (15). – P. 1547–1559.

32. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial: major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288 (23). – P. 2981–2997.

33. Leenen F.H., Nwachuku C.E., Black H.R. et al.; Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 48 (3). – P. 374–384.

34. Wright J.T. Jr, Harris-Haywood S., Pressel S. et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168 (2). – P. 207–217.

35. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al.; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345 (12). – P. 851–860.

36. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345 (12). – P. 861–869.

37. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D.; The Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329 (20). – P. 1456–1462.

38. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34 (28). – P. 2159–2219.

39. Hypertension without compelling indications: 2013 CHEP recommendations. Hypertension Canada website. – <http://www.hypertension.ca/hypertension-without-compelling-indications>. Accessed October 30, 2013.

40. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2013 // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36 (Suppl. 1). – S11–S66.

41. Kidney Disease; Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease // *Kidney Int. Suppl.* – 2012. – Vol. 2 (5). – P. 337–414.

42. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127). – <http://www.nice.org.uk/guidance/cg127>. Accessed October 30, 2013.

43. Flack J.M., Sica D.A., Bakris G. et al.; International Society on Hypertension in Blacks. Management of high blood pressure in Blacks: an update of the International Society on Hypertension in Blacks consensus statement // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 56 (5). – P. 780–800.

44. Gibbons G.H., Harold J.G., Jessup M. et al. The next steps in developing clinical practice guidelines for prevention // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62 (15). – P. 1399–1400.

45. Gibbons G.H., Shurin S.B., Mensah G.A., Lauer M.S. Refocusing the agenda on cardiovascular guidelines: an announcement from the National Heart, Lung, and Blood Institute // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128 (15). – P. 1713–1715.

46. Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D. et al. AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines // *Circulation*. – 2013. – doi:10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1.

О.Д. Остроумова, д. мед. н., профессор;
И.И. Копченков, к. мед. н.

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова,
кафедра факультетской терапии и профболезней

Выбор антигипертензивного препарата для лечения артериальной гипертензии

Основная цель лечения больных артериальной гипертензией (АГ) заключается в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них [1]. Для реализации этой задачи требуется не только снижение артериального давления (АД) до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение), профилактика, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней (ПОМ), а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца – ИБС, сахарный диабет и др.).

Целевым уровнем АД считается показатель, не превышающий 140/90 мм рт.ст. При хорошей переносимости назначенной терапии рекомендуется снижение АД до более низких значений. У пациентов с высоким и очень высоким риском ССО необходимо поддерживать АД на уровне 140/90 мм рт.ст. и ниже в течение 4 недель [1]. В дальнейшем при условии хорошей переносимости рекомендуется снижение АД до 130–139/80–89 мм рт.ст.

В настоящее время для лечения АГ используют 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы АТ1-рецепторов к ангиотензину II (БРА), антагонисты кальция (АК), блокаторы β-адренорецепторов (БАБ) и диуретики [1]. В качестве дополнительных препаратов в комбинированной терапии могут использоваться блокаторы α-адренорецепторов (ААБ), агонисты имидазолиновых рецепторов и прямые ингибиторы ренина [1].

На выбор препарата оказывает влияние целый ряд факторов, наиболее важными из которых являются [1]:

- наличие у больного других факторов риска;
- ПОМ;

- ассоциированные клинические состояния (АКС), поражения почек, метаболический синдром (МС), сахарный диабет (СД);
- сопутствующие заболевания, при которых необходимо назначение или ограничение применения АГП различных классов;
- индивидуальная непереносимость лекарственных средств (ЛС) в анамнезе;
- вероятность лекарственного взаимодействия с препаратами, назначенными пациенту по поводу других заболеваний;
- социально-экономические факторы, в том числе стоимость лечения.

При выборе АГП необходимо в первую очередь оценить его эффективность, вероятность развития побочных эффектов и преимущества лекарственного средства в определенной клинической ситуации (табл. 1, 2). Согласно результатам многоцентровых рандомизированных исследований ни один из основных классов АГП не имеет существенного преимущества как в снижении АД, так и в уменьшении риска ССО и смерти от них. Более значимым фактором снижения риска ССО на фоне антигипертензивной терапии является величина, на которую снижается АД, поэтому невозможно точно предсказать, какой из АГП окажется максимально эффективным у данного пациента. У любого из представителей основных классов АГП существуют свои плюсы и минусы (табл. 1, 2), поэтому универсальное ранжирование АГП не представляется необходимым. В каждой конкретной клинической ситуации необходимо учитывать особенности действия АГП различных классов, выявленные в ходе рандомизированных исследований [1]. Таким образом, выбор того или иного АГП, особенно на старте лечения, должен основываться на результатах крупных клинических исследо-

LISINOPRILUM

Лінотор®

Надійний кардіоорганайзер



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛІНОТОР.

Склад: діюча речовина: лізиноприл; 1 таблетка містить лізиноприлу дигідрат еквівалентно 5 мг, 10 мг, 20 мг лізиноприлу; допоміжні речовини: маніт (Е 421), кальцію гідрофосфат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, заліза оксид червоний (Е 172), магнію стеарат. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Інгібітори АПФ. Код АТС С09А А03. Показання. Артеріальна гіпертензія, гострий інфаркт міокарда в перші 24 години за умов стабільної гемодинаміки. Протипоказання. Підвищена чутливість до лізиноприлу, інших інгібіторів АПФ або інших компонентів препарату. Ангіоневротичний набряк в анамнезі, у тому числі після попередньої терапії інгібіторами АПФ. Ідіопатична або спадкова ангіоедема. Стеноз ниркової артерії, особливо білатеральний стеноз або стеноз артерії однієї нирки. Тяжка серцева недостатність, тяжка артеріальна або реноваскулярна гіпертензія, кардіоміопатія, аортальний стеноз. Період вагітності та годування груддю. Дитячий вік. Спосіб застосування та дози. Застосовують внутрішньо дорослим. Препарат Лінотор® рекомендовано приймати 1 раз на добу в один і той же час. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі, оскільки їжа не впливає на абсорбцію препарату, але обов'язково з достатньою кількістю рідини. Побічні реакції. Артеріальна гіпотензія (особливо після прийому першої дози препарату пацієнтами з дефіцитом натрію, дегідратацією, серцевою недостатністю); ортостатичні реакції, у тому числі гіпотонія. Інфаркт міокарда або інсульт, можливо, як вторинні явища до надлишкової гіпотонії у пацієнтів із великим ризиком, відчуття серцебиття, тахікардія, синдром Рейно. При застосуванні лізиноприлу у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда можливі, особливо в перші 24 години, атріовентрикулярна блокада II-III ст., тяжка гіпотензія та/або порушення функції нирок (0,1-1% випадків), у поодиноких випадках (0,01-0,1%) – кардіогенний шок. Ниркова дисфункція. Рідко – уремія, гостра ниркова недостатність, олігурія/анурія. У пацієнтів з ураженням ниркових артерій та хворих, які одночасно отримують діуретики, може спостерігатися підвищення рівня креатиніну та азоту сечовини в сироватці крові. Сухий кашель, бронхіт. Рідко – риніт, бронхоспазм, синусит, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія, глосит і сухість у роті. Діарея, блювання, нудота, біль в абдомінальній ділянці та порушення травлення. Рідко – сухість у роті, панкреатит, набряк слизової оболонки травного тракту, гепатоцелюлярний або холестатичний гепатит, жовтяниця. Висипання, свербіж. Рідко – надчутливість/ангіоневротичний набряк, кропив'янка, алопеція, псоріаз, лихоманка, васкуліт, міалгія, артралгія/артрит, позитивні антинуклеарні антитіла, підвищена реакція осідання еритроцитів, еозинофілія та лейкоцитоз, висипання, фоточутливість або інші дерматологічні прояви. Іноді виникає головний біль, втомлюваність, запаморочення, депресія, порушення сну, парестезія, порушення рівноваги, дезорієнтація, суб'єктивне відчуття шуму у вухах та зниження гостроти зору. Рідко – зниження рівня гемоглобіну, гематокриту, пригнічення діяльності кісткового мозку, анемія, тромбопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична пневмонія, лімфаденопатія, аутоімунна хвороба. Імпотенція, гінекомастія. Збільшення вмісту сечовини в крові, збільшення вмісту креатиніну в сироватці крові, збільшення рівня ферментів печінки, гіперкаліємія. Рідко – збільшення вмісту білірубіну в сироватці крові, гіпонатріємія.

Р.п.: № UA/10221/01/01, № UA/10221/01/02, № UA/10221/01/03

①



З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.



Yalta NeuroSummit

НЕВРОЛОГИЯ • БОЛЬ • ПСИХИАТРИЯ

УЖНУ

ОРГАНИЗАТОР
УКРАИНСКАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ

НМАПО
ИМ. П.Л. ШУПИКА

спонсорам: 0638372745

NeuroSummit.org.ua

участникам: 0674397258

11-14 СЕНТЯБРЯ 2014

VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ YALTA NEUROSUMMIT

ИСТОЧНИК ВАШИХ МИРОВЫХ ЗНАНИЙ

25

баллов
по программе
СМЕ-УА

1200

участников

5

Практических
Teaching-
курсов

4

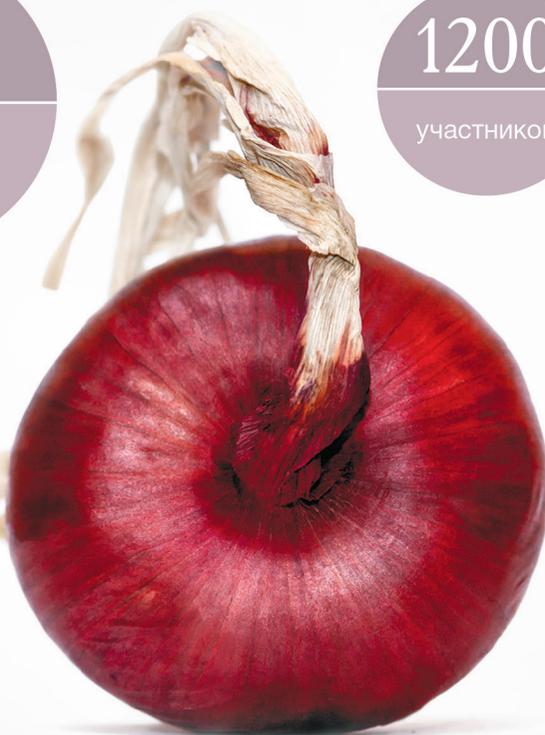
насыщенных
конференционных
дня

40

ключевых
спикеров

17

Остро-
тематических
научных
сессий



ВНИМАНИЕ!

В связи с напряженной ситуацией в Крыму, место проведения саммита может быть изменено. **Следите за обновлениями:** на нашем сайте, в средствах массовой информации и на странице УМА в фейсбуке fb.com/UkrainianMedicalAssociation



ПРОВЕРИТЬ
ИЗМЕНЕНИЯ

ваний, в которых доказана высокая эффективность и безопасность применения именно этого препарата у пациентов в подобной клинической ситуации [1].

Ингибиторы АПФ

Согласно данным российских фармакоэпидемиологических исследований ИАПФ являются самым назначаемым классом препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ, что обусловлено важной ролью активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе этих состояний [1].

В зависимости от химической структуры активной части молекулы, связывающейся с АПФ, препараты этого класса разделяют на 3 группы [2]:

- ингибиторы АПФ, содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл);
- ингибиторы АПФ, содержащие карбоксильную группу (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, цилазаприл, беназеприл, квинаприл, трандолаприл, спираприл);
- ингибиторы АПФ, содержащие фосфорильную группу (фозиноприл).

На эффективность терапии оказывают значительное влияние такие параметры фармакокинетики ИАПФ, как биодоступность, биотрансформация (является ли препарат активным веществом или пролекарством, которое превращается в организме в активные метаболиты), пути элиминации и продолжительность торможения активности АПФ. В соответствии с фармакокинетическими свойствами ИАПФ разделяют на 2 группы:

- активные вещества (каптоприл, лизиноприл);
- пролекарства: предшественники ИАПФ (фозиноприл, все карбоксилсодержащие препараты, за исключением лизиноприла).

Пролекарства превращаются в активную форму путем гидролиза эфирной связи при прохождении через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и в печени (например, эналаприл превращается в эналаприлат). Действие препаратов этой группы реализуется медленнее, а эффект длится дольше. При нарушении функции печени (циррозы печени, тяжелые гепатиты и т.п.) их эффективность снижается, что требует коррекции дозы [2].

Среди ЛС этой группы особое место занимает фозиноприл. Особенностью препарата является двойной

Таблица 1. Преимущественные показания к назначению различных групп АГП

ИАПФ	БРА	БАБ	АК дигидропиридиновые
ХСН Дисфункция левого желудочка Диабетическая нефропатия Недиабетическая нефропатия Атеросклероз сонных артерий Протеинурия/МАУ Мерцательная аритмия Сахарный диабет Метаболический синдром	ХСН Перенесенный инфаркт миокарда Диабетическая нефропатия Протеинурия/МАУ Гипертрофия левого желудочка Мерцательная аритмия Сахарный диабет Метаболический синдром Пожилые Кашель при приеме ИАПФ	ИБС Перенесенный инфаркт миокарда ХСН Тахикардии Глаукома Беременность	Пожилые ИСАГ ИБС Гипертрофия левого желудочка Атеросклероз сонных и коронарных артерий Беременность
АК верапамил/дилтиазем	Диуретики тиазидные	Диуретики (антагонисты альдостерона)	Диуретики петлевые
ИБС Атеросклероз сонных артерий Суправентрикулярные тахикардии	Пожилые ИСАГ ХСН	ХСН Перенесенный инфаркт миокарда	Конечная стадия ХПН ХСН

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, МАУ – микроальбуминурия, ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия, ХПН – хроническая почечная недостаточность.

Таблица 2. Абсолютные и относительные противопоказания к назначению АГП

Группа АГП	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Диуретики тиазидные	Подагра	Метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, беременность
БАБ	AV-блокада 2–3-й степени, бронхиальная астма	Заболевания периферических артерий, метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, спортсмены и физически активные пациенты, хроническая обструктивная болезнь легких
АК дигидропиридиновые		Тахикардии, хроническая сердечная недостаточность
АК недигидропиридиновые	AV-блокада 2–3-й степени, хроническая сердечная недостаточность	
ИАПФ	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз позвоночной артерии, ангионевротический отек	
БРА	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз позвоночной артерии	
Диуретики (антагонисты альдостерона)	Гиперкалиемия	

сбалансированный путь выведения – через печень и через почки (в соотношении примерно 50:50). Это означает, что у пациентов с нарушением функции печени данный фозиноприл будет выводиться через почки, а у больных с нарушением функции почек – через печень (ЖКТ) [2]. В клинической практике это обеспечивает преимущество препарата, которое выражается в отсутствии необходимости коррекции дозы у пациентов с сопутствующей почечной или печеночной недостаточностью [2].

Ингибиторы АПФ доказали свою эффективность в снижении скорости прогрессирования ПОМ и уменьшении степени патологических изменений. **Терапия ИАПФ приводит к уменьшению выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), в том числе фиброзного компонента, значимому снижению уровня микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии и предотвращает ухудшение функции почек [1].** Наиболее выраженное антигипертензивное действие ИАПФ отмечено у пациентов с повышенной активностью РААС [1, 2]. Помимо этого, ИАПФ замедляют деградацию брадикинина, что, с одной стороны, усиливает их антигипертензивную эффективность, а с другой – способствует развитию таких характерных побочных эффектов, как сухой кашель и ангионевротический отек.

Как известно, у пациентов с сахарным диабетом АГ многократно повышает риск развития как макрососудистых (инфаркт миокарда, инсульт), так и микрососудистых (ангиопатия, ретинопатия, нефропатия) осложнений. Было обнаружено, что ИАПФ обладают дополнительными преимуществами для этой группы больных по сравнению с другими классами АГП: они в большей степени снижают риск всех осложнений и тормозят развитие хронической почечной недостаточности (ХПН), то есть оказывают нефропротективное действие [1]. Применение ИАПФ достоверно замедляет наступление «почечной смерти» (диализ или трансплантация почек) как при диабетической нефропатии, так и при АГ с протеинурией без СД [3]. Именно поэтому они показаны всем больным с сочетанием СД и АГ, а также пациентам с АГ и МАУ без СД [1].

Надежным клиническим маркером повышенного риска осложнений – как сердечно-сосудистых, так и почечных – у больных АГ (особенно в сочетании с СД) является МАУ [1]. По степени уменьшения МАУ в процессе лечения можно судить о снижении риска развития осложнений. Эффективность ИАПФ у пациентов с МАУ обусловлена тем, что ангиотензин II играет ключевую роль в развитии органных поражений при АГ, особенно нефропатии и ХПН. Ангиотензин II стимулирует активность симпатической нервной системы, что влечет за собой увеличение продукции ангиотензина II почками, активацию РААС, запуск каскада нейрогуморальных и структурно-функциональных изменений, которые приводят к развитию протеинурии, клеточной пролиферации, аккумуляции матрикса и в конечном итоге – к формированию гломерулосклероза [3].

Установлено, что ИАПФ лизиноприл снижает уровень МАУ на 48% [4]. Кроме того, у больных с АГ и СД лизиноприл оказывает ряд дополнительных положительных

эффектов на углеводный обмен, в частности, снижает уровень гликозилированного гемоглобина, повышает чувствительность тканей к инсулину [5].

Интересны результаты исследования, изучавшего влияние другого ИАПФ – фозиноприла – на риск микро- и макрососудистых осложнений. В исследовании PREVENT-IT (n=864) было доказано, что терапия фозиноприлом предотвращает прогрессирование МАУ, а также развитие ССО у пациентов с АГ [6, 7]. На фоне терапии фозиноприлом в дозе 20 мг в сутки в течение 46 месяцев у больных с АГ и МАУ уровень экскреции альбумина с мочой снизился на 26% по сравнению с плацебо, а основной комбинированный показатель сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализации по поводу заболеваний сердца – на 40%. Применение правастатина у этой категории больных не влияло на уровень МАУ, а показатель сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализации уменьшился на 13% [6, 7].

Одной из актуальных проблем является лечение АГ у пациентов с МС. Как известно, абдоминальное ожирение – независимый фактор риска развития осложнений у пациентов с АГ [1, 8]. Установлено, что у пациентов среднего возраста с избыточной массой тела риск развития АГ увеличивается в 3 раза, а у молодых людей – в 6 раз. По данным Фремингемского исследования каждые 4,5 кг лишнего веса увеличивают систолическое АД у мужчин на 4,4 мм рт.ст., а у женщин – на 4,2 мм рт.ст. Лечение таких больных вызывает определенные сложности [8].

По данным исследования TROPHY количество пациентов, у которых удалось добиться нормализации АД, было достоверно больше в группе лизиноприла по сравнению с группой гидрохлоротиазида (при использовании препарата в дозах до 50 мг в сутки) [9]. При этом уровень глюкозы в сыворотке крови в группе лизиноприла снижались, а в группе гидрохлоротиазида – повышались. Уровень калия в группе лизиноприла практически не изменился, тогда как в группе гидрохлоротиазида – достоверно снизился. Указанные свойства убедительно демонстрируют целесообразность применения лизиноприла у тучных пациентов с АГ.

Еще одним важным свойством ИАПФ является антиатеросклеротический эффект. Так, результаты исследования RHYLLIS [10] показали замедление прогрессирования атеросклероза сонных артерий у больных с АГ на фоне терапии фозиноприлом. В исследовании участвовало 508 больных с АГ с бессимптомным атеросклеротическим поражением сонных артерий. Пациенты были разделены на группы в зависимости от проводимой терапии: 127 больных получали гидрохлоротиазид в дозе 25 мг в сутки, 127 – фозиноприл в дозе 20 мг в сутки, 126 – 25 мг гидрохлоротиазида и дополнительно 40 мг правастатина, 128 – 20 мг фозиноприла и 40 мг правастатина. Средний срок наблюдения составил 2,6 года [12, 13]. Достигнутый на фоне лечения уровень АД при измерении в клинике и амбулаторно у пациентов между группами не различался. Толщина комплекса интима–медиа (КИМ) достоверно увеличивалась в группе пациентов, получавших только гидрохлоротиазид. В группах больных, принимавших фозиноприл,

наблюдалось достоверное уменьшение толщины КИМ [10]. Таким образом, показано, что фозиноприл оказывает антиатерогенный эффект у больных с АГ.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

В действии ангиотензина II (АII) на сосуды различают два механизма – прессорный и депрессорный. Первый опосредуется влиянием АII на рецепторы 1-го типа и приводит к вазоконстрикции, задержке натрия и жидкости, увеличению симпатической активности, снижению тонуса блуждающего нерва, клеточной пролиферации и положительному инотропному эффекту. Депрессорное действие АII реализуется через стимуляцию рецепторов 2-го типа, что приводит к вазодилатации, особенно выраженной в сосудах головного мозга и почек, натрийуретическому действию, антипролиферативному эффекту, активации кининогена, высвобождению оксида азота и простагландина I₂ [1, 2]. В основе антигипертензивного действия и других фармакологических эффектов блокаторов рецепторов АТ₁ (БРА, сартаны) лежат два механизма – прямой и косвенный. Первый связан с ослаблением эффектов АII в условиях селективной блокады АТ₁-рецепторов. Второй обусловлен реактивной гиперактивацией РААС в условиях блокады АТ₁-рецепторов и дополнительной стимуляцией АТ₂-рецепторов [1, 2]. На антигипертензивную эффективность БРА не оказывают влияние активность РААС, пол и возраст пациента.

Для БРА доказано положительное влияние на состояние органов-мишеней и снижение риска развития всех ССО [1, 2]. Кроме того, для препаратов этой группы характерна наиболее высокая приверженность пациентов лечению за счет высокой эффективности и наилучшей среди всех классов АГП переносимости лечения [1, 2]. За последние годы область применения БРА существенно расширилась. К списку показаний (диабетическая нефропатия, протеинурия/МАУ, хроническая сердечная недостаточность, ГМЛЖ, мерцательная аритмия пароксизмальная, кашель при приеме ИАПФ и т.д.) были добавлены ИБС, недиабетическая нефропатия, дисфункция левого желудочка; помимо этого, БРА теперь могут назначаться пожилым пациентам [1].

Первым и исключительно важным исследованием, подтверждающим огромные возможности сартанов в лечении АГ, стало исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) [11]. В нем приняли участие более 9000 пациентов с АГ и ГМЛЖ. Больные получали либо лозартан 50 мг, либо атенолол 50 мг с возможностью добавления 12,5 мг гидрохлоротиазиды и последующим увеличением дозы препаратов до достижения целевого уровня АД. В течение последующего 5-летнего наблюдения у больных, получавших лозартан, по сравнению с группой атенолола, наблюдалось 13% снижение частоты основных сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка), в том числе с 25% различием в частоте инсультов. Безусловно, основным механизмом такой эффективности лозартана является его способность уменьшать выраженность ГМЛЖ (p<0,0001 для индекса Соколова–Лайона и для Корнельского произведения) [11]. Известно, что гипертрофия левого желудочка является

независимым серьезным фактором риска ССО [1]. В этом же исследовании было продемонстрировано уменьшение частоты возникновения новых случаев СД 2-го типа (на 25%) и снижение выраженности инсулинорезистентности при лечении лозартаном [11].

Стоит отметить, что среди всех БРА только лозартан с доказанной эффективностью значительно увеличивает экскрецию мочевой кислоты (до 300%), что делает привлекательным его применение у пациентов с подагрой [13]. Как известно, гиперурикемия является одним из компонентов МС и независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В эксперименте показано, что лозартан обладает способностью блокировать транспорт уратов через мембраны в проксимальном отделе почечных канальцев [2]. Таким образом, БРА уменьшают риск развития СД, благодаря чему их применение особенно актуально у пациентов с АГ и МС [1]. Для БРА характерен также выраженный нефропротективный эффект, что было доказано результатами крупного исследования RENAAL (n=1513), в котором оценивалась эффективность лозартана у пациентов с АГ, СД 2-го типа и диабетической нефропатией. В результате приема лозартана (50–100 мг в сутки) риск двойного увеличения плазменной концентрации креатинина снижался на 25%, а риск развития терминальной стадии ХПН – на 28%. Кроме того, по сравнению с группой плацебо у пациентов из группы лозартана статистически достоверно снижался уровень протеинурии и частота первичной госпитализации [12].

Таким образом, БРА зарекомендовали себя как незаменимые препараты при лечении такого социально значимого заболевания, как АГ. Действие их многогранно и определяется не только влиянием на АД, но и нормализацией функционирования РААС, органопротективным эффектом; препараты отличаются благоприятным метаболическим профилем и крайне низкой частотой побочных эффектов.

Антагонисты кальция

Эффективность АК в качестве антигипертензивных средств обусловлена замедлением тока кальция (Ca) через α_1 - и α_2 -адренергические пути и кальциевые каналы периферических сосудов, уменьшением чувствительности артериальных сосудов к эндогенным влияниям норадреналина, вазопрессина, гистамина, серотонина, ацетилхолина, что приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления и АД [1, 2, 14]. АК делят на 3 подгруппы в зависимости от химической структуры [1, 2, 14]:

- дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, фелодипин и др.);
- фенилалкиламины (верапамил);
- бензодипины (дилтиазем).

Существуют значительные различия в способности АК влиять на миокард, сосудистую стенку и проводящую систему сердца. Дигидропиридины оказывают выраженное селективное действие на мышцы сосудов, приводя к расширению периферических артерий, не влияют на проводящую систему сердца и практически не вызывают снижения сократительной функции миокарда [1, 2, 14]. Для недигидропиридиновых АК

(верапамил и дилтиазем) характерно отрицательное ино- и дромotropное действие. Все АК метаболически нейтральны и не оказывают отрицательного действия на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Помимо антигипертензивного эффекта, АК обладают органопротективными и антиангинальными свойствами, тормозят агрегацию тромбоцитов, достоверно уменьшают риск развития инсульта и являются препаратами первого выбора у пожилых пациентов и больных с изолированной систолической АГ [1, 2, 14].

Важнейшей характеристикой АК является их способность тормозить прогрессирование атеросклероза [14]. Механизмы антиатеросклеротического эффекта заключаются в замедлении пролиферации гладкомышечных клеток путем подавления высвобождения соответствующего фактора роста, ингибировании гиперплазии интимы сосудов, уменьшении адгезии моноцитов и захвата макрофагами эфиров холестерина, ингибировании экспрессии гена ГМГ-КоА-редуктазы, благоприятном влиянии на соотношение липопротеидов высокой плотности и липопротеидов низкой плотности (ЛПВП/ЛПНП), стабилизации плазматической мембраны, что препятствует проникновению свободного холестерина в стенку сосуда, и антиоксидантном действии АК [14]. В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании сосудистых эффектов амлодипина (PREVENT) оценивалось влияние препарата на прогрессирование начального атеросклероза [15]. Результаты терапии амлодипина бесиламом в дозе 10 мг один раз в сутки сравнивались с эффектом от обычной терапии (врачам разрешалось использовать любые препараты или вмешательства, которые они считали нужными). В исследовании участвовали 825 больных, длительность наблюдения составила 3 года. Первичной конечной точкой являлась динамика состояния коронарных артерий с начальными атеросклеротическими изменениями (исходный стеноз 30%), которую оценивали с помощью количественной коронарной ангиографии (ККА). В качестве других конечных точек были выбраны динамика изменения диаметра пораженных атеросклерозом сегментов коронарных артерий по данным ККА, частота прогрессирования каротидного атеросклероза, которую определяли с помощью двухмерной эхографии, и клинические исходы. Амлодипин назначали в дозе 5 мг в сутки, затем увеличивали ее до 10 мг в сутки в течение 4 недель. В исследование включали больных в возрасте 30–80 лет с фракцией выброса левого желудочка 40% и более.

При ультразвуковом исследовании сонных артерий было показано, что у больных коронарным атеросклерозом длительная терапия амлодипином достоверно замедляет прогрессирование каротидного атеросклероза [15]. Измерения в 12 сегментах сонных артерий проводили перед началом лечения, в конце 4-недельного периода титрования дозы и через 6, 12, 24, 30 и 36 месяцев (последний визит). У больных, получавших амлодипин, толщина КИМ в течение 3 лет уменьшилась на 0,013 мм, а в группе плацебо – увеличилась на 0,033 мм ($p=0,007$).

В исследовании PREVENT трехлетняя терапия амлодипином привела к значительному снижению частоты неблагоприятных клинических исходов у больных коронарным атеросклерозом. При длительном лечении

амлодипином частота госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и застойной сердечной недостаточности снизилась на 35% по сравнению с таковой в группе плацебо ($p=0,01$). Частота операций на коронарных артериях в группе амлодипина снизилась на 43% по сравнению с таковой в группе плацебо ($p=0,001$) [15]. Через 36 месяцев терапия амлодипином привела к снижению суммарной частоты любых ССО или вмешательств на коронарных артериях на 31% ($p=0,01$), в основном – за счет значительного снижения (на 33%) частоты госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и оперативных вмешательств на коронарных артериях (на 43%) [15].

АК показаны при сочетании АГ и ИБС [1]. У этих больных дигидропиридиновые АК III поколения (прежде всего амлодипин) показаны в следующих ситуациях [1, 14]:

- в качестве препаратов первой линии при вариантной стенокардии;
- у больных со стенокардией в случае сохраняющихся приступов стенокардии на фоне терапии БАБ показана их комбинация с пролонгированными дигидропиридинами.

Следует отметить, что ретроспективные исследования типа «случай–контроль» показали: относительный риск развития ССО или смерти у больных АГ при лечении нифедипином короткого действия значительно выше, чем при лечении диуретиками или БАБ [14]. В то же время, применение дигидропиридинов длительного действия не приводит к увеличению риска развития инфаркта миокарда по сравнению с таковым при использовании диуретиков, БАБ, ИАПФ и БРА [14]. Поэтому в клинической практике предпочтительным является использование пролонгированных дигидропиридиновых АК (IIb и особенно III поколения).

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики (ТД) оказывают выраженное антигипертензивное действие. Эффективность лечения ТД в снижении АД и уменьшении сердечно-сосудистой смертности доказана в многочисленных контролируемых сравнительных рандомизированных исследованиях, а также результатами метаанализов [1].

ТД действуют на кортикальный сегмент петли Генле и в начальной области дистальных канальцев, где у здоровых людей реабсорбируется до 5–8% отфильтрованного натрия, они угнетают активность специального натриево-хлорного транспортера и способствуют повышенному выведению ионов натрия, хлора, а также воды, ионов калия и магния [2]. За счет прямого и косвенного вазодилатирующего действия диуретиков отмечается снижение АД, уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления, венозного возврата к сердцу. Действие ТД начинается через 1–2 часа после приема внутрь и продолжается у большинства пациентов в течение 12–24 часов (24 часа – для тиазидоподобного диуретика индапамида).

Следует отметить, что большинство ТД характеризуются неблагоприятным метаболическим действием. Лечение высокими дозами ТД (гидрохлоротиазид 50–100 мг в сутки) способно ухудшать показатели

углеводного, липидного, пуринового обмена и снижать уровень калия в плазме крови [1]. Это обстоятельство ограничивает применение ЛС данной группы у пациентов с МС и высоким риском СД. Препаратом выбора в таких случаях становится тиазидоподобный диуретик индапамид: он метаболически нейтрален и не оказывает негативного влияния на углеводный и липидный обмен [2].

Индапамид занимает особое место в группе диуретиков. Терапевтическая эффективность препарата обусловлена двойным действием. Во-первых, он ингибирует реабсорбцию ионов натрия, хлора, в меньшей степени – калия и магния, в проксимальных и дистальных канальцах короткого сегмента нефрона; во-вторых, устраняет избыточное содержание ионов натрия в сосудистой стенке, повышает синтез простагландина E₂ и J₂, угнетает приток ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудистой стенки, в результате чего происходит расширение сосудов и снижается их чувствительность к вазопрессорным агентам (катехоламинам, тромбоксану) [2, 16, 17]. Индапамид оказывает диуретический эффект при применении в дозе 5 мг в сутки, суточный диурез увеличивается на 20%. В дозах 1,25–2,5 мг в сутки препарат действует, главным образом, как периферический артериальный вазодилататор. При этом антигипертензивная эффективность индапамида в дозе 2,5 мг в сутки сравнима с действием эналаприла в дозе 20 мг в сутки или амлодипина в дозе 5 мг в сутки [3, 9]. Общее периферическое сосудистое сопротивление при лечении индапамидом в дозе 2,5 мг в сутки снижается на 10–15%. По данным суточного холтеровского мониторирования АД на фоне лечения индапамидом отмечается равномерное снижение АД в течение суток без подъема в ранние утренние часы [1]. Препарат эффективен при нормальной и нарушенной функции почек. Антигипертензивное действие индапамида отмечается при нетяжелой АГ примерно у 70% больных. Эффект проявляется через несколько дней лечения и постепенно нарастает. При длительной терапии у 60% пациентов сохраняется антигипертензивное действие этого препарата [2, 16].

Уникальным свойством индапамида как диуретика является его положительное воздействие на липидный обмен. Так, отмечено, что на фоне лечения индапамидом снижается уровень холестерина ЛПНП и триглицеридов и увеличивается показатель холестерина ЛПВП [16]. Помимо антигипертензивного действия, индапамид способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка больных с АГ. Шестимесячная терапия индапамидом в дозе 2,5 мг в сутки приводила к уменьшению индекса массы левого желудочка на 13,3% [16]. В отличие от тиазидных диуретиков индапамид обладает нефропротективным действием. Длительное (в течение 2 лет) лечение этим препаратом у пациентов с АГ и функциональной недостаточностью почек сопровождалось увеличением скорости клубочковой фильтрации на 28% [16].

Таким образом, среди тиазидных диуретиков индапамид является средством выбора для лечения больных с АГ и дислипидемией, МС, СД и начальной почечной недостаточностью.

Блокаторы β-адренорецепторов

Для БАБ доказана высокая эффективность в снижении риска ССО при лечении больных АГ [1]. В настоящее время показаниями для назначения БАБ у больных АГ являются стабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, тахикардия, глаукома и беременность.

БАБ конкурируют с катехоламинами за связывание с β-адренорецепторами сердца. Основные эффекты БАБ – уменьшение частоты и силы сердечных сокращений, антиаритмическое и гипотензивное действие – обусловлены блокированием влияния медиаторов на β₁-адренорецепторы.

Проблема, возникающая при использовании БАБ, заключается в неблагоприятном метаболическом действии ряда представителей этого класса на углеводный и липидный обмен, что ограничивает их применение в качестве монотерапии у лиц с МС и высоким риском развития СД. Стоит подчеркнуть, что данные о негативных метаболических эффектах БАБ были получены при анализе исследований, в которых главным образом применялся атенолол. Указанные ограничения не распространяются на высокоселективные БАБ (биспролол, небиволол), а также на препарат III поколения карведилол, который помимо выраженного вазодилатирующего действия оказывает еще и кардиопротективный эффект, обусловленный его антиоксидантными свойствами [1].

Таким образом, дифференцированный подход к выбору класса АГП и препарата внутри класса позволит индивидуализировать лечение конкретного пациента и повысить его эффективность.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр) // Системные гипертензии. – 2010. – №3. – С. 5–26.
2. Клиническая фармакология / Под ред. В.Г. Кукуца. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2008. – С. 321–396, 458–479.
3. Rizzoni D., Muiesan M.L., Porteri E. Effects of long-term antihypertensive treatment with lisinopril on resistance arteries in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy // J. Hypertens. – 1997. – Vol. 15 (2). – P. 197–204.
4. Balazsi I., Takacs J. The effect of lisinopril on hypertensive patients suffering in diabetic nephropathy // Diabetologia Hungarica. – 1999. – Vol. 7 (№2). – P. 101–106.
5. Kawahara J., Hsieh S.T., Tanaka S. et al. Effects of lisinopril on lipid peroxidation, cell membrane fatty acids, and insulin sensitivity in essential hypertension with impaired glucose tolerance // Am. J. Hypertens. – 1994. – Vol. 7. – P. 23A.
6. Asselbergs F.W., Diercks G.F.H., Hillege H.L. et al. for the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Interventional Trial (PREVEND IT) Investigators. Effect of foscipril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 2809–2816.
7. Diercks G.F., Janssen W.M., van Boven A.J. et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial of prevention of cardiovascular and renal disease with foscipril and pravastatin in nonhypertensive, nonhypercholesterolemic subjects with microalbuminuria (the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial [PREVEND IT]) // Am. J. Cardiology. – 2000. – Vol. 86. – P. 635–638.
8. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. – М.: Media Medica, 2004. – 163 с.

*Полный список литературы находится в редакции
Статья впервые опубликована в журнале «Медицинский совет
в поликлинике», №1, 2013
Печатается в сокращении.*

①

Возможности препарата Фезам® в лечении цереброваскулярных заболеваний

Проблема цереброваскулярной патологии не теряет актуальности во всем мире уже в течение нескольких десятилетий. В большинстве стран острое нарушение мозгового кровообращения является главной причиной тяжелой инвалидности и смертности. По данным Министерства здравоохранения Украины различные формы цереброваскулярных заболеваний наблюдаются у более 3 млн жителей страны. В 2011 году этот показатель составил 8493 случая на 100 тысяч человек населения, в том числе 282 случая – мозгового инсульта [1].

Важность проблемы сосудистых заболеваний объясняется многопрофильным характером этих состояний, поскольку решение задач по диагностике и лечению нарушений кровообращения является сферой деятельности кардиологов, неврологов, нейрохирургов, реабилитологов и врачей общей практики. В 2006 году Всемирная организация здравоохранения провозгласила инсульт эпидемией, угрожающей здоровью и жизни населения планеты, выдвинув лозунг «Инсульт – заболевание, которое можно предупредить, если объединить все усилия» [1].

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о ежегодном росте частоты сосудистой патологии головного мозга, что выводит проблему за рамки исключительно медицинской тематики и делает ее социально значимой. Согласно статистическим данным только 10–20% пациентов, перенесших инсульт, остаются трудоспособными, а 43% – нуждаются в постоянном уходе. Вследствие различных неврологических нарушений, возникающих после острого нарушения мозгового кровообращения, резко снижается качество жизни больных: у 45% из них наблюдается гемипарез, у 30% – речевые нарушения, 30% – страдает депрессией, у 25% – к концу первого года после острого

периода развивается деменция, у 45% – наблюдаются умеренные когнитивные нарушения, у 20% – возникают эпилептические припадки [2].

Разработка тактики своевременного лечения сосудистых заболеваний приобретает особую остроту с учетом данных об «омоложении» патологии – в современных условиях жизни треть инсультов происходит у лиц трудоспособного возраста.

Однако следует отметить, что в структуре цереброваскулярной патологии мозговой инсульт составляет 3,3–4%, а доминирующее место занимают хронические нарушения мозгового кровообращения [3].

В Украине, как и в других странах СНГ, для обозначения хронической ишемии мозга по Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) укоренился термин «дисциркуляторная энцефалопатия», введенный в классификацию сосудистой патологии головного и спинного мозга еще в 1984 году и используемый до настоящего времени [3].

Согласно определению И.Н. Яхно и соавторов (2005), дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) представляет собой синдром хронического прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга различной этиологии. Он проявляется разнообразными неврологическими, нейропсихологическими и психическими нарушениями и развивается в результате повторных острых нарушений мозгового кровообращения и/или хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга [4].

В патогенезе ДЭ важную роль играет гипертоническая макро- и микроангиопатия, а также эндотелиальная дисфункция, обусловленная атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки. В некоторых случаях ДЭ развивается в результате нарушения липидного и углеводного обмена, полицитемии, повышенного

внутрисосудистого тромбообразования. Формирование клинических симптомов ДЭ обусловлено феноменом «разобщения», т.е. нарушением связей между корой и подкорковыми структурами. Причиной этого процесса являются диффузные изменения белого вещества головного мозга, коры, базальных ядер, которые происходят в результате хронической ишемии глубинных церебральных структур на фоне артериальной гипертензии и связанных с ней липогиалиноза и артериосклероза сосудов небольшого калибра [5, 12].

Перенесенная острая или хроническая ишемия может привести к острому ишемическому некрозу (инфаркту) и/или запускать процессы апоптоза нервных клеток. Степень и длительность снижения кровотока определяют выраженность неврологического дефицита и темпы его прогрессирования [7]. С помощью современных методов нейровизуализации, нейрофизиологии и нейроморфологии стало возможным понять, что диффузные изменения структур мозга возникают не только в результате острых нарушений мозгового кровообращения. В большинстве случаев хроническая ишемия играет ведущую роль в формировании синдрома диффузного многоочагового повреждения мозга (энцефалопатии) [5].

В последние десятилетия во многих странах проводятся исследования патофизиологических процессов в очагах ишемии и изучение механизмов нейропластичности, позволившие сформулировать положения о потенциальной обратимости церебральной ишемии и, следовательно, о необходимости проведения мероприятий по восстановлению мозгового кровотока и защите головного мозга от ишемического поражения [8].

Для клинической картины ДЭ характерны неврологические, эмоциональные, вегетативные и когнитивные симптомы. Выделяют следующие нозологические варианты:

- гипертоническую ДЭ;
- атеросклеротическую энцефалопатию;
- хроническую сосудистую вертебрально-базилярную недостаточность (ВБН);
- смешанные формы.

Клинические проявления ДЭ могут варьировать от легких астенических и неврозоподобных нарушений до выраженного неврологического дефекта или деменции, что зависит от степени и распространенности нарушенного кровообращения. Изменения когнитивных функций чаще проявляются в виде синдрома умеренных когнитивных расстройств, включающего снижение памяти, внимания и/или способности к обучению, а также субъективные жалобы на повышенную утомляемость при умственной работе.

Следует отметить, что из всех форм ДЭ чаще всего встречается хроническая сосудистая недостаточность в вертебрально-базилярной системе [9].

В настоящее время ВБН рассматривается как обратимое нарушение функций мозга, вызванное уменьшением кровоснабжения области, питаемой позвоночными и основной артериями. В МКБ-10 ВБН отнесена к классу V «Сосудистые заболевания нервной системы» как «Синдром вертебро-базилярной артериальной системы» (рубрика G45) [10].

Хотя у большинства пациентов симптомы ВБН имеют обратимый характер, в мозговом веществе происходят морфологические изменения. В результате ВБН поражаются ствол головного мозга, мост, мозжечок, затылочные доли больших полушарий. Результаты нейровизуализационных методов исследования, секционные данные позволяют выявить у больных с ВБН последствия перенесенных эпизодов острой церебральной ишемии (кисты, глиальные рубцы), расширение периваскулярных пространств [10].

Клиническая симптоматика, развивающаяся при ВБН, включает:

- частые приступы головокружений, сопровождающиеся тошнотой и рвотой;
- статическую и динамическую атаксию;
- диплопию;
- зрительные нарушения в виде затуманивания зрения, появления пятен и зигзагов перед глазами;
- снижение памяти на текущие события;
- постоянную или приступообразную затылочную головную боль, часто иррадиирующую в шейно-затылочную область и сопровождающуюся шумом в ушах;
- нарушение ритма сна и бодрствования;
- приступы внезапного падения без потери сознания («дроп-атаки»), возникающие при поворотах или запрокидывании головы;
- приступы дезориентации в окружающем пространстве [9].

Стойкий неврологический дефицит, возникающий после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, значительное снижение качества жизни пациентов с хронической ишемией мозга требуют разработки эффективного лечения, воздействующего на разные звенья патогенеза.

С целью восстановления мозгового кровотока и защиты мозга от ишемии оправданным является применение вазоактивных препаратов и средств, регулирующих систему гемостаза в сочетании с нейропротекцией и влиянием на метаболизм головного мозга.

Вазоактивным препаратом, который оказывает положительное воздействие и на состояние артериального кровообращения, и на микроциркуляцию, является циннаризин. Как селективный блокатор кальциевых каналов циннаризин ингибирует поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов, в результате чего снижается тонус артериол. При этом интересно отметить, что данный препарат характеризуется высокой тропностью к сосудам головного мозга. Кроме того, циннаризин обладает способностью уменьшать возбудимость вестибулярного аппарата, и, следовательно, может быть применен при вестибулярных дисфункциях. Важной особенностью препарата является существенное его влияние на реологические свойства крови: повышая деформируемость эритроцитов и снижая повышенную вязкость крови, он улучшает микроциркуляцию в тканях. В клинической практике существенным является легкий седативный эффект циннаризина, благодаря которому он может применяться для купирования астено-невротического синдрома и нарушений сна [5].

Развитие глубоких дегенеративных изменений вещества головного мозга вследствие недостаточного кровообращения обуславливает необходимость применения в терапии ишемических нарушений препаратов нейрометаболического действия. В течение многих лет в практической неврологии с целью нейропротекции используются препараты ноотропного ряда, в частности пирацетам – первый и основной препарат этой группы.

Экспериментальными работами доказано, что под действием пирацетама происходит повышение внутриклеточного синтеза белка, утилизации глюкозы и кислорода. Вследствие усиления метаболических процессов на фоне применения пирацетама отмечается также увеличение кровоснабжения головного мозга. В клинической практике этот препарат зарекомендовал себя как эффективное средство при легких и умеренных когнитивных нарушениях возрастного характера, в восстановительный период ишемического инсульта, особенно при речевых нарушениях [11]. Кроме того, важнейшим свойством пирацетама является способность стимулировать процессы нейропластичности, в результате чего восстанавливаются нарушенные функции центральной нервной системы [7]. Исследование Piracetam in Acute Stroke Study (PASS) с участием большого количества пациентов (927 человек), перенесших ишемический инсульт, подтверждена возможность формирования в головном мозге новых функциональных структур, что клинически проявляется быстрым восстановлением двигательных и речевых расстройств [12].

Для успешного лечения цереброваскулярных заболеваний и их последствий необходимо воздействие на разные звенья патогенеза. С этой точки зрения интерес представляет использование комбинации пирацетама и циннаризина, поскольку они обладают разнообразными положительными эффектами. Примером такой комбинации является препарат Фезам[®], содержащий 25 мг циннаризина и 400 мг пирацетама. В этих дозировках препараты оказывают положительный эффект при минимальном риске развития нежелательных побочных эффектов; в комбинации они обладают более выраженным антигипоксическим действием, чем при применении компонентов по отдельности. В отечественных и зарубежных научных изданиях опубликованы результаты многих клинических исследований, посвященных изучению применения препарата Фезам[®] у пациентов с различными формами цереброваскулярной патологии.

Так, М.А. Арабханова и соавторы представили результаты исследования эффективности препарата Фезам[®] при остром нарушении мозгового кровообращения по ишемическому типу. На фоне применения в комплексной терапии препарата Фезам[®] наблюдалась быстрая динамика восстановления когнитивных функций, а также отдельных показателей церебральной гемодинамики, спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов. Этим исследованием подтверждены данные литературы о том, что наиболее высокий клинический эффект препарата Фезам[®] отмечается при наличии речевых нарушений: улучшается спонтанная

речь, активность включения в речевой процесс, восстанавливается семантическая структура речи. Учитывая полученные результаты, авторы рекомендуют Фезам[®] для курсового применения в острый и ранний восстановительный периоды малого и неинвалидизирующего ишемического инсульта, протекающего с речевыми и умеренными когнитивными расстройствами [8].

Изучение эффективности препарата Фезам[®] в резидуальный период ишемического инсульта проводилось в отделении реабилитации больных с нарушением мозгового кровообращения на базе Института геронтологии НАМН Украины. Больным с остаточными явлениями ишемического инсульта после комплексного клинико-инструментального обследования назначали Фезам[®] по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 2 месяцев. В этот период других препаратов больные не получали. В ходе исследования установлено, что Фезам[®] улучшает нейropsychологические процессы, способствует активации двигательных функций, положительно влияет на церебральную гемодинамику и биоэлектрическую активность головного мозга. На основании полученных данных разработаны рекомендации по применению препарата Фезам[®] для реабилитации больных, перенесших ишемический инсульт [13].

Многие работы посвящены изучению терапевтического действия препарата Фезам[®] по сравнению с плацебо у больных с клиническими проявлениями церебрального атеросклероза, преходящими нарушениями мозгового кровообращения и с нетяжелым инсультом в анамнезе, не имеющих грубого когнитивного или очагового неврологического дефицита и сохраняющих трудовую деятельность. В начальных стадиях ДЭ доминируют субъективные ощущения астенического характера, пациенты нередко беспокоят головная боль, общая слабость, повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, несистемное головокружение, нарушения сна. При нейropsychологическом обследовании выявляют легкое и умеренное снижение памяти, концентрации внимания и нарушение других когнитивных функций. Прием препарата Фезам[®] наиболее эффективно влиял на расстройства ориентации, эмоциональные нарушения (беспокойство, тревогу, страх, депрессию, раздражительность), различные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (головное головокружение, шум в ушах, головную боль, нарушение сна). Примечательно, что на 23,1% улучшился процесс запоминания, на 63,6% возрос объем механической памяти, увеличилась способность воспроизведения информации. У значительной части пациентов значительно улучшились показатели концентрации внимания, повысилась умственная работоспособность. Отмечались изменения объективных симптомов при исследовании неврологического статуса: уменьшение анизорефлексии, тремора при нагрузках, нормализация статики и координации [9, 14, 15].

А.Н. Бойко, Т.Т. Батышева и соавторы применяли Фезам[®] для лечения синдрома хронической усталости у 50 больных, 29 из которых страдали рассеянным склерозом, остальные – энцефалопатиями различного генеза (травматического, воспалительного, сосудистого). Синдром хронической (постоянной) утомляемости

Фезам®

Капсули №60.
В 1 капсулі:
пірацетаму 400 мг,
цинаризину 25 мг

Ноотропний засіб

Покращує мозковий кровообіг,
пам'ять та увагу

Ваш мозок служить Вам!



Склад лікарського засобу та форма випуску: 1 капсула містить пірацетаму 400 мг та цинаризину 25 мг. Упаковка №60. Без рецепта.

Виробник: Балканфарма-Дупниця АТ.

Фармакотерапевтична група. Психостимулюючі та ноотропні засоби.

Код АТС N06B X.

Показання для застосування. Дорослим: підтримує лікування при симптомах цереброваскулярного походження, які включають порушення пам'яті і функції мислення, зниження концентрації уваги, порушення настрою (дратівливості). Підтримує лікування при симптомах лабіринтних розладів, які включають запаморочення, шум у вухах, ністагм, нудоту, блювання; при синдромі Меньєра. Профілактика хвороби руху. Профілактика мігрені. **Дітям:** лікування дизлексії у дітей віком від 8 років у поєднанні з іншими належними методами, включаючи логопедію.

Протипоказання. Підвищена чутливість до пірацетаму, цинаризину або до будь-якого допоміжного компонента препарату; індивідуальна чутливість до похідних піролідону. Тяжка ниркова недостатність, гостре порушення мозкового кровообігу (геморагічний інсульт), хорея Хантінгтона, паркінсонізм, підвищення внутрішньочного тиску; психомоторне збудження. Вагітність або період годування груддю. Дитячий вік до 8 років.

Спосіб застосування та дози. Капсули Фезам® застосовують перорально після їди, не розжовуючи, запиваючи водою. **Дорослим:** розлади мозкового крово-

обігу, порушення рівноваги: по 1 капсулі 3 рази на добу. Хвороби руху: дорослим – по 1 капсулі за півгодини до прогулянки з повторенням кожні 6 годин. **Дітям:** у складі комплексної терапії дизлексії Фезам® застосовують дітям віком старше 8 років: по 1-2 капсули 1-2 рази на добу залежно від тяжкості захворювання. Курс лікування – 1 - 3 місяці. Не застосовують довше 3 місяців. Можливе проведення 2 - 3 курсів на рік.

Фезам® – комбінований препарат. Активними компонентами препарату є пірацетам, і цинаризин Пірацетам є ноотропним засобом, що діє на мозок, покращуючи когнітивні (пізнавальні) функції, такі як здатність до навчання, пам'ять, увага, а також розумову працездатність. Цинаризин покращує мозковий кровообіг, пригнічуючи скорочення клітин гладких васкулярних м'язів церебральних судин шляхом блокування кальцієвих каналів.

Гіперкінезія, атаксія, головний біль, безсоння, підвищена збудливість, сонливість, депресія, тривожність, відчуття сухості у роті, диспепсія, абдомінальний біль, гіперчутливість, астенія, артеріальна гіпертензія. Тривале застосування хворими літнього віку може призвести до розвитку екстрапірамідних явищ. З повним переліком побічних ефектів можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату Фезам®.

Інформація тільки для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату Фезам® або на сайті

www.actavis.com.ua

Р.П. №UA/3371/01/01 від 23.06.10 р.

Actavis

®

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

1-3 квітня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

20

ЮВІЛЕЙНА МЕДИЧНА ВИСТАВКА



«ТанMED»

ЗДОРОВ'Я ТА ДОВГОЛІТТЯ

ЗА ПІДТРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:

Генеральний інформаційний партнер:

Головний інформаційний спонсор:

Генеральний телепартнер:

Інформаційні партнери:



ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

Гал-ЕКСПО®
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

тел.: (032) 2971369, 2970628
www.galexpo.com.ua

В РАМКАХ ФОРУМУ:

науково-практичні конференції:

- 1.04 «Досвід та перспективи реформування первинної медичної допомоги»
- 2.04 «Стандарти діагностики та лікування невідкладних станів в практиці сімейного лікаря»
- 3.04 «Нові підходи до профілактики, діагностики та лікування легеневих захворювань»

ОРГАНІЗАТОРИ НАУКОВИХ ЗАХОДІВ:

- Українська Асоціація сімейної медицини
- Всеукраїнська асоціація клінічної та лабораторної медицини
- Асоціації сімейних лікарів Львівщини
- ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
- КЗ ЛОР Львівський регіональний фтизіопульмонологічний лікувально-діагностичний центр
- Львівський Національний медичний університет імені Данила Галицького
- Українське лікарське товариство у Львові
- Львівський обласний центр здоров'я

при очаговом поражении головного мозга определяется как субъективное уменьшение физической и/или умственной активности длительностью более 6 недель, снижающее работоспособность и ухудшающее качество жизни больных. У больных с энцефалопатией наблюдалась прямая корреляция этого синдрома с высоким уровнем балльной оценки по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS, что подтверждалось также высоким уровнем ситуационной и личностной тревожности по шкале Спилбергера. Согласно данным нейропсихологического тестирования в генезе хронической усталости при энцефалопатиях психологический и личностный компоненты имеют большую значимость, нежели при рассеянном склерозе. На фоне приема препарата Фезам® выраженность хронической усталости достоверно снижалась, более заметно – в группе больных рассеянным склерозом. При этом у пациентов с энцефалопатиями это сопровождалось уменьшением выраженности депрессии. После окончания курса лечения (по 2 капсулы 3 раза в сутки на протяжении 1 месяца) отмечено достоверное улучшение в виде уменьшения симптомов астении, увеличения физической активности, улучшения настроения, сна и аппетита [16].

Работы А.С. Кадыкова и Н.В. Шапароновой посвящены применению препарата Фезам® у больных с ВБН. Основной жалобой пациентов было системное головокружение различной степени выраженности, неустойчивость при ходьбе, шум в ушах, зрительные нарушения в виде затуманивания зрения, двоения; у одной больной наблюдались дроп-атаки. Практически все жаловались на слабость, сонливость днем, повышенную утомляемость, раздражительность, снижение настроения. Лечение препаратом Фезам® проводилось в дозе по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 3 месяцев. Помимо этого больные получали стандартную патогенетическую терапию (гипотензивные средства, дезагреганты). На фоне проведенной терапии у большинства (68,3%) из них отмечено значительное уменьшение или исчезновение головокружения, у части – уменьшение шума в ушах. Практически все пациенты ощутили улучшение самочувствия и настроения, углубление сна, стали менее раздражительными. Лишь небольшая часть (8,3%) обследованных не отметила изменений своего состояния [9].

В ряде двойных слепых плацебо-контролируемых исследований была показана высокая эффективность препарата Фезам® при системном головокружении, обусловленном как центральными, так и периферическими вестибулярными расстройствами. Также наблюдалось уменьшение выраженности головокружения в рамках предобморочного состояния на фоне приема препарата [17].

Интересным представляется исследование А.А. Скоромца, А.В. Амелина и соавторов по изучению сравнительной эффективности применения циннаризина и препарата Фезам® для профилактики приступов мигрени. Согласно МКБ-Х мигрень относится к классу «Пароксизмальные состояния» (рубрика G43). В развитии приступа головной боли ведущая роль принадлежит изменениям сосудистого тонуса и последующей

ишемии мозга. Эффективное действие препарата Фезам® в предупреждении мигренозных пароксизмов, по-видимому, обусловлено метаболическим эффектом пирацетама и свойством циннаризина вызывать вазодилатацию преимущественно мозговых сосудов, что способствует улучшению мозгового кровообращения. Авторами установлено, что через 3 месяца лечения снижение частоты приступов было получено у 50% больных, принимавших Фезам®, и у 48% – получавших только циннаризин. Число случаев рецидивов головной боли к концу курса лечения в группе принимавших Фезам® стало меньше, чем в группе циннаризина. Кроме того, в этой же группе пациентов выявлено достоверное улучшение внимания и памяти, повышение устойчивости к стрессам [18].

Таким образом, не вызывает сомнений высокая эффективность применения препарата Фезам® для лечения цереброваскулярных заболеваний (как последствий острых нарушений, так и хронических расстройств с астеническими, когнитивными и вестибулярными проявлениями). Практически во всех исследованиях отмечается, что применение препарата Фезам® характеризовалось хорошей переносимостью и практически полным отсутствием побочных эффектов. Рекомендуемые дозы для взрослых – 1-2 капсулы 3 раза в сутки, длительность применения определяется индивидуально и составляет 1,5–3 месяца. Противопоказанием к применению препарата Фезам® являются тяжелые нарушения функции печени, почек, паркинсонизм, беременность и лактация, детский возраст [19].

На фармакологическом рынке Украины препарат появился в 1995–1996 гг. и в течение десяти лет стал одним из самых популярных средств, купирующих проявления сосудистой недостаточности мозгового кровообращения. В 2006 году на ежегодном Национальном конкурсе профессионалов фармацевтической отрасли Украины «Панацея-2006» препарат Фезам® получил почетное звание «Препарат года», что говорит о высоком доверии фармацевтов.

Успех препарата во многом обусловлен его преимуществами как в воздействии на организм, так и в удобном режиме приема.

Сочетанием в одном препарате веществ, действующих на разные патобиохимические этапы, достигается возможность сокращения количества лекарств, использование более низких дозировок и уменьшение побочных эффектов. В препарате Фезам® подобрана оптимальная по взаимодействию комбинация: активизирующий эффект пирацетама уменьшает седативное действие циннаризина и позволяет оказывать нормотимическое действие. В то же время, нарушения сна и повышенная напряженность, возникающие у некоторых пациентов в ответ на прием пирацетама, нивелируются при его сочетании с циннаризином. Особенно важным является факт, что Фезам® хорошо переносится всеми категориями больных. Установлено, что за счет вазоактивных свойств препарата улучшается мозговое, коронарное, периферическое кровообращение. При этом отсутствует существенное влияние на показатели центральной гемодинамики, что позволяет использовать его у пациентов и с гипертензией, и с гипотонией. Нормализующее

действие при вестибулопатиях любого генеза (ВБН, лабиринтиты и др.) обеспечивает возможность назначать препарат лицам как молодого, так и пожилого возраста. Благодаря разноплановым свойствам и многим преимуществам Фезам® может применяться в практике терапевтов, семейных врачей, кардиологов, неврологов.

На сегодняшний день Фезам® остается закономерно признанным врачами и пациентами препаратом, высокая эффективность которого проверена временем.

Литература

1. Материалы Всеукраинского научно-образовательного форума «Академия инсульта», 1-3 ноября 2012 г., г. Киев.
2. Сучасна діагностика і лікування у неврології та психіатрії / за ред. Т.С. Міщенко, В.С. Підкоритова. – К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2008. – 624 с.
3. Міщенко Т.С., Шестопалова Л.Ф. Дисциркуляторна енцефалопатія: сучасні погляди на патогенез і діагностику // Медичинський портал «Здоров'я України» – <http://www.health-ua.org/archives/health/1365.html>.
4. Захаров В.В., Савушкіна І.Ю. Діагностика і лікування когнітивних порушень при дисциркуляторній енцефалопатії // Російський медичинський журнал. – 2011. – № 2.
5. Широков Е.А. Застосування комбінованих препаратів в терапії хронічної цереброваскулярної недостаточності // Російський медичинський журнал. – 2007. – № 10.
6. Яхно Н.Н., Захарова В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренних когнітивних порушень при дисциркуляторній енцефалопатії // Журнал неврології і психіатрії ім. С.С. Корсакова. – 2005. – Т. 105. – № 2. – С. 13-17.
7. Камчатнов П.Р., Сальнікова Г.С., Михай Н.А. Хронічні розлади мозкового кровообігу і можливості їх фармакологічної корекції // Журнал неврології і психіатрії ім. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 6. – С. 72-75.
8. Арабханова М.А., Пышкина Л.И., Кабанов А.А. и др. Фезам® в комплексном лечении нарушений мозгового кровообращения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 2. – С. 24-26.
9. Кадыков А.С., Шапаронова Н.В. Применение Фезама® в лечении хронической сосудистой вертебрально-базилярной недостаточности // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 23.
10. Камчатнов П.Р. Вертебрально-базилярная недостаточность // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 10.
11. Захаров В.В. Хроническая сосудистая мозговая недостаточность // Трудный пациент. – 2005. – № 12.
12. Кадыков А.С., Бушенева С.Н. Место Фезама® в лечении и реабилитации больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 22.
13. Кузнецова С. М. Влияние Фезама® на функциональное состояние центральной нервной системы у больных с остаточными явлениями ишемического инсульта // Медицинский портал «Здоровье Украины» – <http://www.health-ua.org/archives/health/158.html>.
14. Батышева Т.Т., Матвиевская О.В., Маневич Т.М., Бойко А.Н. Фармакоэкономические аспекты лечения больных с хроническими формами нарушений мозгового кровообращения Фезамом®, пирасетамом, циннаризином // Трудный пациент. – 2004. – № 4. – С. 12-17.
15. Пасиешвили Л.М., Малик Н.В. Использование Фезама® в лечении больных с хроническими расстройствами мозгового кровообращения // Международный медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 42-45.
16. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Матвиевская О.В. и др. Особенности формирования и подхода к лечению синдрома хронической усталости у больных молодого возраста с очаговым поражением головного мозга // Журнал невропатологии и психиатрии. – Рассеянный склероз. – 2006 – № 3 – С. 122-129.
17. Лавров А.Ю., Яхно Н.Н. Головокружение // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 13 (Избранные лекции).
18. Скоромец А.А., Амелин А.В., Тарасова С.В. и др. Сравнительная эффективность Фезама® и циннаризина у пациентов с мигренью // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 23.
19. Преображенская И.С. Ноотропные препараты в гериатрической парктике // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 5 (Человек и лекарство).

®

Ю.І. Кузик¹, к. мед. н.; Т.М. Гудима², лікар-патологоанатом вищої категорії
¹Інститут клінічної патології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
²КЗ ЛОР «Львівське обласне патологоанатомічне бюро»

Фібро-м'язова дисплазія селезінкової артерії (аналіз випадку)

Фібро-м'язова дисплазія (ФМД) – це неатеросклеротичне та незапальне захворювання судин із переважним ураженням ниркових та внутрішніх сонних артерій. Вперше це захворювання описали Leadbetter та Burkland в 1938 році, які спостерігали 5-річного хлопчика з артеріальною гіпертензією та атрофією правої нирки. Термін «фібро-м'язова гіперплазія» було введено в 1958 році McCormack та співавторами, які зібрали за 20 років чотири випадки цього захворювання та вперше описали його патоморфологічну картину [2, 6].

Етіологія та патогенез ФМД залишаються до кінця не з'ясованими. На сьогодні існує кілька гіпотез – гормональна, ішемічна, механічна, генетична та гуморальна [15].

В усіх описаних дослідженнях ФМД автори підкреслюють переважання жінок над чоловіками. Твердження про антипроліферативний ефект естрогенів на гладеньком'язові клітини судинної стінки є суперечливими. Найважливішими факторами ризику вважають пероральні контрацептиви і вагітність [15, 17].

Ішемія є найважливішим фактором розвитку ФМД [2, 12]. Це підтверджується патологічними змінами артеріальної стінки при ФМД, а саме – пошкодженням *vasa vasorum*. Відомо, що такі пошкодження ініціюють розвиток диспластичних процесів. Оскільки трофіка медії та адвентиції здійснюється *vasa vasorum*, а основні диспластичні зміни при ФМД спостерігаються перимедіально та в медії, можна вважати ішемію провідною причиною ФМД.

В основі механічної гіпотези лежить твердження про те, що внутрішні сонні та ниркові артерії піддаються постійним розтягненням під час дихання та рухів, що може призводити до пошкодження. Це підтверджується тим, що частіше при ФМД уражається права ниркова артерія, вона є довшою, також частіше спостерігається опущення правої нирки [12].

Описані випадки ФМД у близнюків та родинні ураження підтверджують генетичну гіпотезу [13]. A.R. Rusthon (1980) [14], дослідивши 20 сімей з ФМД, визначив успадкування за аутосомно-домінантним типом у 60% сімей.

Відомі інші етіологічні стимули. В окремих дослідженнях виявлено, що куріння сигарет є високим фактором ризику ФМД [15]. Описані випадки поєднання ФМД і феохромоцитомою [11], ерготизму, дефіциту α_1 -антитрипсину, синдрому Елерса–Данлоса IV типу, синдрому Альпорта [10], кістозного медіанекрозу, синдрому Марфана, коарктації аорти [16].

За даними літератури у 70–80% випадків ФМД уражає сонні та ниркові артерії [8, 12, 17]. Наступними за частотою ураження (від 2 до 10%) є клубові та вісцеральні артерії. Серед вісцеральних артерій описують ураження верхньої та нижньої мезентеріальної артерії, печінкової та рідше – селезінкової артерії [1–3, 19, 21]. Інтенстиальна ангіна спостерігається при ураженні великих мезентеріальних артерій з обструкцією. В окремих випадках прогресуючий стеноз судин призводить до тотальної оклюзії з розвитком гострої ішемії кишківника та кишкової непрохідності [7, 9].

Наводимо спостереження.

Жінка, 29 років, друга вагітність (35 тижнів), поступила в пологове відділення зі скаргами на різко виражений біль у поперековій ділянці з обох сторін, здуття живота, легку нудоту, загальну слабкість. Анамнез хвороби: за день до поступлення раптово з'явився інтенсивний біль у поперековій ділянці, наростаюча нудота, жінку госпіталізовано. Анамнез життя: чотири роки тому – апендиктомія. Об'єктивно при поступленні: загальний стан задовільний. Серцеві тони – ритмічні, чисті, артеріальний тиск (АТ) – 120/65 мм рт.ст., пульс – 89 уд./хв. Дихання – везикулярне. Симптом Пастернацького (+) справа. Консультація хірурга: пальпаторно помірна

болючість під обома реберними дугами та у мезогастральній ділянці, перистальтика ослаблена, гази не відходять, перкуторно дилатована попереково-ободова кишка. Діагноз: часткова кишкова непрохідність. При ультразвуковому дослідженні (УЗД) органів черевної порожнини за ходом лівих та правих латеральних каналів та у дугласовому просторі візуалізується рідина у збільшеній кількості; перистальтика кишківника знижена, у верхніх відділах – практично відсутня. В динаміці на наступний день при УЗД утримується вільна рідина за ходом правого і лівого латеральних каналів практично на тому самому рівні; перистальтика кишківника у верхніх відділах відсутня. Враховуючи стан пацієнтки та негативну динаміку УЗД, вирішено перевести її до хірургічного відділення. При поступленні – стан пацієнтки середньої тяжкості. Серцеві тони – ритмічні, пульс – 90 уд./хв, АТ – 100/70 мм рт.ст. В легенях – везикулярне дихання. Живіт збільшений за рахунок вагітної матки. При пальпації – болючий у правому підребер'ї, здутий у верхніх відділах. Перистальтичні шуми хвилюподібні, гази не відходять. Перитонеальні симптоми відсутні. Симптом Пастернацького (+). Попередній діагноз: часткова кишкова непрохідність. Огляд гінеколога: друга вагітність (35 тижнів). Гострий пієлонефрит. При УЗД органів черевної порожнини спостерігається наявність вільної рідини під печінкою справа, зліва у мезогастральній ділянці у достатній кількості. Петлі кишківника подразнені, перистальтика сповільнена. Після проведеного лікування стан пацієнтки дещо покращився – біль у животі відсутній, лише спостерігається біль ниючого характеру в поперековій ділянці. Живіт бере участь в акті дихання обмежено через біль у попереку. При глибокій пальпації – незначна болючість за ходом правого підребер'я, перистальтичні шуми приглушені, періодично дзвінкі, гази не відходять. Жінка гемодинамічно стабільна, діурез двічі, самостійний. В той самий день ввечері – терміновий виклик чергового лікаря: під час проведення очисної клізми у хворої раптово виник колапс. Запідозрено внутрішньочеревну кровотечу. Стан пацієнтки вкрай тяжкий, шкіра та слизові оболонки – бліді, пульс – 60 уд./хв, АТ – 50/20 мм рт.ст. Проведено ургентну операцію: нижньосерединна лапаротомія. Кесарський розтин. Спленектомія. Резекція пасма сальника. Надпівхова ампутація матки без придатків. Після успішно проведеного кесарського розтину операцію продовжено хірургами. В черевній порожнині спостерігається рідка кров і згустки, евакуйовано близько 1,5 літри рідкої крові та близько 2,0 літрів згустків крові. У воротах селезінки визначається гематома 15×10 см, з якої виділяється свіжа кров, проведено спленектомію. Селезінкові судини витончені, звивисті, легко ранимі. Розкрито заочеревинний простір, в якому простежується геморагічне просякання із переходом на великий сальник. При огляді останнього виявлено гематому 10×4 см, яку резековано. Кровотечу зупинено. У зв'язку з атонією матки проведено надпівхову ампутацію матки без придатків. При подальшій ревізії виявлено підвищену кровоточивість тканин, зокрема в місцях контакту з органами черевної порожнини. Загальна кровотрата становила 4,0 літри. Після завершення

операції настала зупинка серця, реанімаційні заходи – без ефекту, жінка померла. Час перебування жінки в лікарні – 1 ліжкодень.

Заключний клінічний діагноз: Аневризматична мальформація судин селезінки з розривом. Профузна внутрішньочеревна кровотеча. Геморагічний шок.

Дані патологоанатомічного розтину: в черевній порожнині виявлено поодинокі тонкі сполучнотканинні спайки, листки очеревини та діафрагми – зі зливними петехіальними крововиливами. Аорта у всіх відділах – блискуча, жовта, гладенька. Пирла основних гілок та ниркових артерій – прохідні. Слизова оболонка шлунка та тонкої кишки – складчаста, буро-червоного кольору за рахунок зливних ерозивних дефектів. У ділянці великої кривизни шлунка визначаються перев'язані судини – ліва шлунково-сальникова гілка селезінкової артерії (*a. gastroepiploica sinistra*). У брижі селезінкового кута ободової кишки та низхідної кишки, парапанкреатичній та паранефральній жировій клітковині спостерігається виражена геморагічна інфільтрація. В ділянці хвоста підшлункової залози визначаються перев'язані селезінкова артерія та вена у вигляді культі. Відрізок селезінкової артерії довжиною 2 см від хвоста підшлункової залози після відходження панкреатичних гілок до судинного поділу перед входом у ворота селезінки має звивистий вигляд і нагадує за формою «нитку намиста» – спостерігається чергування ділянок мішкоподібних аневризм та ділянок звичайної будови. Селезінкова вена – звичайної будови. Селезінка видалена шляхом спленектомії. Матка – оперативно видалена (надпівхова ампутація матки без придатків), маткові труби та яєчники – звичайної будови.

Дані патоморфологічного дослідження: селезінкова артерія (фарбування гематоксилін-еозином, пікринново-червоним-синім, комбінована методика за Вейгертом ван Гізоном) – стінка артерії нерівномірної товщини – спостерігається чергування ділянок потовщення та витончення із множинними аневризмами. Інтима – сегментарна гіперплазія у вигляді горбкуватих випинань за рахунок нагромадження елементів позаклітинного матриксу, вираженого фіброзу та скупчення гладеньком'язових клітин. Внутрішня еластична мембрана в ділянках інтимальної гіперплазії – розщеплена, фрагментована із множинними розривами, вогнищевим гіпереластозом та ділянками мультиплікації, місцями повністю відсутня. Медія – повністю замінена розростаннями колагенових волокон у вигляді компактної фіброзної тканини, спостерігається повна дезорганізація еластичного каркасу – еластичні волокна практично відсутні, представлені окремими волокнами з вираженим гіпереластозом. Зовнішня еластична мембрана прослідковується в окремих ділянках у вигляді гіперплазованих еластичних волокон із вираженим гіпереластозом. Адвентиція – звичайної будови, *vasa vasorum* не спостерігаються, визначається нерівномірне розростання грубої сполучної тканини в періадвентиційних ділянках (рис. 1А, 1Б). Стінка селезінкової вени – звичайної будови з ознаками набряку. Перифокально в жировій клітковині геморагічна інфільтрація.

На патоморфологічне дослідження надіслано операційний матеріал: селезінка розміром 13,0×6,0×4,0 см,

розділена глибокою борозною на дві частки; фрагмент стінки селезінкової артерії 1,8 см із розширеним про-світом звивистого вигляду, з витонченою, розірваною стінкою; фрагмент жирової клітковини з вираженою геморагічною інфільтрацією. Дані патоморфологічного дослідження операційного матеріалу №26233-46: в саль-нику спостерігається виражена геморагічна інфільтра-ція та згортки крові на поверхні. Селезінка малокрівна, субкапсульно – вогнищеве повнокрів'я синусоїдів, у ділянці воріт – геморагічна інфільтрація. При фарбу-ванні пікриново-червоним-синім фібрин у згустках крові червоно-бузкового кольору, що відповідає давнос-ті 18–24 години. Селезінкова артерія в ділянці воріт селезінки представлена двома артеріями, в одній із них – обтурируючий тромб з ознаками реканалізації та ревазуляризації. Стінки обох судин – нерівномірної товщини: інтима – сегментарна гіперплазія за рахунок скупчення гладеньком'язових клітин та колагенових волокон; медія – виражений тотальний фіброз, елас-тичні волокна практично відсутні, спостерігаються окремі збережені волокна з ознаками гіпереластозу, витончення та мультиплікації; адвентиція – звичайної будови (рис. 2, 3А, 3Б, 3В). В іншій гілці селезінкової артерії – аневризма з пристінковим тромбом, стінка аневризми представлена фібротизованою медією

з повною відсутністю еластики. В ділянці розриву стін-ка артерії значно витончена, побудована з колагенових волокон із вираженими дистрофічними змінами – набряком, розволокненням, розривами, вогнищами некрозу, еластичні мембрани відсутні, в нижній третині медії стінка розшарована з вираженою геморагічною інфільтрацією.

Патологоанатомічний діагноз. І. ФМД селезінкової артерії: розшаровуюча аневризма селезінкової артерії.

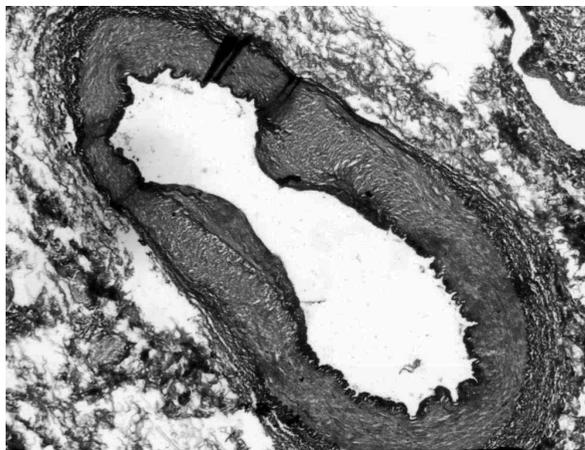


Рис. 1А. Протокол №381/14.05.13. Забарвлення за методом Вейгерта ван Гізона. 36. 10x10. Селезінкова артерія – загальний вигляд

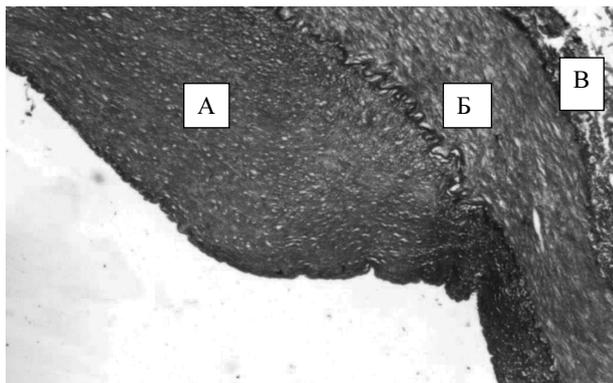


Рис. 1Б. Фрагмент рис. 1А. Аутопсійний матеріал – селезінкова артерія: А – інтима – сегментарна гіперплазія за рахунок нагромадження елементів позаклітинного матриксу; Б – медія – повністю заміщена колагеновими волокнами, еластичні волокна практично відсутні, окремі волокна з вираженим гіпереластозом; В – адвентиція – звичайної будови, нерівномірне розростання сполучної тканини в періадвентиційних ділянках



Рис. 2. Патоморфологічне дослідження №26233-46. Забарвлення гематоксилін-еозином. 36. 10x10. Операційний матеріал: ділянка розриву селезінкової артерії – значно витончена стінка побудована із колагенових волокон з ознаками дистрофічних змін: набряком, розволокненням та множинними розривами, некрозом, еластичні волокна – відсутні

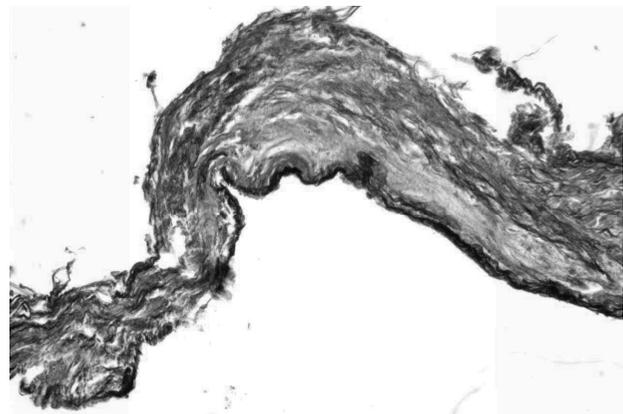


Рис. 3А. Патоморфологічне дослідження №26233-46. Забарвлення резорцин-фуксином за Хартом. 36. 10x10. Множинні розриви, фрагментація та розволокнення еластичних волокон, ділянки гіпереластозу та гіперхромії, множинні вогнища еластолізу

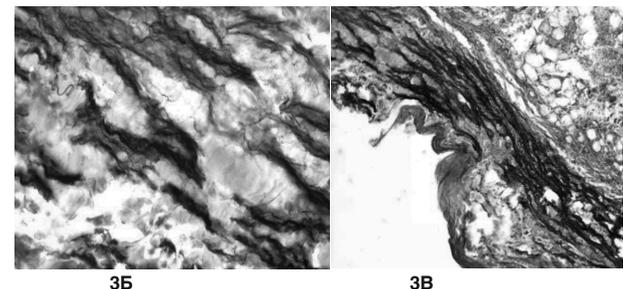


Рис. 3Б, 3В. Фрагмент рис. 3А. Патоморфологічне дослідження №26233-46. Забарвлення резорцин-фуксином за Хартом. 36. 10x40

Фоновий стан: друга вагітність (34–35 тижнів). П. Розрив стінки аневризми селезінкової артерії. Гемоперитонеум (клінічно – 1,5 л рідкої крові та 2,0 л згустків). Геморагічна інфільтрація великого сальника, парапанкреатичної жирової клітковини, паранефральної жирової клітковини та воріт лівої нирки, брижі селезінкового кута та низхідної ободової кишки. Геморагічний шок, ерозивна гастроентеропатія.

У вагітної жінки 29 років при другій вагітності в термін 34–35 тижнів виник розрив аневризми селезінкової артерії. Аневризма розвинулася на ґрунті ФМД селезінкової артерії. Розшарування стінки артерії виникло за добу до розриву, про що свідчить давність фібрину у згустках крові (18–24 години). Розрив аневризми призвів до масивної внутрішньочеревної кровотечі та геморагічного шоку, який став причиною смерті жінки. Клінічні прояви кишкової непрохідності були зумовлені розшаровуючою аневризмою селезінкової артерії з оклюзією судинного просвіту. В даному випадку має місце пізня діагностика основного захворювання.

Даний випадок демонструє ФМД рідкісної локалізації – селезінкової артерії. Макроскопічно змінена артерія мала типовий вигляд «нитки намиста», зумовлений чергуванням ділянок множинних аневризм із ділянками звичайної будови. При патоморфологічному дослідженні аутопсійного та операційного матеріалу селезінкової артерії виявлено тотальний фіброз медії та практично повну відсутність еластичного каркасу, розшаровуючу аневризму із розривом. Дані зміни відповідають медіальній фіброплазії за класифікацією Harrison та McCormack (1971) [8] в доповненні Stanley та співавторів (1975) [18]. Медіальна фіброплазія зустрічається у 80–90% випадків ураження ниркових та сонних артерій, є лише окремі повідомлення про ураження вісцеральних та клубових артерій. Патоморфологічна картина медіальної фіброплазії: інтима та внутрішня еластична мембрана нормальної будови. Адвентиція завжди звичайної будови. Залежно від ступеня ураження медії можливі як ізольовані uszkodження верхньої частини медії, так і поширені значні ураження всієї товщі медії. У верхній частині медії часто спостерігається компактна фіброзна тканина, в нижній її частині – скупчення розщеплених, дезорганізованих волокон. Уражена медія витончена, з аневризматичними випинаннями [5, 17]. ФМД часто ускладнюється розшаруванням судинної стінки та розвитком аневризм. P.N. Vuong та співавтори (2004) [20], які обстежили 102 хворих із ренальною ФМД, серед ускладнень описують розвиток розшаровуючих чи справжніх аневризм (74,5%), артеріовенозних нориць (1,96%) та хронічного тромбозу (1,96%).

Аневризми селезінкової артерії були вперше описані М. Beaussier в 1770 році. За частотою випадків виявлення вони знаходяться на другому місці після аневризм черевної аорти. Аневризми селезінкової артерії спостерігаються в 60% випадків, у співвідношенні 4:1, частіше – у жінок, ніж у чоловіків. Частота розриву становить від 2 до 10%, досягаючи 90% при вагітності. При вагітності спостерігається прискорення вісцерального кровотоку, вплив циркулюючих гормонів періоду гестації на стінку селезінкової артерії,

що призводить до інтрамуральних надривів медії та розвитку аневризм. У 25% випадків розриви аневризм закінчуються смертю. ФМД вважається однією з найчастіших причин розвитку аневризм селезінкової артерії. Для діагностики аневризми селезінкової артерії використовують оглядову рентгенографію черевної порожнини, ангіографію та мультиспіральну комп'ютерну томографію [1, 3].

Хоча ФМД є доволі рідкісним захворюванням, водночас вона може бути причиною фатальних наслідків для хворих. ФМД є однією з актуальних причин внутрішньочеревних кровотеч нетравматичного генезу, тому є загрозливим станом у невідкладній хірургії черевної порожнини. Висока летальність при цьому захворюванні зумовлена тривалим безсимптомним перебігом та розвитком раптового розриву аневризми з масивними крововтратами. Особливо несприятливим захворювання є у вагітних жінок.

Враховуючи перелічене вище, необхідно пам'ятати про ФМД як загрозове захворювання в медичній практиці, включати її в диференційну діагностику з іншими захворюваннями, проводити адекватну інструментальну діагностику та оперативне лікування.

Література

1. Кеже Ю.В., Еремеичева А.Ю. Аневризмы висцеральных ветвей брюшной аорты как диагностические находки при проведении КТ-исследовании брюшной полости // Клиническая практика. – 2011. – №2. – С. 65–70.
2. Кузык Ю.И. Фибромышечная дисплазия артерий // Архив патологии. – 2006. – Т. 68, №4. – С. 57–61.
3. Лищенко А.Н., Ермаков Е.А., Шалагинов С.И., Гофман А.В. Разрыв аневризмы селезеночной артерии // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2005. – №7. – С. 42–48.
4. Arning C. Nonatherosclerotic disease of the cervical arteries: role of ultrasonography for diagnosis // Vasa. – 2001. – Vol. 30. – P. 160–167.
5. Begelman S.M., Olin J.W. Fibromuscular dysplasia // Curr. Opin. Rheumatol. – 2000. – Vol. 12. – P. 41–47.
6. McCormack L.J., Hazard J.B., Poutasse E.F. Obstructive lesions of the renal artery associated with remediable hypertension // Am. J. Pathol. – 1958. – Vol. 34. – P. 582–582.
7. Hamed R.M., Ghandour K. Abdominal angina and intestinal gangrene – a catastrophic presentation of arterial fibromuscular dysplasia: case report and review of the literature // J. Pediatr. Surg. – 1997. – Vol. 32. – P. 1379–1380.
8. Harrison E.G., McCormack L.J. Pathologic classification of renal arterial disease in renovascular hypertension // Mayo Clin. Proc. – 1971. – Vol. 46. – P. 161–167.
9. Horie T., Seino Y., Miyauchi Y. et al. Unusual petal-like fibromuscular dysplasia as a cause of acute abdomen and circulatory shock // Japan Heart J. – 2002. – Vol. 43. – P. 301–305.
10. Hudgins L.B., Limbacher J.P. Fibromuscular dysplasia in Alport's syndrome // J. Tenn. Med. Assoc. – 1982. – Vol. 75. – P. 733–735.

11. de Mendonca W.C., Espot P.A. Pheochromocytoma associated with arterial fibromuscular dysplasia // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1981. – Vol. 75 – P. 749–754.

12. Messina L.M., Stanley J.C. Renal artery fibrodysplasia and renovascular hypertension. In: *Vascular Surgery*, Rutherford R.B. – Philadelphia: WB Saunders, 2000. – P. 1650–1655.

13. Pannier-Moreau I., Grimbert P., Fiquet-Kempf B. et al. Possible familial origin of multifocal renal artery fibromuscular dysplasia // *J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 15. – P. 1797–1801.

14. Rushton A.R. The genetics of fibromuscular dysplasia // *Arch. Int. Med.* – 1980. – Vol. 140. – P. 233–236.

15. Sang C.N., Whelton P.K., Hamper U.M. et al. Etiologic factors in renovascular fibromuscular dysplasia: a case-control study // *Hypertension.* – 1989. – Vol. 14. – P. 472–479.

16. Schievink W.I., Bjornsson J., Piepgras D.G. Coexistence of fibromuscular dysplasia and cystic medial

necrosis in a patient with Marfan's syndrome and bilateral carotid artery dissections // *Stroke.* – 1994. – Vol. 25. – P. 2492–2496.

17. Slovut D.P., Olin J.F. Fibromuscular dysplasia // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 1862–1871.

18. Stanley J.C., Gewertz B.L., Bove E.L. et al. Arterial fibrodysplasia: histopathologic character and current etiologic concepts // *Arch. Surg.* – 1975. – Vol. 110. – P. 561–566.

19. Vertruyen M., Garcez J.L. Fibromuscular dysplasia of the superficial femoral artery: an unusual localization // *Acta Chir. Belg.* – 1993. – Vol. 93. – P. 249–251.

20. Vuong P.N., Desoutter P., Mickley V. Fibromuscular dysplasia of the renal artery responsible for the renovascular hypertension: a histological presentation based a series of 102 patients // *Vasa.* – 2004. – Vol. 33, №1. – P. 13–18.

21. Yamaguchi R., Yamaguchi A., Isogai M. et al. Fibromuscular dysplasia of the visceral arteries // *Am. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 91. – P. 1635–1638.

АНОНС

**Министерство здравоохранения Украины
Национальная академия медицинских
наук Украины
Международный конгресс
ангиологов и сосудистых хирургов Украины
(21–22 мая 2014 года, г. Киев,
бул. Т. Шевченко, 28–30,
гостиница «Хилтон»)**

Организаторы:

ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А. А. Шалимова» НАМН Украины,

Ассоциация ангиологов и сосудистых хирургов Украины

Основные тематические направления Конгресса:

- Аневризмы брюшного отдела аорты и ее ветвей.
- Возможности открытых и эндоваскулярных хирургических вмешательств.
 - Оклюзионно-стенотические поражения брахиоцефальных артерий. Современные подходы к лечению.
 - Критическая ишемия нижних конечностей. Место хирургических, эндоваскулярных и гибридных вмешательств, терапевтического неоваскулогенеза, современной консервативной терапии.
 - Вопросы патогенеза тромбоза глубоких вен.
 - Тромбозы глубоких вен нижних конечностей и таза.
- Хирургическое лечение, тромболитическая терапия, эндоваскулярные методики. Гибридные методики. Консервативное лечение.
 - Вопросы патогенеза хронических заболеваний вен.

- Реконструктивная хирургия вен в лечении посттромботической болезни.

- Тяжелые формы хронических заболеваний вен. Венозные трофические язвы. Консервативное и хирургическое лечение.

- Лечение варикозной болезни. Хирургические, эндоваскулярные методики, склеротерапия.

- Лечение врожденных сосудистых мальформаций. Хирургические, эндоваскулярные, гибридные методики. Возможности склеротерапии.

- Консервативное и хирургическое лечение лимфедемы.

- Компрессионная терапия в лечении заболеваний сосудов.

- Нестандартные ситуации в сосудистой хирургии.

Международный конгресс ангиологов и сосудистых хирургов Украины внесен в Реестр съездов, конгрессов, симпозиумов и научно-практических конференций, которые проводятся в 2014 году, в раздел «Конгрессы» под № 8.

Информация по участию в конгрессе размещена на сайте www.sukharev.org.

Технический организатор конференции:

ООО «Ворлдсервис Групп»

г. Киев, ул. Щорса, 32а, н/п 1-а

Контактное лицо: Ольга Гастуляк

моб.: +380(67)463-49-63

тел.: +380(44)520-27-27

факс: +380(44)520-27-27

www.worldservice.ua

Метаболическая коррекция острых нарушений мозгового кровообращения с помощью препарата Цитофлавин®

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – состояния, вызывающие разрушительные последствия в организме. Многими исследованиями в области цереброваскулярной патологии установлено, что при недостаточном кровоснабжении головного мозга возникает каскад биохимических изменений. Благодаря достижениям нейрофизиологии, внедрению новейших методов нейровизуализации с применением спектрального анализа в настоящее время стало возможным проследить процессы, происходящие в мозговой ткани в случае инсульта.

Важнейшим этапом патофизиологических нарушений как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте является недостаток энергообеспечения клеток мозга. Уменьшение кровотока и снижение перфузионного давления приводит к гипоксии, исчезновению ауторегуляторного барьера и развитию ишемии.

При развитии ишемии включается анаэробный путь расщепления глюкозы. Это вызывает повышенное образование молочной кислоты, вследствие чего развивается ацидоз, усугубляющий дальнейшие метаболические нарушения. В результате лактацидоза происходит выход ионов калия из клетки во внеклеточное пространство и перемещение ионов натрия и кальция в клетку. Большое значение в патогенезе инсульта имеет механизм глутаматной эксайтотоксичности: повышенный выброс во внеклеточное пространство возбуждающих нейромедиаторов – глутамата и аспартата, что приводит к перевозбуждению глутаматных N-метил-D-аспарат (NMDA)-рецепторов и раскрытию контролируемых ими кальциевых каналов. В результате происходит дополнительный приток ионов кальция в нейроны и развивается цитотоксический отек мозга. Избыточное внутриклеточное содержание кальция активирует ферменты (липазы, протеазы,

эндонуклеазы), вызывает перегрузку митохондрий с разобщением окислительного фосфорилирования и усиливает процессы катаболизма. Распад фосфолипидов в мембранах внутриклеточных органелл и наружной клеточной мембране усиливает перекисное окисление липидов и образование свободных радикалов, оказывающих цитотоксический эффект и вызывающих нарушение обмена белков и синтеза трансмиттеров. Таким образом, нарушения, возникающие в условиях оксидантного стресса, приводят к гибели клетки путем некроза или апоптоза [8, 9].

Совершенствование представлений о причинах и механизмах повреждения ткани мозга вследствие острого нарушения мозгового кровообращения определяет основные направления терапии церебрального инсульта. Результаты клинико-экспериментальных исследований последних лет свидетельствуют о необходимости проведения ранней комбинированной патогенетической терапии, включающей восстановление кровоснабжения ткани головного мозга, комбинированную нейротекцию, стимуляцию регенераторно-репаративных процессов, а также компоненты вторичной профилактики, направленной на предотвращение повторного ишемического повреждения мозга [3].

На сегодняшний день существует большое количество препаратов, которые могут оказывать влияние на процессы восстановления функционального состояния нейронов. Наиболее эффективным признается применение антиоксидантов, способных понижать уровень свободных радикалов в тканях [5]. Учитывая катастрофические последствия ОНМК для всего организма, обуславливающие необходимость фармакологической поддержки витальных функций, важнейшей задачей терапии является максимально возможное ограничение полипрагмазии. По этой причине в последние годы широко проводится апробация лекарственных средств

КОГДА ОДИН БОЛЬШЕ ЧЕТЫРЕХ



1

>

4

ЦИТОФЛАВИН®

- Рибоксин
- Янтарная кислота
- Рибофлавин
- Никотинамид

Информация для профессиональной деятельности медицинских работников и фармацевтов. ЦИТОФЛАВИН® Регистрационное свидетельство № UA/5449/01/01 от 03.01.2012 (ампулы) и № UA/5449/02/01 от 24.05.2013 (таблетки). Состав и форма выпуска: конц. *д/р-ра д/инф. ант.* 10 мл, № 10. Кислота янтарная — 100 мг/мл. Никотинамид — 10 мг/мл. Рибоксин (инозин) — 20 мг/мл. Рибофлавина мононуклеотид (рибофлавин) — 2 мг/мл. Прочие ингредиенты: мегломин, натрия гидроксид, вода для инъекций. *табл. п/о кишечн-раств.* № 50. Кислота янтарная — 0,3 г. Рибоксин (инозин) — 0,05 г. Никотинамид — 0,025 г. Рибофлавина мононуклеотид (рибофлавин) — 0,005 г. Прочие ингредиенты: повидон, кальция стеарат, дисперсия метакрилатного сополимера, пропиленгликоль, кармозин Е122, тропеолин О. **Фармакотерапевтическая группа:** Средства, действующие на нервную систему. **Код АТС N07X X10.** **Показания к применению:** Цитофлавин концентрат для раствора для инфузий применяют для лечения у взрослых: — острое нарушения мозгового кровообращения; — дисциркуляторной (сосудистой) энцефалопатии I-II стадии и последствий нарушений мозгового кровообращения (хроническая ишемия мозга); — токсической и гипоксической энцефалопатии при острых и хронических отравлениях, эндотоксикозах, угнетении сознания после наркоза, а также для профилактики и лечения гипоксической энцефалопатии при кардиохирургических операциях с использованием искусственного кровообращения. Новорожденным детям (в том числе недоношенным со сроком гестации 28–36 недель) назначают в составе комплексной терапии: — при церебральной ишемии. Цитофлавин таблетки применяют у взрослых в составе комплексной терапии для лечения: — хронической ишемии головного мозга I-III стадии; — церебрального атеросклероза; — гипертензивной энцефалопатии; — астенического синдрома (недомогание и повышенная утомляемость). **Противопоказания:** Индивидуальная чувствительность к компонентам препарата. Ампулы — пациенты (кроме новорожденных), которые находятся в критическом состоянии, до стабилизации центральной гемодинамики и/или при снижении парциального давления кислорода в артериальной крови <60 мм рт. ст. Нефритизм, подагра, гиперурикемия. Таблетки — дети до 18 лет. **Побочные эффекты:** При парентеральном применении встречаются редко (<1/1000), к наиболее частым реакциям относятся: повышение или снижение АД, тахикардия, гиперемия кожных покровов, озноб. У детей возможно развитие нарушения кислотно-щелочного баланса (алкалоз). При пероральном применении возможны реакции в виде головной боли, бессонницы, аллергической реакции на компоненты препарата (гиперемия, зуд кожи, крапивница). При длительном приеме в высоких дозах: — рибоксина (инозина) — возможно возникновение гиперурикемии, обострение подагры; — рибофлавина — возможно нарушение зрения, функции почек. **Условия отпуска:** По рецепту.



Цитофлавин ампулы, UA/5449/01/01 от 03.01.2012
Цитофлавин таблетки, UA/5449/02/01 от 24.05.2013

 **zdravo**
КОМПАНИЯ ФАРМАРКЕТИНГА

БЕСПЛАТНАЯ ГОРЯЧАЯ  ЛИНИЯ 0 800 500 1320

www.zdravo.in.ua

Эксклюзивное сопровождение лекарственных брендов

ДЕНЬ НЕВРОЛОГИИ ДЕНЬ КАРДИОЛОГИИ ДЕНЬ ОФТАЛЬМОЛОГИИ ДЕНЬ ДЕРМАТОЛОГИИ

ОРГАНИЗАТОР
УКРАИНСКАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ

ДЕНЬ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

К.Е.В.

Kiev Evidence Week 2

ДЕНЬ ГЛАВНОГО ВРАЧА

спонсорам: 0638372745 evidence.org.ua участникам: 0674397258

ОКТЯБРЬ 2014

II МЕЖДУНАРОДНАЯ ШКОЛА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКИ

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ВАШЕГО ПРОФЕССИОНАЛИЗМА

ДЕНЬ ПЕДИАТРИИ

ДЕНЬ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ДЕНЬ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

ДЕНЬ ПСИХИАТРИИ И СЕКСОЛОГИИ

ДЕНЬ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ И ТУБЕРКУЛЕЗА

ДЕНЬ СПИД И БОЛЕЗНЕЙ КРОВИ

4 конференционных дня

112 научных часов

70 ключевых спикеров

28 мультидисциплинарных сессий

15 дней клинических специальностей

2 международная конференция

• КИЕВ •

ДЕНЬ ХИРУРГИИ И ОНКОЛОГИИ ДЕНЬ ОТОЛАРИНГОЛОГИИ ДЕНЬ ЭСТЕТИЧЕСКОЙ ДЕРМАТОЛОГИИ И ХИРУРГИИ

с комплексным, многосторонним механизмом действия, способных эффективно влиять на разные звенья «ишемического каскада».

Одним из таких средств является полимодалный препарат Цитофлавин. Компоненты Цитофлавина представляют собой самостоятельные лекарственные средства, которые давно известны и широко используются в медицинской практике.

В состав препарата входят:

- *инозин* (20 мг/1 мл) – производное пурина, предшественник АТФ; обладает способностью активировать ряд ферментов цикла Кребса, стимулируя синтез ключевых ферментов-нуклеотидов; ослабляет реакции эксайтотоксичности;

- *янтарная кислота* (100 мг/1 мл) – эндогенный внутриклеточный метаболит цикла Кребса, выполняющий универсальную энергосинтезирующую функцию; стимулирует аэробный гликолиз и синтез АТФ в клетках; улучшает тканевое дыхание за счет активации транспорта электронов в митохондриях; является важным компонентом процессов биосинтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – основного тормозного нейромедиатора в центральной нервной системе (ЦНС);

- *рибофлавин* (2 мг/1 мл) – флавиновый кофермент, активирующий окислительно-восстановительные реакции цикла Кребса; обеспечивает полноценную реализацию дыхательной функции митохондрий, входя в состав ферментов дегидрогеназ;

- *никотинамид* (10 мг/1 мл) – витаминный препарат РР, путем каскада биохимических реакций в клетках трансформируется в форму никотинамидадениннуклеотида (НАД) и его фосфата (НАДФ), активируя ферменты цикла Кребса, необходимые для клеточного дыхания и стимуляции синтеза АТФ; ингибирует индуцируемый ишемией процесс апоптоза нейронов.

Все ингредиенты и их дозы подобраны таким образом, чтобы исключить взаимодействие веществ в водном растворе и обеспечить их фармакологическое действие. Существенной особенностью Цитофлавина является однонаправленное действие всех его составляющих через различные рецепторные, ферментные и медиаторные системы [2].

Таким образом, даже краткий анализ механизмов действия Цитофлавина позволяет говорить о наличии полимодалности фармакологических эффектов данного препарата, отличающей его от других нейропротекторных средств. Основными из упомянутых эффектов Цитофлавина являются: антиишемический,

антигипоксический, антиоксидантный, нейротрофический, нейромедиаторный, антиапоптозный [4].

В условиях ишемии мозга Цитофлавин препятствует резкому снижению уровня АТФ, стимулирует активность аденилатциклазы, что позволяет снизить содержание лактата, улучшает оксигенацию крови, ограничивает зону ишемического повреждения и стимулирует репаративные процессы [13].

Возможности действия Цитофлавина на каждом этапе ишемического каскада представлены в таблице [6].

В клинических условиях благодаря этим эффектам препарата происходит восстановление сознания и когнитивных способностей головного мозга, улучшение коронарного и мозгового кровотока, купируются расстройства чувствительности и нарушения рефлекторной деятельности, стабилизируется метаболическая активность ЦНС.

Следует особо отметить, что Цитофлавин нашел применение как при геморрагическом, так и при ишемическом инсульте.

При геморрагическом поражении мозга снижение локального кровотока в тканях, окружающих кровоизлияние, запускает известный ишемический патофизиологический каскад. После исключения необходимости хирургического лечения больным с ОНМК по геморрагическому типу проводится консервативная терапия. Для восстановления гомеостаза необходима коррекция оксидантного стресса путем назначения антиоксидантов и антигипоксантов, что обеспечит коррекцию функции дыхательной цепи и других метаболических процессов, поставляющих энергетические субстраты.

В ходе пятилетнего исследования, охватившего достаточно большую выборку пациентов с ОНМК различного характера (302 человека с ишемическим и 79 человек с геморрагическим инсультом) установлено, что включение антиоксидантов в комплексную терапию способствует более быстрому восстановлению сознания, а также более быстрому и опережающему группу сравнения регрессу очагового неврологического дефицита. Сравнительный анализ эффективности различных препаратов, способных регулировать оксидантный стресс, выявил преимущества Цитофлавина: в соответствующей подгруппе больных летальность составила 12,2%, в том числе 8,7% – у больных с ишемическим инсультом и 16,5% – у больных с внутримозговым кровоизлиянием, что достоверно меньше, чем в группе сравнения и в подгруппе пациентов, получавших другой препарат [12].

Таблица. Влияние препарата Цитофлавин на этапы ишемического каскада

Основные патофизиологические изменения, вызванные ишемией	Действие Цитофлавина
1. Гипоксия, энергетический дефицит. 2. Глутаматная эксайтотоксичность. 3. Внутриклеточное накопление ионов кальция.	Энергопротективный эффект: стимуляция клеточного дыхания и энергообразования
4. Активация внутриклеточных ферментов перекисного окисления липидов. 5. Развитие оксидантного стресса.	Антиоксидантный, антигипоксический эффекты: препятствие образованию свободных радикалов, восстановление активности ферментов антиоксидантной защиты
6. Экспрессия генов раннего реагирования. 7. Отдаленные последствия ишемии. 8. Апоптоз	Репаративный эффект: активация внутриклеточного синтеза белка, способствование ресинтезу гамма-аминомасляной кислоты в нейронах

Несколько многоцентровых рандомизированных исследований посвящено изучению эффективности Цитофлавина у больных, перенесших ишемический инсульт.

Применение Цитофлавина в качестве метаболического нейропротектора в острый период ишемического инсульта способствовало уменьшению летальности в 2,4 раза по сравнению с плацебо при назначении препарата в первые 6–12 часов от начала развития заболевания и в 1,7 раза – при назначении в более поздние сроки. Кроме того, в процессе лечения у больных, получавших Цитофлавин, наблюдалась положительная динамика неврологического статуса к концу раннего восстановительного периода, а индекс социальной адаптации на 120-е сутки после начала инсульта приблизился к показателям «легкая зависимость» от помощи окружающих [14].

Оценка динамики изменений неврологического статуса в зависимости от сроков применения терапии Цитофлавином показало, что наиболее эффективным является введение препарата в первые 2–24 часа от появления начальных симптомов заболевания. Раннее назначение коррекции Цитофлавином обеспечивает снижение летальности в среднем на 5–6% [10, 14].

Аналогичные результаты получены и в других плацебо-контролируемых исследованиях применения Цитофлавина в лечении пациентов с инфарктом головного мозга в острый и ранний восстановительный периоды [1, 3, 14]. Использование Цитофлавина обеспечивает положительную динамику неврологического статуса у 94% больных, в то время как в группе плацебо улучшение зафиксировано только у 40,7% пациентов. Клинический эффект антиоксидантного препарата Цитофлавин проявляется в увеличении двигательной активности, восстановлении речи, улучшении концентрации, внимании, памяти, запоминания, увеличении скорости сенсомоторных реакций, чем обеспечивается оптимальная социальная адаптация.

Определение функционального состояния нервной системы основывается как на клинических, так и на нейрофизиологических критериях. Изменение биоритмов мозга всегда напрямую коррелирует с патологическими нарушениями в структуре ткани. Изучение показателей электроэнцефалограммы (ЭЭГ) у больных инсультом показало выраженные сдвиги биоэлектрической активности при введении Цитофлавина. Выявленная перестройка ЭЭГ отражала повышение активности ЦНС, что клинически проявилось сокращением времени угнетения сознания [7].

В общей структуре ишемических инсультов 10–14% составляет поражение вертебробазилярного бассейна, занимающее второе место после инфаркта в зоне кровоснабжения средней мозговой артерии. Изучение использования Цитофлавина как нейрометаболического препарата установило целесообразность его назначения в острый период вертебробазилярного инсульта для поддержания жизненно важных функций стволового отдела мозга. Применение данного лекарственного средства повышает уровень восстановления нарушенных процессов уже на 10-е сутки его использования [11].

Следует подчеркнуть, что все исследователи, изучавшие действие Цитофлавина на состояние больных

с ОНМК, отмечают необходимость назначения препарата в максимально ранние сроки (в первые 12 часов) от начала развития инсульта. Препарат вводится только внутривенно капельно медленно (60 капель в 1 минуту) в дозе 10 мл в разведении 200 мл физиологического раствора или 200 мл 5% раствора глюкозы 2 раза в сутки в течение 10 дней. Пациентам в тяжелом состоянии разовая доза может быть увеличена до 20 мл. Учитывая «омоложение» цереброваскулярной патологии, очень важной особенностью Цитофлавина является отсутствие возрастных ограничений использования.

Таким образом, основываясь на данных литературы об эффективности Цитофлавина в лечении различных вариантов острых мозговых инсультов, можно сделать вывод о целесообразности применения данного препарата как важного компонента патогенетической терапии острых цереброваскулярных нарушений.

Литература

1. Агафьина А., Коваленко А., Румянцева С.И. др. Эффективность нейрометаболического протектора Цитофлавина у больных, перенесших ишемический инсульт, в ранний восстановительный период (многоцентровое рандомизированное исследование) // Врач. – 2006. – №1. – С. 62–68.
2. Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю. Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике. – СПб., 2010. – 80 с.
3. Бульон В.В., Хныченко Л.С., Сапронов Н.С. Коррекция последствий постишемического реперфузионного повреждения головного мозга цитофлавином // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Т. 129, №2. – С. 149–151.
4. Бурчинский С.Г. Современные подходы к нейропротекции // Новости мед. фарм. – 2004. – №10–11. – С. 6–7.
5. Верещагин Н.В., Танащян М.М. и др. Антиоксиданты в ангионеврологии. Симпозиум НИИ неврологии РАМН «Лечение ОНМК: состояние проблемы» // Атмосфера. Нервные болезни. – 2004. – №3.
6. Ключева Е.Г. Применение препарата Цитофлавин в неврологии. Пособие для врачей. – СПб., 2008. – Режим доступа: <http://medi.ru/doc/a210302.htm>.
7. Коваленко А.Л., Бизенкова М.Н., Бульон В.В. и др. Патогенетическое обоснование и фармакотерапевтическая эффективность применения Цитофлавина при острой ишемии мозга // Вестник СПб. гос. мед. академии. – 2006. – №3. – С. 79–83.
8. Лукьянова Л.Д., Лукьянова А.Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии // Пат. физиол. и эксп. тер. – 2004. – №2. – С. 2–11.
9. Парфенов В.А. Метаболическая терапия ишемического инсульта // РМЖ. – 2002. – Т. 10, №25. – С. 21–30.
10. Румянцева С.А., Кузнецов О.Р., Евсеев В.Н. и др. Энергокоррекция Цитофлавином в острый период инсульта // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – №3. – С. 23–26.
11. Сайко О.В., Стадник С.М. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга у вертебробазилярному бассейну // Практична ангіологія. – 2010. – №7. – С. 52–55.
12. Силина Е.В., Румянцева С.А., Болевич С.Б., Меньшова Н.И. Закономерности течения свободнорадикальных процессов и прогноз ишемического и геморрагического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 12, вып. 2. – С. 36–42.
13. Скворцова В.И., Ефремова Н.В., Шаламов Н.А. и др. Церебральная ишемия мозга // Медицина. – 2006. – №2 (13). – С. 35–40.
14. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и др. Эффективность нейрометаболического протектора Цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование) // Врач. – 2006. – №13. – С. 13–23.
15. Шевченко Л.А., Евдокимов В.А. К вопросу об эффективности применения современного полимодального препарата Цитофлавин у лиц с прогрессирующими дисгемическими поражениями головного мозга // Междунар. неврол. журн. – 2007. – №3 (13).

Подготовила Ирина Иванова

①

M. A. Lambert, J. J. F. Belch¹¹Отделение лечения сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, Госпиталь Ninewells и Медицинская школа, Университет Данди, Данди, Великобритания

Лечение критической ишемии нижних конечностей: где мы находимся сегодня?

Атеросклеротическое заболевание периферических артерий (ЗПА) является атероматозным поражением, вследствие которого возникает окклюзия или стеноз сосудов нижних конечностей. ЗПА может протекать с различной степенью проявления симптомов или бессимптомно. Для определения степени данного заболевания используется классификация Фонтена в Европе и классификация Разерфорда в Северной Америке (табл. 1). Крайней степенью проявления заболевания является критическая ишемия нижних конечностей (КИНК), при которой артериальное кровоснабжение не обеспечивает метаболические потребности конечности даже в покое. Основными признаками КИНК являются боль в конечности в состоянии покоя, ишемические язвы и ишемическая гангрена тыльной части стопы или пальцев ног. Также могут наблюдаться атрофия, бледность и чешуйчатость кожного покрова вследствие нарушения трофики под-

кожной клетчатки, перемежающаяся гиперемия, потеря волосяного покрова и утолщение ногтевой пластины. Основные симптомы КИНК представлены на рисунке 1.

КИНК в целом является хроническим заболеванием, за исключением возможного состояния острой ишемии в результате тромбоза или эмболии, при котором кровоток в конечности полностью прекращается. Данное состояние манифестирует признаками острого тромбоза, при этом жизнеспособность конечности находится под угрозой. Заболеваемость КИНК составляет от 1% до 3% всех пациентов, страдающих заболеванием периферических сосудов [1, 2], и ежегодно диагностируется с частотой 500–1000 случаев на 1 млн человек в Европе и Северной Америке.

Целью данного обзора является изучение современной терапевтической тактики лечения КИНК. Существует два основных подхода к лечению КИНК:

Таблица 1. Классификации заболевания периферических артерий по Фонтену и Разерфорду

Классификация Фонтена		Классификация Разерфорда	
Стадия	Симптомы	Стадия	Симптомы
1	Отсутствие симптомов	0	Отсутствие симптомов
2a	Перемежающаяся хромота с появлением боли при прохождении более 200 м и отсутствием боли в покое	1	Перемежающаяся хромота легкой степени
2b	Перемежающаяся хромота с появлением боли при прохождении менее 200 м и отсутствием боли в покое	2	Перемежающаяся хромота средней степени
3	Боль в покое и ночью	3	Перемежающаяся хромота тяжелой степени
4	Некроз или гангрена конечности	4	Боль в покое
		5	Ишемические язвы стопы, не переходящие на пальцы ног
		6	Выраженные ишемические язвы или гангрена

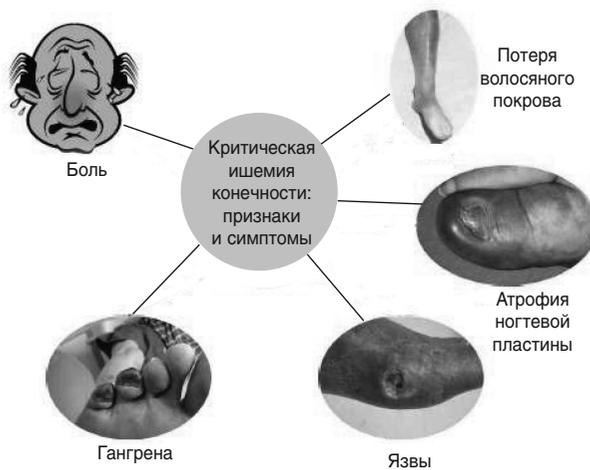


Рис. 1. Признаки и симптомы критической ишемии нижних конечностей

коррекция сосудистого риска и лечение собственно ишемии (медикаментозная терапия или использование ее в качестве дополнения к эндоваскулярному методу лечения).

Сопутствующие атеросклеротические заболевания и кардиоваскулярный риск

Заболевание периферических артерий обычно является проявлением системного атеросклероза, поэтому заболеваемость и смертность тесно коррелируют с аналогичными показателями при инфаркте миокарда и инсульте. Около 30–50% больных с ЗПА имеют ишемическую болезнь сердца (ИБС) в анамнезе. Значимое поражение по крайней мере одной коронарной артерии встречается у 60–80% больных с заболеванием периферических артерий [5, 6], а у 12–25% больных с помощью дуплексного ультразвукового сканирования диагностируется гемодинамически значимое сужение сонной артерии [7–9].

Атеросклеротический процесс, поражающий остальные сосуды, объясняет повышенный риск инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ЗПА. Ежегодная сердечно-сосудистая смертность (по причине инфаркта миокарда, ишемического инсульта, сосудистых событий) составляет 5–7%. При наличии ЗПА риск развития инфаркта миокарда возрастает на 20–60%, а риск смерти от ИБС увеличивается в 2–6 раз [10–13]. Риск развития инсульта также увеличивается на 40%. Более того, степень выраженности ЗПА коррелирует с частотой транзиторных ишемических атак и инсультов [10].

У пациентов с тяжелой формой ЗПА и с КИНК риск развития инфаркта миокарда и инсульта выше, чем у пациентов с умеренно выраженной формой заболевания. Инфаркт миокарда и инсульт являются основными причинами смерти у пациентов с КИНК. Ежегодная смертность у пациентов с КИНК составляет 25%, а у тех, кто перенес ампутацию, – 45% [13–17].

Прогрессирование заболевания и состояние конечности

Характер течения заболевания (симптомный или асимптомный) не отражает скорость его прогресси-

рования. Наличие симптомов в большей степени определяется активностью пациента, а не стадией заболевания. У некоторых пациентов при первичном осмотре диагностируется КИНК, поскольку, несмотря на то, что степень их активности была незначительной для проявления симптомов перемежающейся хромоты, выявленное снижение перфузии в конечности оказывается значимым для нарушения заживления даже малейших повреждений. Приблизительно у 25% пациентов с наличием симптомов перемежающейся хромоты в течение первого года после постановки диагноза наблюдается значительное прогрессирование заболевания и усугубление симптомов. У остальных 75% пациентов стабилизация состояния происходит вследствие развития коллатералей, метаболической адаптации пораженных тканей и вовлечения альтернативных групп мышц при ходьбе. Атеросклеротическое поражение, которое лежит в основе КИНК, имеет диффузный, мультисегментарный характер. Существенную роль в прогрессировании заболевания играют сопутствующие факторы, такие как сахарный диабет (СД) и состояния, сопровождающиеся малым сердечным выбросом. Вследствие данных факторов значительно снижается кровоток в микроциркуляторном русле.

В настоящее время большая часть пациентов, страдающих КИНК, получает хирургическое или эндоваскулярное лечение, поэтому достаточно сложно определить естественное течение заболевания. Несмотря на это, остается доля пациентов, которым реваскуляризация не показана либо у которых проведенные ее попытки оказались неэффективными. Многие пациенты данной категории включаются в рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) для изучения эффективности фармакотерапии и для определения прогноза заболевания без проведения реваскуляризации. Приблизительно 40% пациентов данной группы в течение 6 месяцев будет проведена ампутация, а 20% – погибнут [18–20]. В результате наблюдения установлено, что в течение 1 года только 50% пациентов останутся живы без операции массивной ампутации, 25% пациентов погибнут и 25% – будут нуждаться в массивном оперативном вмешательстве. Таким образом, диагноз КИНК имеет негативное прогностическое значение в отношении смертности пациентов и жизненной функции конечности.

У пациентов с КИНК клинические симптомы и осложнения обусловлены патофизиологическими нарушениями вследствие многоуровневого сосудистого поражения [21]. Как представлено на рисунке 2, кроме состояния общей гипоперфузии по причине артериального стеноза характерно нерациональное кровоснабжение кожного покрова вследствие макро- и микроциркуляторных нарушений. Медикаментозная терапия направлена на восстановление микроциркуляции взамен реваскуляризации и обеспечивает лечение пациентов, которым не показаны эндоваскулярные вмешательства.

Медикаментозная коррекция сосудистого риска у пациентов с КИНК

Основными задачами при лечении пациентов с КИНК является уменьшение ишемической боли,

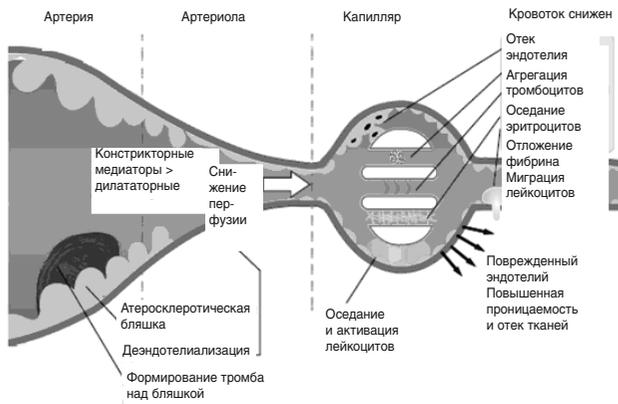


Рис. 2. Патопфизиология КИНК: обобщение микро- и макрососудистых нарушений, которые вносят свой вклад в снижение перфузии тканей и появление симптомов у пациентов с КИНК

заживление язв, предупреждение потери конечности, улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Существует несколько медикаментозных подходов к лечению. В таблице 2 представлена доказательная база для каждого метода, а ниже – они описаны подробнее.

Таблица 2. Резюме методов консервативной терапии КИНК

Лечение	Исход
Отказ от курения	Снижает риск сердечно-сосудистых событий, темпы прогрессирования заболевания и необходимость ампутации. Для достижения полного отказа наиболее эффективна терапия бупропионом в комбинации с заместительной терапией никотином
Снижение уровня липидов	Снижение уровня ЛПНП уменьшает уровень смертности и риск сердечно-сосудистых событий. Статины являются препаратами первой линии для контроля уровня фракций холестерина
Антигипертензивная терапия	Уменьшает риск сердечно-сосудистых событий. Ингибиторы АПФ, помимо антигипертензивного действия, обладают дополнительными положительными эффектами
Контроль уровня глюкозы крови (у пациентов с сахарным диабетом)	<i>Недостаточно данных для определения эффективности метода в отношении снижения темпов прогрессирования ЗПА и уменьшения риска сердечно-сосудистых заболеваний</i>
Снижение уровня гомоцистеина	<i>Недостаточно данных для определения пользы метода</i>
Антиагреганты	Аспирин уменьшает риск сердечно-сосудистых событий и артериальной окклюзии. Клопидогрел может быть назначен в качестве альтернативы аспирину. Рутинное назначение двойной антитромбоцитарной терапии не рекомендовано
Антикоагуляция	<i>Не рекомендовано назначение антикоагулянтов (варфарина или гепарина) в качестве препаратов первой линии для профилактики сосудистого тромбоза и сердечно-сосудистых событий.</i> Антикоагулянты могут быть назначены в качестве адъювантной терапии у некоторых пациентов с аутологичными венозными шунтами
Тромболизис	Имеет большое значение при острой ишемии конечности и окклюзии шунтов; дальнейшие исследования рекомендованы для определения оптимального препарата и техники внутривенного введения
Нафтидрофурил	<i>Недостаточно данных для рекомендаций</i>
Цилостизол	<i>Недостаточно данных для рекомендаций</i>
Пентоксифиллин	Отсутствие положительного эффекта от применения при КИНК
Простагландины	<i>Нет убедительных доказательств положительного эффекта от применения</i>
Генная терапия/ терапия факторами роста	<i>Предварительные исследования продемонстрировали перспективность и безопасность методики, но необходимы дальнейшие исследования</i>
Терапия стволовыми клетками	<i>Предварительные исследования продемонстрировали перспективность и безопасность методики, но необходимы дальнейшие исследования</i>

Примечание: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, КИНК – критическая ишемия нижних конечностей, ЗПА – заболевание периферических артерий. Полужирным шрифтом выделены методы, обладающие доказанной эффективностью. Курсивом выделены методы, для подтверждения или опровержения эффективности которых недостаточно доказательных данных. Полужирным курсивом выделены методы, которые неэффективны для лечения КИНК.

Как отмечалось ранее, пациенты с КИНК подвержены высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний, и поэтому нуждаются в активной коррекции факторов риска. Межобщественный консенсус по ведению пациентов с заболеваниями периферических артерий (TASC II) [18–20], Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация сердца [1, 22], Европейское кардиологическое общество [23] и Шотландское межколлегальное сообщество по разработке протоколов [24] опубликовали полноценные руководства по ведению пациентов с ЗПА.

Эффективность коррекции факторов риска у пациентов с КИНК изучена мало, но на данный момент получено достаточно доказательств эффективности данных методов у пациентов с ЗПА. Это позволяет экстраполировать полученные результаты на подгруппу пациентов с КИНК.

Отказ от курения

Давно доказана взаимосвязь курения и повышенного риска развития атеросклероза. Действительно, смертность, риск ампутации конечности, окклюзии периферических шунтов и сердечно-сосудистых событий

имеют дозозависимую корреляцию с табакокурением [25–27]. Систематический обзор 20 исследований продемонстрировал, что отказ от курения сопровождается уменьшением относительного риска смертности на 36% в сравнении с аналогичным риском у пациентов, продолжающих курить [показатель относительного риска (ОР) 0,64; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,71] [25]. Менее очевидно влияние отказа от курения на жизнеспособность конечностей. Исходя из этого, важность отказа от курения следует объяснять пациентам на примере сердечно-сосудистых событий, прогрессирования болезни и ампутации, а не в ракурсе симптоматического лечения. Существует большое количество доказано эффективных способов полного отказа от курения [28–31].

Гиперлипидемия

Повышение уровней общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов и липопротеинов (а) являются независимыми факторами риска развития ЗПА. Напротив, повышенные уровни липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и аполипопротеинов (а-1) оказывают протективный эффект на стенку сосуда. Согласно рекомендациям TASC II [18–20] уровень ЛПНП у пациентов с ЗПА, независимо от наличия или отсутствия симптомов, должен составлять менее 2,59 ммоль/л. При наличии в анамнезе сосудистых заболеваний других локализаций (например, ИБС), рекомендованный целевой уровень ЛПНП составляет 1,81 ммоль/л. При наличии у пациентов симптомов ЗПА статины являются препаратами первой линии для снижения уровня холестерина ЛПНП и уменьшения риска сердечно-сосудистых событий. В ходе изучения подгруппы из 6748 пациентов с ЗПА, принимавших участие в исследовании Heart Protection, было выявлено значительное снижение общей смертности, сосудистой смертности, частоты острых коронарных синдромов, инсультов и некоронарных реваскуляризации при приеме симвастатина [32].

Минимальное пороговое значение холестерина, ниже которого отсутствовал бы положительный эффект статинов, не было выявлено. У пациентов с ЗПА, у которых выявлены патологические отклонения фракций ЛПВП и холестерина, следует рассмотреть назначение фибратов и/или ниацина с целью коррекции дислипидемии.

Артериальная гипертензия

Во всех рекомендациях по лечению артериальной гипертензии (АГ) подчеркивается необходимость строгого контроля артериального давления (АД) у пациентов с атеросклерозом, включая пациентов с ЗПА. В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов рекомендованное целевое АД для всех пациентов с АГ составляет 140/90 мм рт.ст., а для пациентов с СД или цереброваскулярной патологией – 130/90 мм рт.ст. Пациенты с КИНК относятся к группе пациентов высокого риска, таким образом, для них рекомендовано достижение нижнего целевого значения АД [33]. У пациентов с КИНК целевым является достижение нормотензивного состояния. Однако необходим строгий контроль за снижением давления для предупреждения

критического снижения перфузии конечности и прогрессирования заболевания. Периоды резкого снижения АД могут увеличить вероятность ампутации.

Все антигипертензивные лекарственные средства уменьшают риск сердечно-сосудистых событий, в основном – за счет непосредственного снижения АД. В исследовании Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) в подгруппе, включавшей 4046 пациентов с ЗПА, было продемонстрировано снижение риска на 22% у больных, рандомизированных для назначения ингибитора АПФ рамиприла, в сравнении с группой плацебо, не зависящей от снижения АД. Возможно, ингибиторы АПФ обладают кардиопротекторным действием, не зависящим от их антигипертензивной эффективности. На основании полученных данных группа специалистов TASC II рекомендует назначение препаратов данной группы пациентам с ЗПА.

В прошлом использование блокаторов β -адренорецепторов (β -адреноблокаторов) при ЗПА было ограничено по причине возможного прогрессирования симптомов на фоне данной терапии. Однако данное опасение не нашло подтверждения в РКИ, поэтому β -адреноблокаторы свободно могут быть назначены при перемежающейся хромоте [35]. Назначение β -адреноблокаторов особенно необходимо у пациентов с сопутствующей ИБС, поскольку данная группа препаратов обладает кардиопротекторным действием.

Сахарный диабет

Активный контроль уровня глюкозы в крови при СД 1-го и 2-го типа снижает частоту микрососудистых осложнений (ретинопатии и нефропатии), но эффективность контроля гликемии у пациентов с ЗПА не так очевидна. Основной причиной этому является отсутствие исследований гликемического профиля у пациентов с СД и ЗПА. Необходимы дальнейшие исследования для изучения влияния контроля гликемии на течение ЗПА. Тем не менее, рекомендовано поддержание нормального уровня гликемии, так как это снижает частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого риска.

Антиагрегантная терапия

Рабочей группой исследователей антитромботических препаратов (Antithrombotic Trialists' Collaboration) был проведен метаанализ клинических испытаний антиагрегантной терапии у пациентов высокого риска с сосудистыми заболеваниями [36]. Среди пациентов с ЗПА, получавших антиагрегантные препараты (9716 пациентов в 42 исследованиях), было отмечено пропорциональное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт и сосудистая смертность на 23%. Подобные положительные эффекты отмечались у пациентов, страдающих перемежающейся хромотой и перенесших операцию шунтирования периферических артерий или ангиопластику. В большинстве исследований с участием пациентов, страдающих ЗПА, был использован тиклопидин, в остальных – исследовались эффекты аспирина, пикотамида, дипиридамола и клопидогрела. Выводы, сделанные в ходе систематического обзора [37],

подтверждают данные, которые были получены Рабочей группой исследователей антитромбоцитарных препаратов. Следует отметить, что применение тиклопидина ограничено, так как препарат вызывает нейтропению и тромбоцитопению. Кроме уменьшения риска инфаркта миокарда, инсульта и сосудистой смертности, у пациентов с ЗПА антиагрегантные препараты также уменьшают риск артериальной окклюзии. На основании метаанализа 54 РКИ с участием пациентов с перемежающейся хромотой было доказано, что аспирин уменьшает риск артериальной окклюзии в сравнении с плацебо, а тиклопидин уменьшает потребность в реваскуляризации [38].

Рекомендованная доза аспирина составляет 75–150 мг [24] или 75–325 мг [22, 39]. Как альтернатива аспирину для профилактики сердечно-сосудистых событий может быть назначен клопидогрел [18–20, 22, 39]. В исследовании «Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA)» при анализе подгруппы пациентов, принимающих клопидогрел, из которых только четверть страдали ЗПА, было выявлено, что двойная антиагрегантная терапия клопидогрелом и аспирином имела незначительное преимущество перед терапией только аспирином и ассоциировалась с повышенным риском кровотечения [40]. Таким образом, не существует убедительных данных в пользу двойной антитромбоцитарной терапии, поэтому ее назначение не рекомендовано у пациентов с ЗПА [40].

Антикоагулянтная терапия

Опыт применения варфарина у пациентов с атеросклерозом основан на результатах исследований у пациентов с ИБС. В двух метаанализах было продемонстрировано, что варфарин в средних и высоких дозах снижает смертность, риск инфаркта и инсульта, но при этом повышает частоту кровотечений [41, 42]. При сравнении эффективности варфарина (с достижением целевого МНО 3,0–4,5) и аспирина (в дозе 80 мг) у пациентов, перенесших операцию обходного инфраингвинального шунтирования по поводу облитерирующей болезни периферических артерий, число послеоперационных окклюзий шунтов было сходным в двух группах [43]. Риск кровотечения у пациентов, принимающих антикоагулянты, был почти в два раза выше. Таким образом, на данный момент недостаточно данных, чтобы рекомендовать антикоагулянтную терапию для профилактики сосудистых осложнений или артериальной окклюзии у пациентов с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей.

В Кокрановском систематическом обзоре было рассмотрено применение гепарина при перемежающейся хромоте [44]. Не было выявлено статистически значимой разницы в числе сердечно-сосудистых событий при назначении гепарина в сравнении с плацебо. Отсутствуют данные о положительном или отрицательном влиянии подкожного введения гепарина в сочетании с приемом аспирина на длину проходимой дистанции [45]. Таким образом, пациентам с перемежающейся хромотой не рекомендовано назначение гепарина.

Гомоцистеин

Повышение уровня гомоцистеина является независимым фактором риска развития атеросклероза. Его уровень может быть снижен с помощью витаминов группы В и фолиевой кислоты, но влияние снижения уровня гомоцистеина на течение облитерирующего заболевания периферических артерий не изучалось. В двух исследованиях, в которых рассматривалось назначение витаминов группы В и фолиевой кислоты в качестве дополнительной терапии у пациентов с ИБС, не было выявлено положительного эффекта и предполагался вред [46, 47]. Таким образом, активное снижение уровня гомоцистеина у пациентов с ЗПА не рекомендовано.

Медикаментозная патогенетическая и симптоматическая терапия

Несмотря на то, что основной тематикой данного обзора является медикаментозная терапия облитерирующих ЗПА, следует подчеркнуть, что физическая реваскуляризация эндоваскулярным или открытым хирургическим методом остается основным методом лечения данного заболевания. Нехирургические методы лечения назначаются в качестве адьювантной терапии после реваскуляризации, если сохраняются симптомы заболевания, или как альтернатива хирургическим методам у пациентов, которым реваскуляризация не показана. В качестве первичной терапии у пациентов с КИНК были исследованы несколько препаратов.

Первичная терапия при КИНК

Простаноиды

Простаноиды предотвращают активацию лейкоцитов и тромбоцитов, защищая таким образом сосудистый эндотелий. Последний систематический обзор использования простаноидов при КИНК включал 20 РКИ, общее количество участников составило 2724 пациента [48]. Было исследовано внутривенное введение простагландина (ПГ) E1, внутриартериальное введение ПГЕ1, внутривенное введение илопроста, низкодозовая инфузия илопроста, пероральное применение илопроста, внутривенное введение простаглицина (ПГ I2), липоэкрапроста и ципростена. Сравнение проводилось с плацебо и другими фармакологическими препаратами. В ходе метаанализа было выявлено, что простаноиды эффективны при лечении боли покоя (ОР 1,32; 95% ДИ 1,10–1,57) и при заживлении язв (ОР 1,54; 95% ДИ 1,22–1,96). Отсутствовало статистически значимое различие в количестве ампутаций и уровне смертности при назначении простаноидов, но илопрост оказывал положительный эффект в виде уменьшения числа массивных ампутации (выше/ниже колена) (ОР 0,69; 95% ДИ 0,52–0,93). К побочным эффектам простаноидов относятся головная боль, покраснение лица, тошнота, рвота и диарея. В нескольких случаях удалось изучить отдаленные последствия, на основании которых можно сделать выводы о влиянии терапии на дальнейшее течение заболевания. Авторы пришли к выводу, что несмотря на некоторый положительный эффект данной терапии, отсутствует достаточная

доказательная база, основанная на качественных метаанализах однородных продолжительных исследований по изучению эффективности и безопасности применения простаноидов у пациентов с КИНК. Поэтому необходимы дальнейшие высококачественные испытания. В ходе последующего двойного слепого плацебо-контролируемого исследования были изучены краткосрочные и долгосрочные эффекты аналога ПГ I2 тапростена, при внутривенном введении его дважды в сутки в течение 2 недель [49]. Статистически значимое улучшение ранних (полное устранение боли у пациентов без язв и уменьшение размера язв более чем на 30% при их наличии) и отсроченных (уменьшение числа ампутаций) показателей лечения отсутствовало. Таким образом, не было выявлено преимуществ данного препарата в сравнении с плацебо.

В небольшом исследовании был выявлен положительный эффект эпопростенола (терапевтическая форма ПГ I2), который проявлялся в уменьшении боли у пациентов с тяжелой формой облитерирующих ЗПА [50]. Несмотря на это, данный препарат не нашел широкого применения в клинической практике для лечения пациентов с КИНК.

Пентоксифиллин

Принято считать, что пентоксифиллин (или окспентифиллин) улучшает кровоток благодаря повышению способности клеток к деформации и снижению вязкости крови [51, 52]. В одном исследовании было продемонстрировано снижение уровня боли у пациентов с КИНК, получающих пентоксифиллин в дозе 600 мг дважды в сутки [53]. Однако в другом исследовании не было выявлено существенного улучшения при аналогичном способе применения [54]. Таким образом, на данный момент недостаточно доказательных данных для того, чтобы рекомендовать назначение пентоксифиллина для лечения КИНК.

Цилостазол

Цилостазол показан для лечения симптомов перемежающейся хромоты, но его применение при КИНК изучено недостаточно. В небольшом исследовании при изучении влияния цилостазола на перфузионное давление в сосудах кожи конечностей со значительной ишемией было показано, что препарат улучшает микроциркуляцию. [55]. Небольшое количество доказательных данных свидетельствует, что цилостазол улучшает клинический исход у пациентов с КИНК. В ходе ретроспективного анализа данных 618 пациентов, которым было выполнено эндоваскулярное стентирование по причине КИНК (356 пациентам был назначен цилостазол на усмотрение хирурга) оценивался клинический исход заболевания в зависимости от факта назначения цилостазола. Лечение препаратом было ассоциировано с более высокой частотой сохранения конечности без ампутации, но не влияло на общую выживаемость и частоту повторных реваскуляризации [56]. По причине отсутствия РКИ у пациентов с КИНК недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать назначение цилостазола у данной группы пациентов.

Нафтидрофурил

Последний Кокрановский обзор, касающийся эффективности внутривенной терапии нафтидрофурилом, включал 8 исследований с участием в целом 269 больных [57]. Выполненные исследования были низкого качества, а терапия препаратом – непродолжительной. При изучении конечного результата было выявлено статистически незначимое снижение уровня боли и процента некротических осложнений. Таким образом, на данный момент недостаточно доказательных данных для того, чтобы рекомендовать назначение данного препарата при КИНК.

Ангиогенные факторы роста

В течение последних нескольких лет большое внимание уделялось исследованиям по применению факторов роста и трансферных генов для стимуляции ангиогенеза и улучшения кровотока при лечении КИНК. В большинстве исследований изучалось внутримышечное введение фактор-содержащих плазмидов, с целью стимуляции местной продукции аналогичных факторов. Фактор роста фибробластов, фиксированный на желатиновом гидрогеле, прошел клинические исследования первой фазы и был признан безопасным [58]. Большое количество факторов роста, включая фактор роста гепатоцитов (HGF) [59–62], фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) [63] и основной фактор роста фибробластов [64], и их комбинации были изучены в исследованиях первой фазы для определения их эффективности и безопасности. Большинство исследований продемонстрировали безопасность данной терапии, а некоторые выявили даже положительный эффект в сравнении с плацебо, который проявлялся уменьшением уровня боли и снижением пальце-плечевого индекса [66, 67].

В более крупном РКИ (n=104) было обнаружено, что применение фактора роста гепатоцитов ассоциировано с существенными изменениями лодыжечно-плечевого и пальце-плечевого индекса, уменьшением боли и заживлением язв в сравнении с плацебо, хотя данные показатели эффективности относятся ко второстепенным.

В РКИ, в котором пациенты получали внутримышечные инъекции невирусного (NV1) фактора роста фибробластов (FGF) или плацебо, не было выявлено существенного различия в первостепенном показателе эффективности – заживлении язв, но применение NV1 FGF было ассоциировано с уменьшением риска ампутации [69]. В более крупном РКИ не было выявлено значительного преимущества во времени до момента массивной ампутации при применении того же фактора роста [70]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в небольшом РКИ (n=54) при применении эндотелиального фактора роста. Отсутствовало значимое различие в числе ампутаций у пациентов с критической ишемией и СД, но отмечалось некоторое клиническое улучшение и положительная динамика второстепенных показателей – индексов давления [71]. В целом, применение факторов роста на первый взгляд выглядит перспективным и безопасным, но необходимы дальнейшие РКИ для подтверждения их эффективности.

Терапия стволовыми клетками

Лечение стволовыми клетками рассматривается как перспективный метод терапии, направленный на индукцию ангиогенеза. Данное предположение было изучено в нескольких исследованиях [72]. Метаанализ исследований с участием пациентов с ЗПА продемонстрировал, что терапия аутологичными стволовыми клетками эффективна в отношении многих параметров заболевания. Было проведено несколько пилотных исследований с участием пациентов с КИНК. В большинстве исследований применялись гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста для мобилизации мононуклеаров периферической крови [73–75], эндотелиальные клетки-предшественники [76] или CD34+ клетки [77], которые вводились внутримышечно. Также исследовалось применение нефракционированных мононуклеарных клеток костного мозга, полученных аспирационным методом [78]. В большинстве исследований данный метод был признан безопасным и эффективным в отношении улучшения тканевой перфузии и уменьшения числа ампутаций. Однако одно пилотное исследование было досрочно остановлено по причине повышения частоты серьезных осложнений, таких как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и мезентериальный тромбоз.

Аналогично применению факторов роста, лечение стволовыми клетками выглядит перспективно, но для подтверждения эффективности необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования.

Гипербарическая оксигенация

Эффективность гипербарической оксигенации при КИНК не доказана. Результаты Кокрановского обзора свидетельствуют, что гипербарическая оксигенация у пациентов с СД эффективна в отношении заживления язв при учетном сроке 6 недель, но при сроке 1 год данные результаты не подтверждаются, к тому же, отсутствует значимое различие в количестве массивных ампутаций [79]. Следует учесть методологические недостатки, так как не у всех пациентов, принимающих участие в исследовании, отмечалось ЗПА. Несмотря на это, в руководствах TASC II приветствуется использование гипербарической оксигенации у определенных пациентов, у которых ревазуляризация неэффективна [18–20].

Вспомогательная лекарственная терапия

С целью улучшения функционирования имплантированных стентов или шунтов целесообразно назначение дополнительной медикаментозной терапии.

Антиагрегантная терапия

Как было сказано выше, всем пациентам с ЗПА для уменьшения сердечно-сосудистого риска должна быть назначена антиагрегантная терапия. Данные препараты эффективны для поддержания проходимости стентов и шунтов. В метаанализе было показано, что относительный риск окклюзии инфраингвинального шунта у пациентов, принимающих аспирин, составляет 0,78 [80]. Результаты последнего Кокрановского

обзора свидетельствуют, что антиагрегантная терапия более эффективна для поддержания проходимости протезов, чем венозных шунтов. В том же обзоре указывалось, что статистически значимое повышение уровня выживаемости или снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, которым выполнена операция шунтирования, при применении аспирина отсутствовало. Применение аспирина показано пациентам, которым выполнена ангиопластика сосудов нижних конечностей [82]. Welch и соавторы [83] исследовали эффективность комбинированной терапии клопидогрелом и аспирином после операции подколенного шунтирования. Исследователи установили, что в общей популяции пациентов комбинация препаратов не оказывает положительного эффекта на комбинированную первичную конечную точку – индекс окклюзии шунтов или потребность в ревазуляризации, число ампутаций выше голени и смертность в сравнении с монотерапией аспирином. Следует отметить, что комбинированная двойная терапия улучшает исход у пациентов с протезированными шунтами без значимого увеличения риска кровотечения.

Антикоагулянтная терапия

В последнем Кокрановском обзоре были подведены итоги применения адьювантной антикоагулянтной терапии [84]. Было продемонстрировано, что у пациентов после инфраингвинального венозного шунтирования терапия антагонистами витамина К, такими как варфарин, – более эффективна в сравнении с терапией ингибиторами агрегации тромбоцитов, но у пациентов с искусственными шунтами такого преимущества не наблюдалось. Ввиду того, что данное исследование недостаточно убедительно, авторы рекомендуют проведение дальнейших РКИ для сравнения эффективности антикоагулянтных препаратов с плацебо или антиагрегантами.

Применение стентов с лекарственным покрытием

Использование стентов с лекарственным покрытием для предупреждения развития неинтимальной гиперплазии является стандартом при коронарной ангиопластике. В последних исследованиях изучалось преимущество данных стентов при ЗПА. В качестве покрытия для стентов и баллонов используется сиролимус, эверолимус и паклитаксел. Считается, что стенты и баллоны с покрытием безопасны и могут быть эффективны для предупреждения рестеноза [85]. По мере завершения исследований и накопления доказательных данных относительно применения стентов и баллонов с покрытием можно будет сделать вывод об их эффективности в отношении предупреждения частоты рестенозов.

Тромболизис

При резком снижении перфузии конечности наступает острая ишемия, которая представляет угрозу жизнеспособности конечности. В большинстве случаев причиной ишемии является тромбоз пораженного сосуда, либо тромбоэмболия. В более редких случаях диагностируется окклюзия шунта, травма или тромбоз

периферической аневризмы [86, 87]. У пациентов с тромбозом аневризматического мешка или окклюзией шунта клинические проявления ишемии наступают в течение нескольких часов, а у пациентов с хроническим тромбозом – могут быть отсроченными. Возможен также тромбоз шунта. Целью неотложной терапии является предотвращение прогрессирования тромбоза и усугубления ишемии, для этого используется антикоагулянтная терапия гепарином. Реканализация артерии и восстановление перфузии может быть проведено несколькими способами: хирургическим, введением тромболитиков либо с помощью различных эндоваскулярных техник удаления тромба. В данном разделе основное внимание уделяется тромболитическому. В последнем Кокрановском обзоре при сравнении эффективности хирургического вмешательства и тромболитического при острой ишемии конечности не было выявлено существенных различий в частоте сохранения жизнеспособности конечности или ее некроза через 30 дней, 6 месяцев или 1 год после оказания помощи. У пациентов, которым был проведен тромболитический, отмечался повышенный риск инсульта, массивного кровотечения и периферической тромбозации в течение 30 дней после процедуры. Однако следует учесть, что тромболитический считается менее серьезной процедурой в сравнении с хирургическим вмешательством. Исходя из полученных доказательных данных, ни один метод не имеет преимуществ перед другим, и решение в каждом случае должно приниматься с учетом индивидуальных особенностей пациента, квалификации хирурга и ресурсов данного лечебного учреждения.

В дальнейших Кокрановских обзорах сравнивались методы проведения тромболитического [89]. Внутриартериальный тромболитический признан более эффективным в сравнении с внутривенным, который, к тому же, ассоциирован с более высоким риском кровотечения. Тромболитический был наиболее эффективным при расположении катетера в тромбе. Терапия «высокими дозами» и методом «форсированной инфузии» облегчает устранение тромба, но не влияет на частоту ампутаций и потребность в дополнительных процедурах. Для выбора оптимальной техники необходимы дальнейшие исследования.

Существует большое количество тромболитических препаратов для лечения острой ишемии конечности. Данные последнего Кокрановского обзора свидетельствуют, что внутриаортальное введение рекомбинантного

тканевого активатора плазминогена (rt-PA) более эффективно для восстановления проходимости сосуда в сравнении с внутривенным введением rt-PA или внутриаортальным введением стрептокиназы [90]. Количество геморрагических осложнений не зависит от вида терапии. Данный обзор включал небольшие исследования, поэтому дать точные рекомендации сложно. Применение тромболитического при окклюзии шунтов у пациентов с ЗПА несколько отличается. Данный метод применяется в течение многих лет и в большинстве случаев эффективен в качестве единственной процедуры. Однако некоторые пациенты нуждаются в хирургическом и эндоваскулярном вмешательстве [91].

В заключение следует отметить, что тромболитический играет важную роль в лечении КИНК и окклюзии шунтов. Наиболее эффективным принято считать внутриаортальное введение тромболитиков. Для определения оптимального препарата и техники введения необходимы дальнейшие исследования. По мере накопления доказательного опыта в будущем преимущество отдастся новым эндоваскулярным техникам.

Заключение

ЗПА имеет атеросклеротическую природу и ассоциировано с высоким уровнем заболеваемости и смертности – как по причине патологии артерий, так и в связи с повышенным риском сердечно-сосудистых событий. Критическая ишемия нижних конечностей является конечной стадией заболевания. Медикаментозная терапия играет большую роль при коррекции факторов риска для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Менее изучена роль медикаментозной терапии при лечении симптомов и осложнений гипоперфузии конечности. Хирургическая и эндоваскулярная реваскуляризация являются основными методами лечения КИНК, но медикаментозная терапия может быть назначена в качестве дополнения к хирургическим методам или пациентам, которым хирургическое вмешательство не показано. В настоящее время исследуются новые медикаментозные подходы с применением факторов роста, стволовых клеток и генной терапии, что открывает новые перспективы для консервативной терапии в будущем.

*Статья опубликована
в Journal of Internal Medicine. – 2013. – Vol. 274. – P. 295–307.
Список литературы находится в редакции.
Перевод: Ирина Федорова*



П.И. Никульников



А.Н. Быцай

П.И. Никульников, доктор медицинских наук, профессор, заведующий Отделом хирургии магистральных сосудов, А.Н. Быцай, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Отдела хирургии магистральных сосудов, Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины

Хирургические аспекты лечения критической ишемии нижних конечностей у больных с окклюзионно-стенотическими поражениями артерий нижних конечностей

— Подавляющее большинство пациентов ангиохирургических стационаров, которым показана реконструктивно-восстановительная операция на периферическом артериальном русле, составляют больные с критической ишемией тканей нижних конечностей. Под термином критическая ишемия понимают снижение индекса регионарного систолического давления до 50 мм рт.ст., пальцевого давления — до 30 мм рт.ст., плече-лодыжечного индекса — до 0,3 (TASC II). Кроме того, существуют и клинические, субъективные критерии — необходимость постоянной анальгезирующей терапии на протяжении не менее 2 недель, постоянная боль покоя, усиливающаяся в ночное время; необходимость опускания конечности во время сна. Подобные симптомы обусловлены глубокими нарушениями микроциркуляторного русла дистальных отделов конечности: парез прекапиллярных сфинктеров, резкий дефицит капиллярного кровотока, усиление кровообращения по шунтирующим микрососудам, активация необратимых свободно-радикальных реакций в тканях в условиях длительной гипоксии. Особенностью нарушения со стороны регионарной гемодинамики является значимое снижение линейных и объемных скоростных показателей, повышение, а в последующем — парез периферического сосудистого сопротивления — «пустое» микроциркуляторное русло. При этом обращает на себя внимание тот факт, что ряд больных с подобными гемодинамическими нарушениями проходит лечение у других специалистов по поводу нейропатий, миозитов, артритов. Это, безусловно, негативно влияет на своевременность оказания специализированной ангиохирургической помощи. Причиной выраженных гемореологических изменений при критической ишемии являются продленные (более 20 см) окклюзии магистральных артерий нижних конечностей на фоне облитерирующего атеросклероза, сахарного диабета, облитерирующего эндартериита, тромбангиита. Причем у 85% больных критической ишемией констатированы поражения двух и более артериальных сегментов. Прогноз у таких пациентов неутешительный. Подавляющему большинству больных в течение 6 месяцев (со дня постановки диагноза — критическая ишемия) выполняется высокая ампутация нижней конечности. Перспективы приоритетного консервативного лечения пациентов в стадии критической ишемии совре-

менными вазодилататорами (илопрост, вазопростан, ВАП-20, альпростадил) — сомнительны. Данное утверждение базируется на низких потенциальных возможностях коллатерального и «пустого» микроциркуляторного русла в условиях критической ишемии при многоуровневых окклюзионных поражениях проксимальных отделов магистрального артериального русла. «Золотым стандартом» в лечении больных с вышеперечисленными изменениями регионарной гемодинамики и микроциркуляции является выполнение реконструктивной операции. Особенностью выполнения оперативного вмешательства в условиях критической ишемии является своевременность, включение в кровоток значимых коллатеральных путей, объективизация адекватности ретроградного (воспринимающего) русла, профилактика и лечение реперфузионных реакций. Существует и ряд нерешенных, спорных вопросов хирургической тактики — этапность или одномоментность при выполнении многоуровневых реконструкций, интраоперационная оценка дистального артериального русла конечности, четкие показания к дифференциации эндоваскулярных и открытых хирургических вмешательств. Как за рубежом, так и в Украине перспективным направлением в лечении многоуровневых окклюзий в условиях критической ишемии являются «гибридные» технологии. В данном случае методики эндоваскулярных и открытых реконструкций рассматриваются как взаимодополняющие, решающие одну проблему одномоментно. Однако при этом существуют открытые вопросы: этапность вмешательств при продленных субтотальных стенозах, дезагрегантная и антикоагулянтная поддержка, материальное обеспечение «гибридных» операционных.

Таким образом, хирургическое лечение как приоритет в лечении больных с окклюзионными поражениями артерий нижних конечностей в условиях критической ишемии — бесспорно, что созвучно с мнением Европейской ассоциации сосудистых хирургов (TASC II). Кроме того, современные инновационные технологии и подходы в хирургии критической ишемии позволяют добиться результатов, какие ранее были отмечены у больных со II стадией артериальной недостаточности — проходимость реконструированных сегментов у 65% пациентов в отдаленные сроки (до 36 месяцев).

АНОНС

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

**IV науково-практична конференція
Української асоціації фахівців з серцевої
недостатності «Серцева недостатність:
від фундаментальної науки до клінічної
практики»
10–11 квітня 2014 р., м. Київ**

Запрошуємо вас взяти участь у роботі
IV конференції Української асоціації фахівців
з серцевої недостатності, яка відбудеться
у м. Києві 10–11 квітня 2014 року.

Основні питання

- Що пропонує УАФСН вітчизняним кардіологам?
- Частота серцевих скорочень і клінічний прогноз: що нового?
- Як правильно титрувати блокатор β-адренорецепторів при ХСН?
- Результати вітчизняного кооперативного дослідження КОМФОРТ-СН.
- Круглий стіл «Серцева ресинхронізуюча терапія – сучасний стандарт лікування ХСН».

- Біомаркери при ХСН: клінічна користь та перспективи.
- Корекція залізодефіциту – нова терапевтична мета при ХСН.
- Конкурс стендових наукових доповідей.

Повна версія програми буде доступна з 25.03.2014 р. на сайтах: www.strazhesko.org.ua та www.ukrsn.com. Заявки на стендові доповіді приймаються на e-mail: org-vavilova@yandex.ru.

Місце проведення

Готель «Космополіть»,
м. Київ, вул. В. Гетьмана, 6.

Проїзд

метро Шулявська.

Реєстрація

10 квітня – з 8.30 до 15.00

11 квітня – з 8.30 до 13.00

Всі зареєстровані учасники отримують сертифікати затвердженого зразка.

Оргкомітет

03680, м. Київ-151,
вул. Народного ополчення, 5
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка
М.Д. Стражеска» НАМН України
телефони для довідок:
(044) 249-70-03, 275-66-22
факс: (044) 249-70-03, 275-42-09
e-mail: stragh@bigmir.net,
org-vavilova@yandex.ru.

ІНФОРМАЦІЯ

5–6 червня 2014 року ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України» спільно з Харківською медичною академією післядипломної освіти МОЗ України та Харківським національним медичним університетом МОЗ України проводить у м. Харків 58-му науково-практичну конференцію з міжнародною участю «Українська школа ендокринології» (підстава: Реєстр проведення з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій і наукових семінарів на 2014 рік, п. 128, стор. 71).

Програму конференції складуть учбові лекції з основних питань сучасної ендокринології, які прочитають провідні вчені з наукових і науково-педагогічних центрів України та зарубіжжя.

Учасники конференції отримують збірники повних текстів лекцій.

Оргкомітет

L. Norgen¹, W.R. Hiatt², J.A. Dormandy, M.R. Nehler, K.A. Harris
и F.G.R. Fowkes от имени Рабочей группы TASC II

¹Отделение хирургии, Университетский Госпиталь, Оребро, Швеция;

²Медицинская школа Университета Колорадо и Профилактический центр Колорадо, Денвер, США

Межобщественный согласительный документ по ведению пациентов с заболеванием периферических артерий (TASC II)

Введение

Трансатлантический межобщественный согласительный документ по ведению больных с заболеванием периферических артерий (TASC) был опубликован в январе 2001 года [1–3] и явился результатом взаимодействия 14 медицинских и хирургических обществ сосудистых хирургов, сердечно-сосудистых хирургов, сосудистых радиологов и кардиологов Европы и Северной Америки. Этот всеобъемлющий документ имел огромное влияние на специалистов, оказывающих помощь больным с заболеваниями сосудов. В последующие годы были изданы документ CoCaLis [4] и Руководство по ведению больных с заболеванием периферических артерий Американского колледжа кардиологии/ Американской ассоциации сердца [5]. С целью вовлечь в ряды читателей не только специалистов по заболеваниям сосудов, но и врачей первичного звена, контактирующих с пациентами с заболеванием периферических артерий (ЗПА), в 2004 году был инициирован еще один проект по созданию согласительного документа. Это новый консенсус создавался с широким международным участием, включая специалистов из Европы, Северной Америки, Азии, Африки и Австралии, и с использованием большего объема самой разнообразной информации. Целью этого вновь созданного консенсуса было не просто расширение списка литературы, а создание краткого документа (по сравнению с изданием 2000 года), сконцентрированного на ключевых моментах диагностики и ведения больных, и обновление информации, основанной на новых публикациях и новейших руководствах. Поэтому в этом документе можно обнаружить цитаты и без соответствующих ссылок, так как авторы считают, что они в настоящее время являются общепринятыми с уже существующей доказательной базой. Рекомендации распределены

в соответствии с уровнем их доказательности. Также следует упомянуть, что качественная практика основывается на синтезе упоминавшихся выше научных доказательств, предпочтения больных, доступности оборудования и обученного персонала. Качественная практика также включает в себя направление к соответствующему специалисту.

Процесс создания документа

Были отобраны представители 16 обществ из Европы, Северной Америки, Австралии, Южной Африки и Японии, которые и сформировали новую Рабочую группу в 2004 году. Также в нее были включены специалисты в области экономики здравоохранения, исходного лечения и медицины доказательств, которые участвовали в доработке текста следующих разделов: анамнез, эпидемиология и факторы риска; модификация факторов риска; перемежающаяся хромота; критическая ишемия конечностей; острая ишемия конечностей; технологии (вмешательства/реваскуляризации и визуализация).

Рабочая Группа сделала обзор литературы и после интенсивных встреч и обсуждений выдвинула ряд черновых документов с четкими рекомендациями по диагностике и лечению ЗПА. Каждое участвовавшее общество рассмотрело и прокомментировало эти черновые документы. Представители обществ доставили эти комментарии обратно в Рабочую группу, где были обсуждены все поправки, дополнения и изменения, предложенные обществами, и принят Согласительный документ в окончательном виде.

Затем были вновь приглашены участвующие общества для рассмотрения окончательного документа и его одобрения, если у них не было возражений. Если какое-либо из обществ не одобрило рекомендацию – это отмечено в окончательной версии документа. Поэтому,

за исключением таких случаев, данный Согласительный документ представляет точку зрения каждого участвующего общества.

По сравнению с оригинальным TASC больше внимания уделено сахарному диабету (СД) и ЗПА. Текст составлен таким образом, что специалисты в области сосудистой патологии по-прежнему могут найти большую часть необходимой для себя информации, тогда как врачи общего профиля и первичного звена легко найдут руководство по диагностике и диагностическим процедурам, направлению больных и ожидаемому результату различных видов лечения.

Уровни доказательности рекомендаций

Рекомендации и отдельные утверждения распределены в соответствии с руководством, изданным бывшим Американским агентством по политике здравоохранения и исследованиям [6], которое в настоящее время переименовано в Агентство по исследованиям в здравоохранении и качеству (табл. 1).

Просьба принять во внимание, что такое разделение основано на степени существующих в настоящее время доказательств и необязательно связано с клинической значимостью.

Таблица 1. Уровни доказательности рекомендаций

Уровни доказательности	Рекомендации
A	Основываются как минимум на одном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании хорошего качества и содержания по теме рекомендации
B	Основываются на хорошо проведенном клиническом исследовании по теме рекомендации, но с неудовлетворительной рандомизацией
C	Основываются на доказательствах, предоставленных экспертной комиссией или мнениями и/или клиническим опытом признанных отдельных экспертов (т.е. не было проведено качественных исследований)

Благодарности

Процесс создания этого документа поддерживался образовательным грантом фирмы sanofi-aventis. Дополнительная помощь в опубликовании документа была оказана Bristol-Myers Squibb. Спонсоры не участвовали в дискуссии и не давали рекомендации по написанию руководства. Управляющий комитет TASC благодарит администрацию и отдел логистики компании Medicus International и лично доктора Барбару Бит.

РАЗДЕЛ А: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

А1. Эпидемиология

Планировать ведение пациента с ЗПА следует в свете эпидемиологии болезни, ее естественного течения и, в частности, модифицируемых факторов риска системного заболевания, также как и факторов риска, определяющих возможность ухудшения кровотока конечности.

А1.1 Встречаемость и распространенность асимптомных заболеваний периферических артерий

Общая распространенность заболевания, основанная на объективных подсчетах, была оценена в нескольких эпидемиологических исследованиях и варьирует в пределах 3–10%, возрастая до 15–20% среди больных старше 70 лет [7–9]. Встречаемость асимптомных ЗПА может быть подсчитана только при использовании неинвазивных методов исследования среди населения. Наиболее распространенная методика – измерение лодыжечно-плечевого индекса – ЛПИ (детально методика измерения ЛПИ рассмотрена в разделе С2.1). Снижение ЛПИ $\leq 0,9$ вызвано гемодинамически значимым стенозом артерии; методика часто используется для гемодинамической характеристики ЗПА. Снижение ЛПИ ниже 0,9 при наличии симптоматики обладает 95% чувствительностью в выявлении ангиограмм, указывающих на ЗПА, и 100% чувствительностью в определении здоровых субъектов. В нескольких исследованиях было проведено обследование населения на предмет поиска симптомных и асимптомных пациентов с использованием этого критерия. Соотношение симптомных и асимптомных больных не зависит от возраста и обычно находится в пределах от 1:3 до 1:4. Исследование Edinburgh Artery Study при использовании дуплексного сканирования выявило, что у 1/3 асимптомных пациентов с ЗПА имеется окклюзия крупной артерии нижней конечности [10]. В исследовании PARTNERS (PAD Awareness, Risk and Treatment: New Resources for Survival) было обследовано 6979 человек на предмет ЗПА с помощью измерения ЛПИ (ЗПА определялось как ЛПИ $\leq 0,9$ или наличие в анамнезе предшествующей реваскуляризации). Обследовались люди старше 70 лет или в возрасте 50–69 лет с факторами риска развития заболевания сосудов (курение, СД) в 320 учреждениях первичного обращения в США [11]. ЗПА было выявлено у 1865 больных, которые составили 29% от числа обследованных. Классическая перемежающаяся хромота присутствовала у 5,5% больных со впервые диагностированным ЗПА и у 12,6% больных с ранее диагностированным ЗПА. В недавнем National Health and Nutritional Examination Survey было обследовано 2174 человека старше 40 лет [9]. Распространенность ЗПА, определяемого как снижение ЛПИ менее 0,9, варьировала от 2,5% в возрастной группе 50–59 лет до 14,5% среди людей старше 70 лет (информация о доле больных с ЛПИ $\leq 0,9$ и с симптомами заболевания артерий нижних конечностей не публиковалась). По результатам аутопсий среди взрослого населения у 15% мужчин и 5% женщин, которые при жизни не предъявляли жалоб, были выявлены стенозы более 50% артерий нижних конечностей. Интересно сравнить эти данные со сведениями о том, что 20–30% людей с окклюзией как минимум одной коронарной артерии при аутопсии при жизни тоже были асимптомными. Относительное несоответствие данных о встречаемости симптомных ЗПА связано с методологией, но в общем можно сделать вывод, что на каждого пациента с симптомным ЗПА приходится от трех до четырех пациентов с ЗПА без симптомов перемежающейся хромоты.

А1.2 Встречаемость и распространенность симптомных заболеваний периферических артерий

Перебегающая хромота — ПХ (определение см. в разделе С1.1) обычно диагностируется на основании наличия мышечной боли в нижней конечности при физической нагрузке, которая проходит после короткого отдыха. С эпидемиологическими целями было создано несколько опросников. При рассмотрении методик выявления ПХ необходимо помнить о том, что несмотря на то, что ПХ является основным симптомом ЗПА, выявление этого признака не обязательно всегда указывает на наличие или отсутствие ЗПА. Больной с тяжелым ЗПА не всегда демонстрирует симптомы ПХ из-за других состояний, которые ограничивают выполнение физической нагрузки, или он ведет малоподвижный образ жизни. Напротив, у некоторых пациентов с симптомами, напоминающими ПХ, может не быть ЗПА (к примеру, спинальный стеноз может сопровождаться схожими симптомами при отсутствии ЗПА). Также симптомы ПХ у больных с невыраженным ЗПА могут появляться только при значительной физической нагрузке.

Ежегодную встречаемость ПХ вычислить тяжелее, хотя это имеет, возможно, меньшее значение по сравнению с распространенностью (в отличие от относительно меньшей группы больных с критической ишемией — КИ). Распространенность ПХ составляет от 3% среди пациентов в возрасте 40 лет до 6% в возрасте 60 лет. Этот показатель оценивался в нескольких крупных популяционных исследованиях; на рисунке А1 показана рассчитанная в зависимости от размера выборки средняя распространенность ПХ. В относительно молодых возрастных группах ПХ чаще встречается среди мужчин, однако в пожилых возрастных группах эта разница между мужчинами и женщинами нивелируется. В этих популяционных исследованиях был выявлен удивительный факт: 10–50% больных с ПХ никогда не консультировались с врачом по поводу своих симптомов.

А1.3 Эпидемиология заболеваний периферических артерий в различных этнических группах

Принадлежность к неевропеоидной расе — фактор риска развития ЗПА. Среди населения негроидной расы риск развития ЗПА выше в два раза, причем этот рост не может быть объяснен только высокими уровнями

встречаемости других факторов риска (таких как СД, артериальная гипертензия или ожирение) [12]. Высокая распространенность артериитов, поражающих дистальное артериальное русло, также описана среди молодого населения негроидной расы Южной Африки.

А2. Факторы риска возникновения заболеваний периферических артерий

Несмотря на то, что многие факторы, которые описываются в этом разделе, называются «факторами риска», во многих случаях лишь их ассоциация с развитием болезни служит доказательством. Критерием, который мог бы дать основание фактору называться «фактором риска», могло бы быть проспективное контролируемое исследование, показывающее, что воздействие на этот фактор позволяет воздействовать и на развитие или течение заболевания, так как было показано в случае отказа от курения или лечения дислипидемии. Риск также может быть любое метаболическое или циркуляторное расстройство, ассоциированное с СД.

А2.1 Раса

В Североамериканском исследовании национального здоровья и режима питания было выявлено, что ЛПИ $\leq 0,9$ чаще встречается среди негроидного населения неиспанского происхождения (7,8%) по сравнению с европеоидным населением (4,4%). Этот факт был подтвержден в недавнем исследовании GENOA (Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy) [13], которое также показало, что это различие полностью не может быть объяснено только различием во встречаемости классических факторов риска развития атеросклероза.

А2.2 Половая принадлежность

Распространенность ЗПА (симптомных или асимптомных) несколько выше среди мужчин, чем среди женщин, особенно в молодых возрастных группах. Среди больных с ПХ соотношение мужчин и женщин варьирует между 1:1 и 2:1. Это соотношение в некоторых исследованиях достигает как минимум 3:1 в выраженных стадиях болезни, таких как КИ. Напротив, в других исследованиях показано более равномерное распределение ЗПА между полами и даже превалирование его среди женщин с КИ.

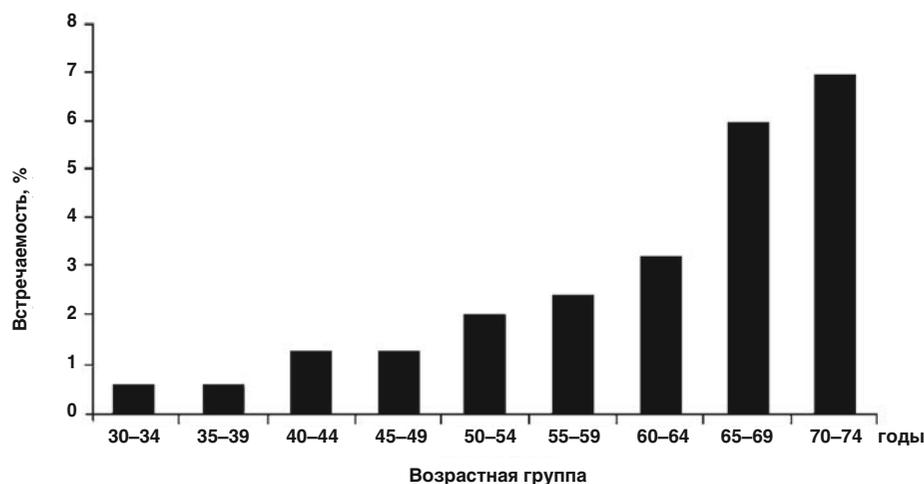


Рис. А1. Средняя встречаемость перебегающей хромоты (симптомного ЗПА) по данным крупных популяционных исследований

A2.3 Возраст

Скачок в распространенности и встречаемости ЗПА с увеличением возраста хорошо показан в разделе эпидемиологии (рис. А1).

A2.4 Курение

Связь между курением и развитием ЗПА впервые была показана в 1911 году, когда Erb опубликовал сообщение о том, что ПХ в три раза чаще встречается среди курильщиков по сравнению с некурящими. Таким образом, советы по снижению количества выкуриваемых сигарет или отказу от курения имеют длительную историю. Было предположено, что связь между курением и развитием ЗПА — даже сильнее, чем между курением и ишемической болезнью сердца (ИБС). Кроме того, диагноз ЗПА ставится на 10 лет раньше у курильщиков по сравнению с некурящими. Тяжесть ЗПА коррелирует с количеством выкуриваемых сигарет. Злостные курильщики имеют в четыре раза больший риск развития ПХ по сравнению с некурящими. Отказ от курения ассоциируется со снижением частоты встречаемости ПХ. Результаты Edinburgh Arterial Study [10] показывают, что относительный риск ПХ у курильщиков составляет 3,7 по сравнению с 3,0 — у бросивших курить (в течение последних 5 лет).

A2.5 Сахарный диабет

Во многих исследованиях была продемонстрирована связь между СД и развитием ЗПА. В целом, ПХ встречается в два раза чаще среди больных СД по сравнению с лицами без диабета. У больных СД каждое увеличение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 1% приводит к 26% увеличению риска развития ЗПА [14]. За последние десять лет появляется все больше свидетельств в пользу того, что инсулинорезистентность играет ключевую роль в группировании кардиометаболических факторов риска, включающих гипергликемию, дислипидемию, артериальную гипертензию и ожирение. Инсулинорезистентность — фактор риска развития ЗПА даже у людей без СД, повышающий риск примерно на 40–50% [15]. ЗПА у больных СД — значительно агрессивнее, с ранним вовлечением крупных сосудов в купе с дистальной симметричной нейропатией. Необходимость высокой ампутации у больных СД возникает в 5–10 раз чаще по сравнению с лицами без диабета. Свой вклад в увеличение частоты ампутаций вносит и сенсорная нейропатия со снижением резистентности к развитию инфекционных осложнений. Основываясь на этих свидетельствах, Американская диабетическая ассоциация рекомендует проводить скрининг пациентов с СД на ЗПА и измерение ЛПИ каждые 5 лет [16].

A2.6 Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) связана с развитием всех форм сердечно-сосудистых заболеваний, включая ЗПА. Тем не менее, относительный риск развития ЗПА при АГ ниже, чем при СД или курении.

A2.7 Гиперлипидемия

В Фремингемском исследовании уровень холестерина натощак выше 7 ммоль/л (270 мг/дл) ассоциировался с удвоением частоты встречаемости ПХ, однако большей

прогностической силой обладало отношение общего холестерина (ОХС) к липопротеидам высокой плотности (ЛПВП). В другом исследовании у больных с ЗПА по сравнению с контрольной группой значительно повышался уровень триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов очень низкой плотности, липопротеидов промежуточной (низкой) плотности, триглицеридов промежуточной плотности и снижался уровень ЛПВП [17]. Несколько исследований показали, что уровень ОХС является мощным независимым фактором риска развития ЗПА, в других — эта зависимость не была продемонстрирована. Также предполагается, что курение сигарет усиливает эффект гиперхолестеринемии. Существуют свидетельства того, что лечение гиперлипидемии снижает как темпы прогрессирования ЗПА, так и встречаемость ПХ. Имеется информация о связи между ЗПА, его прогрессированием и системными осложнениями — и гипертриглицеридемией. Липопротеин (а) также является значительным независимым фактором риска ЗПА.

A2.8 Маркеры воспаления

В отдельных сравнительно недавних исследованиях было показано, что у асимптомных пациентов, у которых в последующие 5 лет разовьется ЗПА, повышен уровень содержания С-реактивного белка (СРБ) по сравнению с больными схожего возраста, но остающихся асимптомными. Риск развития ЗПА в два раза выше при нахождении СРБ в верхнем квартиле (по отношению к основанию) по сравнению с СРБ в нижнем квартиле.

A2.9 Повышенная вязкость крови и гиперкоагуляционные состояния

У больных с ЗПА отмечается повышенный уровень гематокрита и вязкость крови, возможно — как следствие курения. В нескольких исследованиях были выявлены высокие уровни фибриногена плазмы крови, что также является фактором риска развития тромбоза. Также было показано, что и повышенная вязкость крови, и гиперкоагуляция являются маркерами или факторами риска плохого прогноза.

A2.10 Гипергомоцистеинемия

Среди больных с сосудистыми заболеваниями чаще встречается гипергомоцистеинемия, чем в общей популяции, где ее встречаемость составляет 1%. Сообщается, что гипергомоцистеинемия наблюдается у 30% молодых больных с ЗПА. Предположение о том, что гипергомоцистеинемия может быть независимым фактором риска развития атеросклероза, доказано в нескольких исследованиях. Гипергомоцистеинемия может быть более сильным фактором риска развития ЗПА, чем ИБС.

A2.11 Хроническая почечная недостаточность

Существует связь между почечной недостаточностью и ЗПА, которую доказывают некоторые недавние исследования. В исследовании HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) почечная недостаточность независимо ассоциировалась с развитием ЗПА в будущем у женщин в период постменопаузы [19].

А2.12 Заключение

На рисунке А2 схематично отображено воздействие или связи между некоторыми вышеперечисленными факторами риска и ЗПА, с поправкой на существующую доказательную базу.

А3. Судьба конечности

А3.1 Асимптомная стадия

Существующая информация позволяет предположить, что прогрессирование ЗПА не зависит от того, имеется или отсутствует в настоящее время симптоматика со стороны конечности. Также нет оснований для предположения, что риск местного ухудшения с развитием КИ зависит от наличия или отсутствия симптомов перемежающейся хромоты. Появится ли симптоматика или нет – зависит во многом от степени физической активности человека. Это одна из причин, по которой у некоторых больных сразу появляются симптомы КИ без предшествующей ПХ. К примеру, у пациента со сниженными до порогового значения ЛПИ, ниже которых развивается ишемическая боль, и ведущего слишком малоподвижный для появления перемежающейся хромоты образ жизни, КИ может развиться после относительно небольшой травмы (иногда нанесенной самостоятельно), так как при этом уровне перфузии ранка не может зажить. Очень важно выявить эту группу больных еще в то время, когда уход за стопой и контроль факторов риска может улучшить исход. Функциональное ухудшение в течение 2 лет связано с исходными ЛПИ и причиной, вызвавшей симптомы

со стороны конечности [20]. Низкие ЛПИ связаны с более быстрым уменьшением, к примеру, дистанции ходьбы в течение 6 минут.

А3.2 Перемежающаяся хромота

Несмотря на то, что ЗПА часто носит прогрессирующий характер в плане патологии, во многих случаях клиническое течение ЗПА, как ни странно, носит стабильный характер. Тем не менее, у больного с ЗПА сохраняются значительные функциональные ограничения. Заслуживающие доверия цифры приводятся в больших популяционных исследованиях. Вся созданная доказательная база за последние 40 лет, прошедшие с классического исследования Bloog, не меняет того факта, что только у четверти больных с перемежающейся хромотой наступает значительное ухудшение. Эта стабилизация клинического состояния может быть связана с развитием коллатерального кровообращения, адаптацией мышечного метаболизма к ишемии или изменениями походки больного с вовлечением менее ишемизированных мышц. Состояние оставшихся 25% больных с перемежающейся хромотой ухудшается; чаще это возникает в первые годы после установления диагноза (7–9%) по сравнению с 2–3% ежегодного ухудшения в последующие годы. Такая клиническая стабильность связана с восприятием самим больным тяжести перемежающейся хромоты. Комплексное обследование подобных больных, включающее измерение дистанции безболевого ходьбы, показывает прогрессирующие заболевания [20].

Более недавние обзоры также отмечают, что высокая ампутация – сравнительно редкий исход перемежающейся хромоты – необходима только у 13,3% больных в течение 5 лет. Два крупных исследования, наблюдавшие специально не отбравшихся больных, – Базельское и Фремингемское [21, 22] – обнаружили, что только у менее чем 2% пациентов с ЗПА требуется высокая ампутация. Несмотря на то, что все больные с недостаточностью кровообращения конечности опасаются высокой ампутации, их можно уверить в том, что это редкий финал, за исключением пациентов с СД (рис. А3).

У больного с недавно появившейся хромотой тяжело предсказать риск развития ухудшения. В прогрессирование ЗПА свой вклад вносят все факторы риска, упомянутые в разделе А2. ЛПИ могут служить, возможно, лучшим инструментом для индивидуального прогнозирования, потому что если ЛПИ у больного резко уменьшаются – то, скорее всего, они и дальше будут снижаться в отсутствии успешного лечения. Показано, что у пациентов с перемежающейся хромотой лучшим предиктором ухудшения ЗПА, т.е. появления необходимости в реконструкции или высокой ампутации, является ЛПИ <0,5 с относительным риском более 2 по сравнению с больными, у которых ЛПИ выше 0,5. Исследования также демонстрируют, что риск развития тяжелой ишемии или потери конечности у больных с низким лодыжечным давлением (40–60 мм рт.ст.) составляет 8,5% ежегодно.



Рис. А2. Соотношение риска развития симптомных заболеваний периферических артерий. Лечение факторов риска и воздействие на исход ЗПА описаны в разделе В

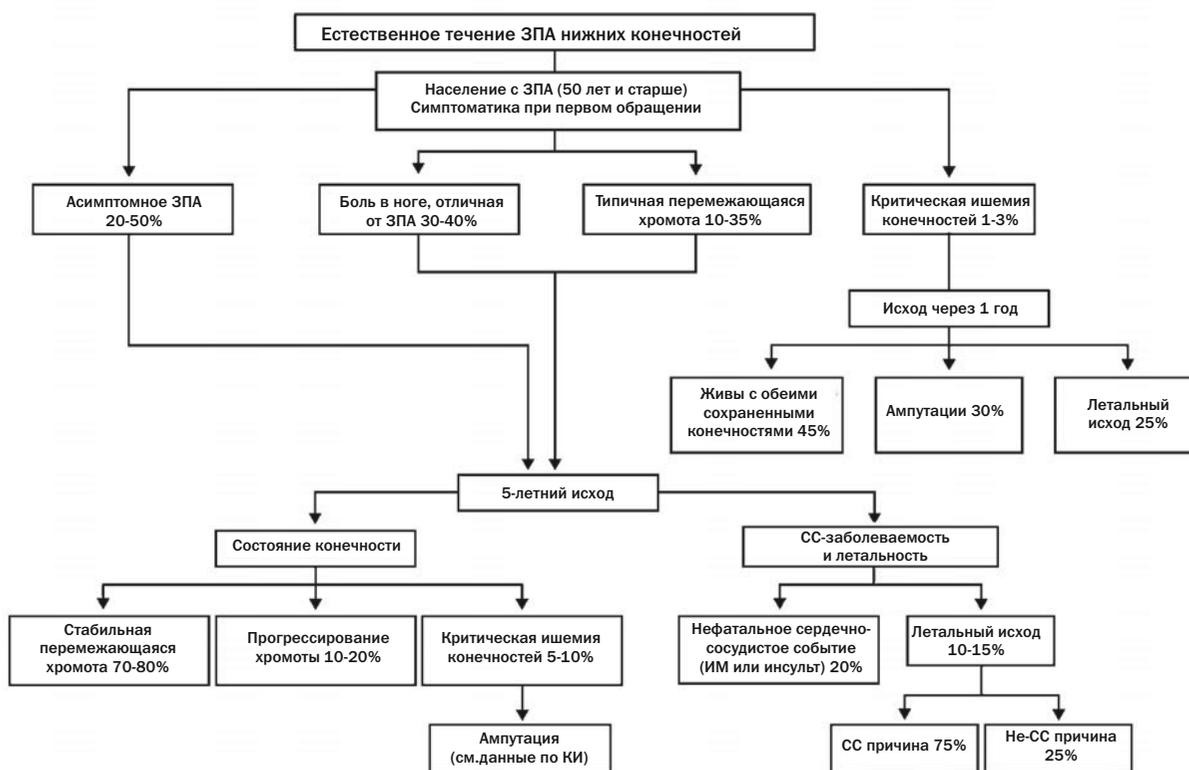


Рис. А3. Судьба пациента с перемежающейся хромотой (заимствовано из руководства АСС/АНА)

ЗПА – заболевание периферических артерий, КИ – критическая ишемия конечностей, СС – сердечно-сосудистый, ИМ – инфаркт миокарда. Публикуется с разрешения Hirsch A.T. et al. // J. Am. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 1239–1312.

А3.3 Критическая ишемия конечностей

Единственное заслуживающее доверие популяционное исследование по критической ишемии упоминает о 220 новых случаях КИ на 1 млн населения в год [23]. Однако существуют косвенные свидетельства о частоте КИ, выведенные из исследований по прогрессированию ПХ, а также допущений на основании частоты высоких ампутаций. К удивлению, встречаемость КИ, вычисленная с использованием таких различных методологических подходов, – почти одинаковая. Она равна примерно 500–1000 новым случаям КИ среди населения Европы или Северной Америки на 1 млн ежегодно.

В ряде исследований был проведен анализ факторов риска, возможно, связанных с развитием КИ (рис. А4). Эти факторы носят независимый характер и взаимно отягощают друг друга.

В настоящее время нереально описать естественное течение КИ, так как большинство этих больных получают какое-либо лечение. Вид лечения во многом зависит от центра, в который попал пациент. Крупные исследования показывают, что около половины из больных с КИ подвергаются различным вариантам реваскуляризации, тогда как в наиболее активных центрах эта цифра достигает 90%. На рисунке А5 приведены доли различных видов первичного лечения пациентов с КИ и их судьба через 1 год.

Было проведено несколько качественных, многоцентровых исследований по фармакотерапии КИ. Они относятся к подгруппе больных с нереконструктабельным состоянием артерий или с неудавшимися попытками реваскуляризации (только таких пациентов

включали в рандомизированные плацебо-контролируемые клинические фармакотерапевтические исследования). Получены удручающие результаты: в течение 6 месяцев около 40% больных потеряют конечность и до 20% пациентов умрут (необходимо принять во внимание, что эти сведения относятся к 6-месячному периоду наблюдения и не могут напрямую быть связаны с данными о судьбе больного через год, приведенными на рисунке А5).

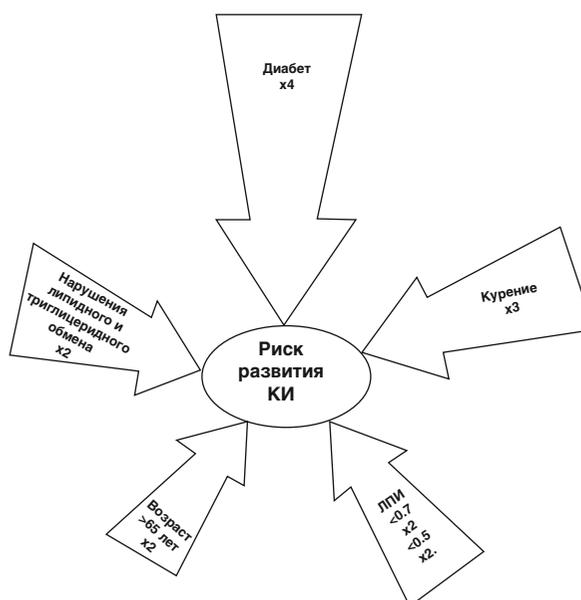


Рис. А4. Относительная амплитуда воздействия факторов риска на вероятность развития критической ишемии конечностей у пациентов с заболеванием периферических артерий КИ – критическая ишемия конечностей.

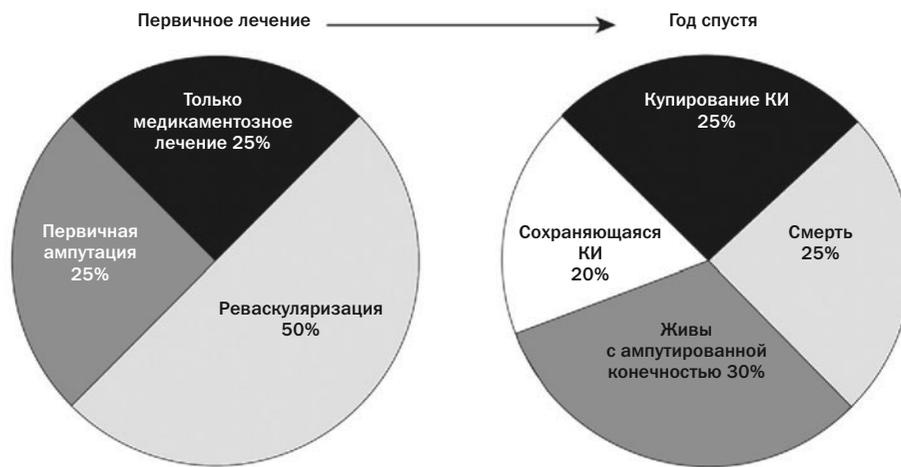


Рис. А5. Судьба пациента с хронической критической ишемией конечностей
КИ – критическая ишемия конечностей.

А3.4 Острая ишемия нижних конечностей

Острая ишемия означает быстро развивающееся или внезапное уменьшение перфузии конечности, обычно приводящее к появлению новых или ухудшению уже существующих симптомов и часто угрожающее жизнеспособности конечности. Прогрессирование ЗПА от перемежающейся хромоты до ишемической боли, трофических язв или гангрены может происходить постепенно или быстро, что отражает внезапное уменьшение перфузии. Острая ишемия также может развиваться в связи с эмболией или острым тромбозом у прежде асимптомного больного.

Практически не существует информации относительно частоты встречаемости острой ишемии нижних конечностей, но в нескольких национальных регистрах и региональных обзорах приводится следующая цифра: 140/миллион/год. Частота острой ишемии, связанной с эмболией, уменьшилась за последние годы, возможно – как следствие уменьшения ревматического поражения клапанов сердца, улучшения наблюдения за такими больными и антикоагулянтного лечения пациентов с трепетанием предсердий. Напротив, чаще стали встречаться случаи тромботической острой ишемии. Даже при широком использовании новейших эндоваскулярных техник, включая тромболитис, большинство авторов сообщает о 10–30% ампутаций в течение 30 дней.

А3.5 Ампутация

Существует противоречивое мнение, часто подогреваемое непроверенными ретроспективными сведениями о крупных и меняющихся группах населения, о значительном снижении частоты ампутаций в связи с увеличившимся количеством реваскуляризирующих процедур у больных с КИ. Если быть точными, независимые исследования из Швеции, Дании и Финляндии показали, что увеличившиеся доступность и использование эндоваскулярных и хирургических вмешательств привели к значительному снижению количества ампутаций по поводу КИ. В Великобритании число высоких ампутаций вышло на плато, возможно отражая

увеличение количества успешных попыток спасения конечностей, но более старые исследования из США не выявили никакого воздействия реваскуляризаций на уровень ампутаций [24].

Концепция о том, что все больные, нуждающиеся в выполнении ампутации, проходят постепенное прогрессирование ЗПА от тяжелой перемежающейся хромоты к болям в покое, трофическим расстройствам, гангрене и, в финале, к ампутации, некорректна. Было обнаружено, что у более чем половины больных, подвергнутых ампутации ниже коленного сустава по поводу ишемии, не было симптомов ишемии конечности позднее 6 месяцев до операции [25]. Частота высоких ампутаций, исходя из больших популяционных или национальных регистров, варьирует от 120 до 500/миллион/год. Соотношение числа ампутаций выше и ниже колена в больших исследованиях составляет 1:1. Только 60% ампутаций ниже коленного сустава заживает первичным натяжением, 15% – после повторных вмешательств и 15% требует ампутации выше коленного сустава. 10% больных погибает в периоперационный период. Мрачный прогноз судьбы больных через год или два представлен на рисунке А6.

А4. Сопутствующие сосудистые заболевания

Так как ЗПА, ИБС или цереброваскулярные болезни являются проявлениями атеросклероза, то неудивительно, что эти три состояния обычно возникают и существуют вместе.

А4.1 Поражение коронарных артерий

Данные исследований распространенности коронарной болезни среди больных с ЗПА показывают, что выяснение анамнеза, клиническое обследование и электрокардиография выявляет ИБС и цереброваскулярную болезнь у 40–60% больных. В исследовании PARTNERS 13% из обследованных имели ЛПИ меньше 0,90 и не имели признаков ИБС или цереброваскулярной болезни, 16% – имели как ЗПА, так и симптомную ИБС или цереброваскулярную болезнь, 24% – имели симптомные ИБС и цереброваскулярную болезнь и

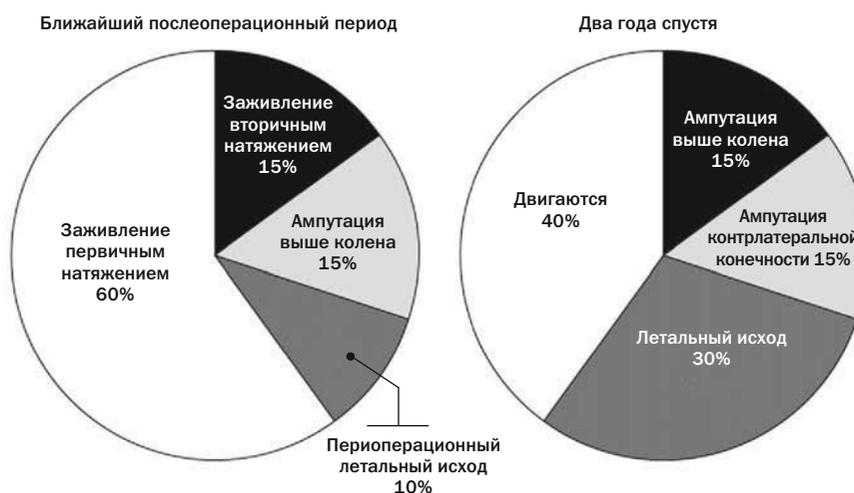


Рис. А6. Судьба пациента с ампутацией конечности ниже коленного сустава

нормальные значения ЛПИ [11]. Как в случае асимптомного ЗПА, диагностика ИБС зависит от чувствительности использованной методики выявления. При обращении к врачам первичного звена около половины больных с ЗПА также имеют ИБС и цереброваскулярную болезнь; среди госпитализированных больных с ЗПА частота ИБС – еще больше. Распространенность поражения коронарных артерий, выявляемого при коронарографии и компьютерной томографии – КТ (визуализация кальция в стенках венечных артерий), коррелирует со значениями ЛПИ. Неудивительно, что у больных с документированной ИБС чаще встречается ЗПА. Встречаемость ЗПА среди пациентов с ИБС по данным различных исследований составляет от 10 до 30%. Результаты аутопсий демонстрируют, что среди больных, умерших от инфаркта миокарда, в два раза чаще наблюдаются гемодинамически значимые стенозы подвздошных и сонных артерий по сравнению с больными, умершими по другой причине.

А4.2 Цереброваскулярная болезнь

Связь между ЗПА и цереброваскулярными поражениями слабее, чем между ЗПА и ИБС. При дуплексном сканировании поражение сонных артерий наблюдается у 26–50% больных с перемежающейся хромотой, но только 5% больных с ЗПА имеют в анамнезе какой-либо цереброваскулярный эпизод. Также существует сильная корреляционная зависимость между толщиной интимы сонной артерии и ЛПИ. На рисунке А7 приведена диаграмма соотношения поражений сонных, коронарных и периферических артерий по данным литературы. В исследовании REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) среди больных с диагностированным ЗПА 4,7% имели сопутствующую ИБС, 1,2% – сопутствующую цереброваскулярную болезнь и 1,6% – оба сопутствующих заболевания [26]. Таким образом, по данным этого исследования 65% больных с ЗПА имели клинические признаки поражения другого сосудистого бассейна. В другом исследовании, включавшем 2886 пациентов в возрасте старше 62 лет, только 37% обследованных не имели признаков поражения ни в одном сосудистом бассейне [27].

А4.3 Поражение почечных артерий

В исследованиях также учитывалась частота стенозов почечных артерий среди больных с ЗПА. Частота стеноза почечных артерий более 50% составила от 23 до 42% (сравните эти цифры с частотой поражения почечных артерий в общей популяции, страдающей артериальной гипертензией, которая равна примерно 3%). Хотя факт того, что сужение почечных артерий – тоже частично независимый фактор риска летального исхода у больных с ЗПА, специально не исследовался; известно, что стеноз почечной артерии более 50% ассоциирован с увеличением летальности в 3,3 раза по сравнению с общей популяцией.

А5 Судьба пациента

А5.1 Асимптомные пациенты и пациенты с перемежающейся хромотой

Повышение риска сердечно-сосудистых событий у больных с ЗПА связано с тяжестью поражения сосудов ног, которую можно количественно определить с помощью измерения ЛПИ. Ежегодное число сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт и сердечно-сосудистая смерть) составляет около 5–7%.

У пациентов с ЗПА, за исключением больных с КИ, ежегодная вероятность возникновения нелетального инфаркта миокарда составляет от 2 до 3%, риск развития

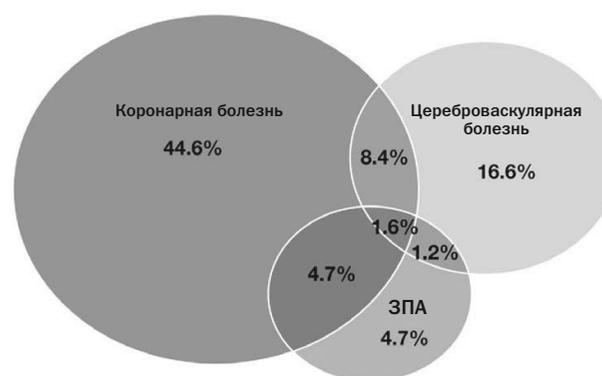


Рис. А7. Сочетание заболеваний, поражающих различные сосудистые бассейны [26] (на основании результатов исследования REACH)
ЗПА – заболевание периферических артерий.

стенокардии – от двух до трех раз выше, чем у среднестатистического человека того же возраста. Пяти-, десяти- и 15-летняя заболеваемость и летальность от любых причин составляет примерно 30%, 50% и 70% соответственно (см. рис. А3). ИБС является основной причиной смерти у больных с ЗПА (40–60%), цереброваскулярная болезнь служит причиной от 10 до 20% летальных исходов. Другие сосудистые события (чаще всего – разрыв аневризмы брюшной аорты) являются причиной 10% смертей. Таким образом, только 20–30% больных с ЗПА умирают по другим, не сердечно-сосудистым причинам.

Особенно интересны результаты тех исследований, которые показывают, что несмотря на модификацию основных факторов риска, таких как курение, гиперлипидемия и артериальная гипертензия, разница в уровне летальности между больными с ПХ и контрольной группой того же возраста сохраняется. На первый взгляд, это удивительно, но согласуется с тем утверждением, что наличие ЗПА означает присутствие выраженного и тяжелого системного атеросклероза, который, независимо от факторов риска, ответственен за летальность. На рисунке А8 суммированы результаты всех исследований, сравнивавших летальность у пациентов с перемежающейся хромотой и у людей того же возраста, но без нее. Как и ожидалось, две кривые отклоняются друг от друга, означая, что в среднем уровень летальности у больных с перемежающейся хромотой в 2,5 раза выше, чем у больных без нее.

А5.2 Тяжесть заболевания периферических артерий и выживаемость

Летальность среди больных с КИ составляет около 20% в течение первого года после появления симптомов; скудость информации об отдаленной выживаемости этих больных позволяет предположить, что подобная тенденция в летальности сохраняется и дальше (см. рис. А8). Летальность больных с острой ишемией в ближайшие сроки колеблется от 15% до 20%. Если больной выживает после эпизода острой ишемии, то дальнейшая его судьба схожа с судьбой пациента с перемежающейся хромотой или хронической КИ (в зависимости от исхода острой ишемии).

Наблюдается сильная корреляция между значениями ЛПИ, как маркера тяжести ЗПА, и летальностью. Этот

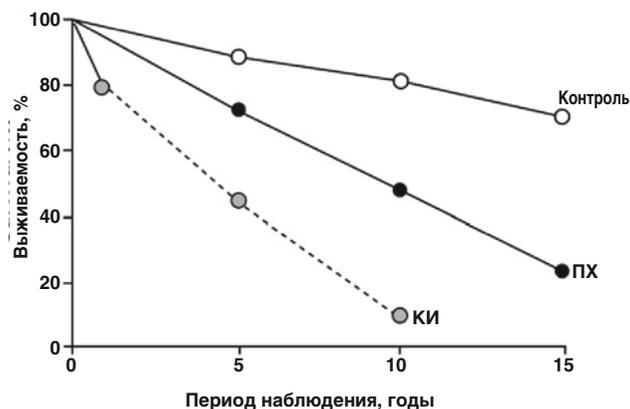


Рис. А8. Выживаемость пациентов с заболеванием периферических артерий
ПХ – перемежающаяся хромота, КИ – критическая ишемия конечностей.

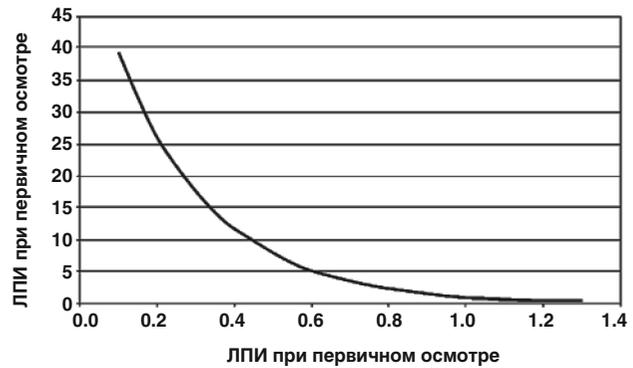


Рис. А9. Стандартизованный риск сердечно-сосудистых событий в зависимости от ЛПИ [29]. Данные, взятые из группы плацебо исследования *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes* [29], демонстрируют обратную корреляционную связь между ЛПИ и риском серьезных сердечно-сосудистых событий

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, СС – сердечно-сосудистый, ИМ – инфаркт миокарда.
Публикуется с разрешения Mehler P.S. et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 753–756.

факт продемонстрирован в ряде исследований, использовавших различные пограничные значения ЛПИ. Например, в исследовании, включавшем около 2000 человек с перемежающейся хромотой, летальность среди больных с ЛПИ < 0.5 в 2 раза превышала летальность среди пациентов с ЛПИ > 0.5 [28]. *Edinburgh Arterial Study* [10] показало, что ЛПИ является хорошим прогностическим фактором нелетальных и летальных сердечно-сосудистых событий, точно также, как и общей летальности, в неотобранной популяции. Также было продемонстрировано, что существует почти линейная зависимость между ЛПИ и фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями: каждое падение ЛПИ на 0.10 ассоциируется с 10% увеличением относительного риска развития сосудистого события. В исследовании, включавшем больных с сахарным диабетом 2 типа (рис. А9), чем ниже был ЛПИ, тем выше был 5-летний риск возникновения сердечно-сосудистого события [29].

РАЗДЕЛ В: КОРРЕКЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ФАКТОРОВ РИСКА И ЛЕЧЕНИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В1. Факторы риска

В1.1 Выявление пациентов с заболеванием периферических артерий среди населения

У больных с ЗПА присутствуют множественные факторы риска и распространенный атеросклероз, что ставит их в группу с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий, так же, как и больных с установленной ИБС [30]. Снижение артериального давления на уровне лодыжки по отношению к давлению на плече свидетельствует о периферическом атеросклеротическом поражении, что является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых событий. Самое последнее доказательство этому – метаанализ 15 популяционных исследований, который показал, что ЛПИ $\leq 0,9$ коррелировал с летальностью от любых причин независимо от оценки по Фремингемской

шкале риска [31]. Поэтому все существующие в настоящее время рекомендации, в том числе недавнее руководство по ЗПА Американского колледжа кардиологии/Американской ассоциации сердца, включают больных с ЗПА в группу высокого риска, которая требует интенсивной модификации факторов риска и проведения антитромботической терапии [5]. В этом разделе обсуждаются принципы выявления ЗПА как способ выделения больных высокого риска и модификации у них факторов риска развития сердечно-сосудистых событий.

Более 2/3 больных с ЗПА являются асимптомными или у них отмечается атипичная симптоматика и, таким образом, имеющееся у них системное заболевание сердечно-сосудистой системы может быть пропущено. К тому же, примерно у половины больных с ЗПА еще не было сердечно-сосудистых событий. Все это приводит к тому, что многие больные с ЗПА не обнаруживаются, соответственно у них неадекватно выявляются и корректируются факторы риска развития атеросклероза [11].

Первоначальное обследование больного с ЗПА включает в себя сбор анамнеза и физикальный осмотр. Жалобы на перемежающуюся хромоту позволяют заподозрить ЗПА, но значительно преувеличивают истинную распространенность ЗПА. Пальпируемый пульс на стопе обладает отрицательным прогностическим значением в 90% случаев и позволяет исключить диагноз ЗПА во многих случаях. В противоположность этому, отсутствие пульсации или ее ослабление также значительно переоценивает истинную распространенность ЗПА. Поэтому у всех больных с подозрением на ЗПА необходимо применение объективных методов исследования. Первичным неинвазивным тестом на ЗПА является измерение ЛПИ (дальнейшее обсуждение методики см. в разделе С2). Группы больных, подлежащих измерению ЛПИ при первичном обращении для выявления пациентов высокого риска, включают:

(1) больные, предъявляющие жалобы на боль в ногах при физической нагрузке;

(2) больные в возрасте 50–69 лет, у которых есть факторы риска развития сердечно-сосудистых болезней, и все больные старше 70 лет [11];

(3) больные с 10-летним риском развития сердечно-сосудистого события, равным 10–20%, и требующие дальнейшей оценки риска. Калькуляторы расчета риска развития сердечно-сосудистых событий доступны в настоящее время для публичного пользования, такие как SCORE для использования в Европе (www.escardio.org) и Фремингем для США (www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol).

Известно, что больные с ЗПА, которое определяется как снижение ЛПИ меньше 0,9, находятся в группе высокого риска развития сердечно-сосудистых событий (рис. В1). Как уже говорилось в разделе А, летальность среди пациентов с ЗПА составляет в среднем 2% в год, а частота нефатального инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти колеблется от 5 до 7% в год [32, 33]. В дополнение к этому, чем ниже ЛПИ – тем выше риск сердечно-сосудистого события (рис. В2) [34]. Схожая тенденция увеличения риска летального исхода наблюдается и среди больных с аномально высокими ЛПИ. Следовательно, аномальные значения ЛПИ позволяют выделить группу больных высокого риска, у которых требуется агрессивная модификация факторов риска и проведение антитромботической терапии.

В1.2 Модификация факторов риска

Как уже отмечалось выше, больные с ЗПА обычно имеют несколько сердечно-сосудистых факторов риска, благодаря которым они попадают в группу высокого риска возникновения сердечно-сосудистых событий. В этом разделе будут обсуждаться возможности модификации каждого фактора риска развития заболевания.

В1.2.1 Прекращение курения

Курение ассоциируется со значительно повышенным риском развития периферического атеросклероза. Тяжесть болезни, высокий риск ампутации конечности, тромбоз шунта и летальность напрямую связаны со стажем курения. Если помнить об этом, то отказ от курения

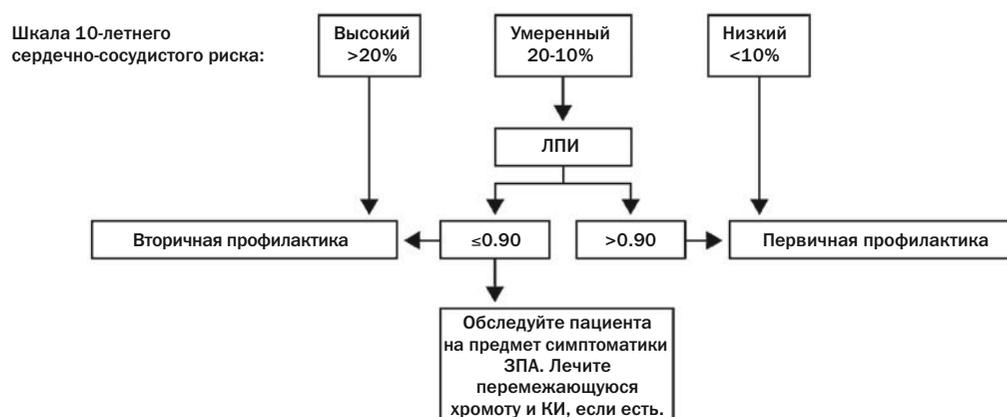


Рис. В1. Алгоритм использования ЛПИ в оценке риска среди населения. Первичная профилактика: дезагрегантная терапия не нужна; ЛПНП <3,37 ммоль/л (<130 мг/дл), за исключением пациентов с СД, у которых целевые значения ЛПНП <2,59 ммоль/л (<100 мг/дл) даже в отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний; рекомендуемое артериальное давление <140/90 мм рт.ст. или <130/80 мм рт.ст. у пациентов с СД/почечной недостаточностью. Вторичная профилактика: назначение дезагрегантной терапии необходимо; ЛПНП <2,59 ммоль/л (<100 мг/дл), у пациентов высокого риска <1,81 ммоль/л (<70 мг/дл); рекомендуемое артериальное давление <140/90 мм рт.ст. или <130/80 мм рт.ст. у пациентов с СД/почечной недостаточностью. См. раздел В1.2 и прилагающийся текст для ссылок. У больных с сахарным диабетом $HbA_{1c} < 7,0\%$

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, ЗПА – заболевание периферических артерий, КИ – критическая ишемия конечностей.

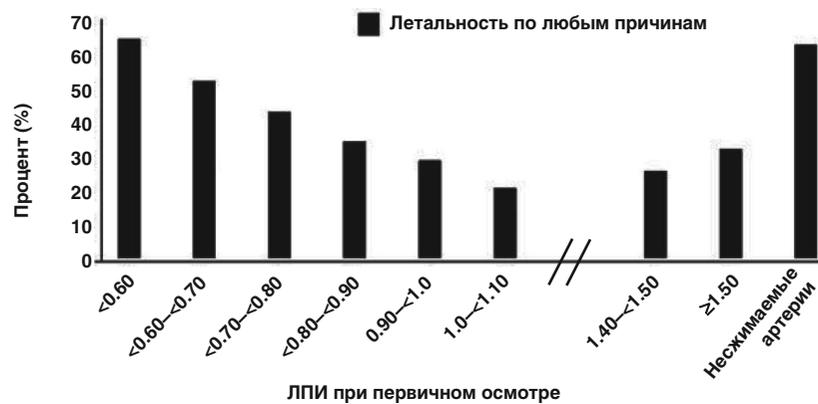


Рис. В2. Летальность по всем причинам в зависимости от ЛПИ при первичном осмотре. Повышение летальности наблюдалось при ЛПИ $<1,00$ и $>1,40$ [34]
ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс.
Публикуется с разрешения Resnick H.E. et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 109 (6). – P. 733–739.

становится краеугольным камнем лечения ЗПА, также как и ИБС [35]. Это дает основание применять другие лекарственные препараты для отказа от этой привычки.

У курильщиков средних лет со снижением жизненной емкости легких (ЖЕЛ) совет врача бросить курить, усиленный специальной программой и применением заменителей никотина, приводит к отказу от курения в 22% случаев в течение 5 лет по сравнению с 5% в контрольной группе [36]. К 14-му году выживаемость в основной группе была значительно выше. Ряд рандомизированных исследований доказал эффективность использования бупропиона у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, приводя к следующим уровням отказа от курения: 35%, 27% и 22% через 3, 6 и 12 месяцев по сравнению с 15%, 11% и 9% в контрольной группе [37]. Также было показано, что комбинированное лечение бупропионом и никотин-замещающими препаратами более эффективно, чем терапия этими препаратами по отдельности (рис. В3) [38]. Таким образом, возможным практическим подходом, помогающим пациенту бросить курить, может быть: советы врача бросить курить на каждом визите больного в сочетании с изменением образа жизни больного, его привычек, применением никотин-замещающих препаратов и антидепрессанта бупропиона.

Роль отказа от курения в лечении перемежающейся хромоты не столь очевидна: исследования показывают, что отказ от курения приводит к увеличению дистанции безболевой ходьбы у многих, но не у всех пациентов. Поэтому следует внушать больным, что они бросают

курить в первую очередь для предупреждения возникновения сердечно-сосудистых событий, также как и риска ампутации и прогрессирования болезни, но это совсем необязательно приведет к уменьшению симптоматики ЗПА сразу после отказа. Недавние исследования демонстрируют трехкратное увеличение риска тромбоза шунта после реконструкции у продолжающих курить по сравнению с отказавшимися от курения.

Рекомендация 1. Отказ от курения при заболевании периферических артерий

- Всем курящим пациентам должно быть неоднократно рекомендовано отказаться от курения [B].
- Все курящие пациенты должны получить рекомендации о том, как бросить курить, иметь возможность посещать групповую психотерапию и принимать никотин-замещающие препараты [A].
- Число бросивших курение может быть увеличено за счет добавления к терапии антидепрессантов (бупропиона) и никотин-замещающих препаратов [A].

В1.2.2 Снижение массы тела

Пациенты с превышением массы тела (индекс массы тела [ИМТ] 25–30) или ожирением (ИМТ >30) должны получить рекомендации по снижению массы тела за счет отрицательного баланса питания с уменьшением количества потребляемых калорий, ограничением количества углеводов и увеличением физических нагрузок.

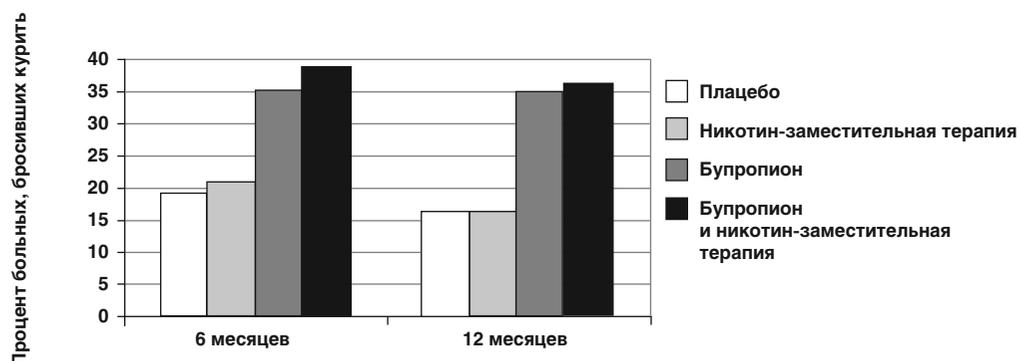


Рис. В3. Процент больных, бросивших курить, при приеме бупропиона SR, никотин-замещающих препаратов или их сочетания, по сравнению с плацебо [38]
Публикуется с разрешения Jorenby D.E. et al. // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340 (9). – P. 685–691.

В1.2.3 Гиперлипидемия

Независимые факторы риска развития ЗПА включают в себя повышенные уровни ОХС, ЛПНП, триглицеридов и липопротеина (а). Защитными факторами считаются повышенный уровень ЛПВП и аполипопротеина (а-1).

Непосредственные доказательства полезности использования статинов для снижения уровня ЛПНП при ЗПА были получены в HPS (Heart Protection Study) [33]. В это исследование было включено более 20 500 человек, у которых имелся высокий риск возникновения сердечно-сосудистых событий, из них 6748 больных с ЗПА, у многих из которых не было в анамнезе ни ИБС, ни инсультов. Больные были рандомизированы в группы, получавшие симвастатин 40 мг, антиоксидантные витамины, комбинацию этих двух препаратов, плацебо по схеме 2x2; период наблюдения составил 5 лет. В группе, принимавшей симвастатин 40 мг, было зафиксировано: снижение общей летальности на 12%, снижение летальности по сосудистым причинам на 17%, снижение частоты коронарных событий на 24%, снижение числа инсультов любого генеза на 27%, уменьшение количества реваскуляризации в бассейнах, отличных от коронарного, на 16%. Похожие результаты были достигнуты у больных ЗПА, независимо от того, наблюдалась ли у них вначале исследования ИБС или нет. Более того, порогового значения холестерина, ниже которого статины бы теряли свою эффективность, также обнаружено не было. Таким образом, HPS продемонстрировало, что у больных с ЗПА (даже в отсутствие предыдущего инфаркта миокарда или инсульта) агрессивное снижение уровня ЛПНП связано с уменьшением числа сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта или сосудистой смерти). Ограничением исследования HPS был тот факт, что доказательства наличия ЗПА были исключены из анализа в подгруппе симптомных больных с ЗПА. Несмотря на это, у всех больных с ЗПА уровень ЛПНП должен быть снижен до 2,59 ммоль/л и ниже (<100 мг/дл). Для этого сначала необходимо изменить диету пациента, однако во многих случаях только изменение диеты не позволяет снизить уровень липидов до целевых уровней, что требует дальнейшего фармакологического лечения.

Более недавний метаанализ терапии статинами привел авторов к заключению, что у широкого контингента больных снижение ЛПНП на 1 ммоль/л (38,6 мг/дл) ассоциируется с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых событий на 20% [40]. Этот факт не зависел от исходного уровня липидов (даже если у больных были нормальные исходные значения), но находился в связи с исходным заключением оценки сердечно-сосудистого риска. Так как большинство больных с ЗПА принадлежат к группе высокого риска и они были включены в метаанализ в качестве подгруппы, то большая часть таких больных являются кандидатами для приема статинов.

Текущей рекомендацией по ведению дислипидемии при ЗПА может служить достижение целевого уровня ЛПНП <2,59 ммоль/л (<100 мг/дл), снижение повышенного уровня триглицеридов и увеличение сниженного уровня ЛПВП [41, 42]. В последнем руководстве АСС/АНА рекомендуется снизить уровень ЛПНП до <2,59 ммоль/л (<100 мг/дл) у всех больных с ЗПА, у больных высокого риска (поражение сосудов нескольких бассейнов) целевой уровень

ЛПНП должен быть меньше 1,81 ммоль/л (<70 мг/дл) [5]. Когда у больных с ЗПА повышен уровень триглицеридов и уровень ЛПНП не может быть точно подсчитан, рекомендуется стремиться к уровню ХС не-ЛПВП <3,36 ммоль/л (<130 мг/дл) [43], у больных высокого риска (с поражением нескольких сосудистых бассейнов) этот показатель должен быть ниже 2,56 ммоль/л (<100 мг/дл).

У больных с ЗПА обычно наблюдаются расстройства метаболизма ЛПНП и триглицеридов. Применение фибратов у пациентов с ИБС при ЛПВП ниже 1,04 ммоль/л (<40 мг/дл) и ЛПНП ниже 3,63 ммоль/л (<140 мг/дл) привело к снижению риска развития нефатального инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти [44]. Ниацин – мощный препарат, используемый для повышения уровня ЛПВП, с медленным высвобождением действующего вещества, обладающий меньшей токсичностью для печени и риском развития «приливов». У больных с ЗПА его применение ассоциировалось с регрессией атеросклероза в бедренных артериях и снижением темпов прогрессирования коронарного атеросклероза [45, 46]. До сих пор неизвестно, снижают ли фибраты и/или ниацин темпы прогрессирования периферического атеросклероза или уменьшают ли риск возникновения системных сердечно-сосудистых событий у больных с ЗПА.

Рекомендация 2. Липидный контроль у пациентов с заболеванием периферических артерий

- У всех симптомных больных с ЗПА уровень ЛПНП должен быть снижен до <2,59 ммоль/л (<100 мг/дл) [А].
- У пациентов с ЗПА и поражением других сосудистых бассейнов (к примеру, ИБС) приемлемо снижение ЛПНП до уровня <1,81 ммоль/л (<70 мг/дл) [В].
- У всех асимптомных больных с ЗПА без поражения других сосудистых бассейнов уровень ЛПНП также должен быть снижен до <2,59 ммоль/л (<100 мг/дл) [С].
- У пациентов с повышенным уровнем триглицеридов, когда точно нельзя просчитать уровень ЛПНП, необходимо точно измерить содержание ЛПНП и снижать его до вышеупомянутых целевых показателей. Напротив, можно вычислить уровень холестерина не-ЛПВП; целевой уровень <3,36 ммоль/л (<130 мг/дл), а у больных высокого риска <2,59 ммоль/л (<100 мг/дл).
- Контроль содержания липидов следует начинать с изменения диеты [В].
- У симптомных больных с ЗПА снижение уровня ЛПНП следует начинать со статинов для уменьшения риска возникновения сердечно-сосудистых событий [А].
- Применение фибратов и/или ниацина для повышения уровня ЛПВП обосновано у тех больных с ЗПА, у которых наблюдаются нарушения содержания этих холестеринных фракций [В].

В1.2.4 Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия связана с 2–3-кратным повышением риска развития ЗПА. Руководства по ведению больных АГ поддерживают агрессивное лечение повышенного давления у пациентов с атеросклерозом, включая ЗПА. У больных этой группы высокого риска

рекомендуется поддерживать артериальное давление на уровне <140/90 мм рт.ст. и <130/80 мм рт.ст., если у пациента есть СД или почечная недостаточность [47, 48].

Независимо от выбора препарата, все антигипертензивные лекарства эффективно снижают риск развития сердечно-сосудистых событий. Тиазидные диуретики – препараты первой линии, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или блокаторы ангиотензивных рецепторов рекомендуется использовать у больных с диабетической нефропатией или сердечной недостаточностью, а блокаторы кальциевых каналов – при тяжело контролируемой АГ. У большей части больных требуется комбинированная терапия для адекватного снижения артериального давления. Ингибиторы АПФ также показали свою эффективность у больных с ЗПА, что, возможно, связано не только со снижением давления у больных группы высокого риска. Этот факт был обнаружен в исследовании HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation), включавшем 4046 пациентов с ЗПА [49]. Риск развития сердечно-сосудистого события снизился на 22% у больных, принимавших рамиприл, по сравнению с больными, принимавшими плацебо, причем этот эффект не зависел от снижения артериального давления. На основании этой находки Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США подтвердило кардиопротективное действие рамиприла у пациентов группы высокого риска, включая больных с ЗПА. Таким образом, если говорить о классах антигипертензивных препаратов, ингибиторы АПФ можно рекомендовать для приема у пациентов с ЗПА.

Раньше применение блокаторов β -адренорецепторов (β -адреноблокаторов) у больных с ЗПА подвергалось сомнению из-за возможности ухудшения перемежающейся хромоты. Однако это утверждение не удалось доказать в ряде рандомизированных исследований, поэтому этот класс препаратов можно спокойно использовать у пациентов с перемежающейся хромотой [50]. В частности, у больных с ЗПА и сопутствующей коронарной болезнью применение β -адреноблокаторов оказывает дополнительный кардиопротективный эффект. Поэтому в список лекарств для лечения АГ у пациентов с ЗПА можно включить и β -адреноблокаторы.

Рекомендация 3. Лечение артериальной гипертензии у пациентов с заболеваниями периферических артерий

- У всех больных с АГ необходимо ее лечение, давление должно быть <140/90 мм рт.ст. или <130/80 мм рт.ст., если у пациента также есть СД или почечная недостаточность [A].
- Следует соблюдать рекомендации JNC VII и Европейских руководств по ведению больных с ЗПА и АГ.
- Препараты первой линии для лечения АГ и снижения риска возникновения сердечно-сосудистых событий – тиазидные диуретики и ингибиторы АПФ [B].
- Блокаторы β -адренорецепторов не противопоказаны у больных с ЗПА [A].

В1.2.5 Сахарный диабет (также см. раздел D2.4)

Сахарный диабет повышает риск ЗПА в 3–4 раза, риск перемежающейся хромоты – в 2 раза. У большинства пациентов с СД есть и другие сердечно-сосудистые факторы риска (курение, АГ и дислипидемия), которые вносят свой вклад в развитие ЗПА. Сахарный диабет также приводит к развитию периферической нейропатии, снижению резистентности к инфекционным осложнениям, что, в свою очередь, обуславливает повышение риска образования трофических язв на стопе и гнойных процессов стопы.

В ряде исследований с участием больных СД обоих типов удалось доказать, что интенсивный контроль гликемии позволяет снизить число микрососудистых осложнений (особенно ретинопатии и нефропатии); для больных с ЗПА это продемонстрировано не было, в основном потому, что исследования, концентрирующиеся на гликемическом контроле у больных СД, не планировались для оценки конечных точек ЗПА [51, 52]. В последних рекомендациях Американской диабетической ассоциации указывается, что целевым уровнем HbA_{1c} при лечении СД является значение <7%, но для каждого конкретного больного цифры HbA_{1c} «должны приближаться к нормальным (<6%) без значительных гипогликемий». Тем не менее, в настоящее время остается открытым вопрос, насколько эффективно достижение этих целевых значений защищает периферический кровоток и предотвращает ампутацию [53]. Единственное исследование, проведенное у больных СД 2-го типа с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе, не показало эффекта снижения уровня гликемии с помощью повышающего чувствительность к инсулину препарата пиоглитазона на первичные конечные точки (сердечно-сосудистые заболеваемость и летальность, но продемонстрировало уменьшение риска наступления вторичных конечных точек исследования в виде инфаркта миокарда, инсульта и сосудистой смерти [51, 54]. Поэтому необходимы дополнительные исследования роли препаратов, повышающих чувствительность к инсулину, в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений СД у больных с ЗПА.

Рекомендация 4. Лечение сахарного диабета у пациентов с заболеваниями периферических артерий

- Необходимо интенсивное снижение уровня гликемии с целевыми значениями HbA_{1c} <7,0% (как можно ближе к 6,0%) у больных с ЗПА и сопутствующим СД [C].

В1.2.6 Гомоцистеинемия

Повышенный плазменный уровень гомоцистеина является независимым фактором риска развития ЗПА. Хотя питание с повышенным содержанием витаминов группы В и/или фолатов и может снизить уровень гомоцистеина крови, но в настоящее время отсутствуют явные доказательства того, что это

позволяет предотвратить возникновение сердечно-сосудистых событий. Два исследования, в которых в качестве пищевых добавок применялись витамины группы В и фолиевая кислота у больных с ИБС, не продемонстрировали эффективности такого подхода; напротив, даже предположили, что это наносит больше вреда, чем пользы, поэтому такая терапия не может быть рекомендована [55, 56].

Рекомендация 5. Использование пищевых добавок на основе фолатов при заболевании периферических артерий

- Не следует применять пищевые добавки с фолатами для снижения риска сердечно-сосудистых событий у больных с ЗПА и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы [В].

В1.2.7 Воспаление

Маркеры воспаления ассоциируются с развитием атеросклероза и возникновением сердечно-сосудистых событий, в частности, уровень СРБ независимо связан с развитием ЗПА.

В1.2.8 Дезагрегантная терапия

На сегодняшний день роль аспирина/ацетилсалициловой кислоты (АСК) для вторичной профилактики у больных сердечно-сосудистыми болезнями не вызывает сомнения. Многочисленные публикации Antithrombotic Trialists' Collaboration свидетельствуют, что у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы применение аспирина/АСК приводит к 25% снижению риска развития последующих сердечно-сосудистых явлений [57]. В основном, эти работы касаются пациентов с ИБС и цереброваскулярными болезнями. Этот последний метаанализ также продемонстрировал, что низкие дозы аспирина/АСК (75–160 мг) имеют защитный характер и, возможно, безопаснее в плане желудочно-кишечных кровотечений, чем большие дозы. Таким образом, современные рекомендации свидетельствуют в пользу применения малых доз аспирина/АСК у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Однако первичный метаанализ, проведенный той же группой, не выявил статистически значимого снижения числа сердечно-сосудистых событий у больных с ЗПА, леченных аспирином/АСК, если у них не было проявлений поражения других сосудистых бассейнов [58]. Позднее, когда результаты применения аспирина/АСК у пациентов с ЗПА были объединены с результатами исследований других дезагрегантов (клопидогрела, тиклопидина, дипиридамола и пикотамида) у тех же больных, было выявлено 23% снижение риска развития ишемических событий. Поэтому использование антитромбоцитарных препаратов, безусловно, показано при ведении пациентов с ЗПА, несмотря на то, что эффективность аспирина/АСК была доказана лишь у больных с ЗПА и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [59].

Пикотамид – антитромбоцитарный препарат, ингибирующий тромбоцитарную тромбосан А2 синтазу и являющийся антагонистом рецепторов тромбосана. Его эффективность в снижении летальности была доказана у больных с ЗПА и СД [60]. В этом исследовании препарат значительно снизил двухлетнюю летальность из-за любых причин, но не нефатальные сердечно-сосудистые события. Поэтому, прежде чем рекомендовать пикотамид к применению у больных с ЗПА, необходимо проведение дальнейших исследований.

Еще один класс препаратов, хорошо исследованных наравне с аспирином/АСК у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, – тиенопиридины. Тиклопидин оценивался в нескольких исследованиях у пациентов с ЗПА, в результате было показано его влияние на снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта и сосудистой смерти [61]. Однако широкое клиническое применение тиклопидина ограничено в связи с его побочными эффектами в виде нейтропении и тромбоцитопении. Оценка клопидогрела была проведена в исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at risk of Ischemic Events), где была доказана его эффективность в отношении симптомных больных с ЗПА по снижению риска инфаркта миокарда, инсульта и сосудистой смерти. По сравнению с аспирином/АСК применение клопидогрела снизило относительный риск на 24% [24]. У клопидогрела схожий с аспирином/АСК профиль безопасности, сообщается лишь о редких случаях развития тромбоцитопении. Хирургические больные, которые принимают антитромбоцитарные агенты, такие как гепарин, аспирин/АСК или клопидогрел, находятся в группе повышенного риска кровотечения. Поэтому необходимо временное прекращение использования этих препаратов, сроки которого должны определяться индивидуально в зависимости от типа операции/эндоваскулярной процедуры.

Недавние работы о лечении острого коронарного синдрома свидетельствуют о том, что совместное применение аспирина/АСК и клопидогрела является более эффективным, чем использование только аспирина/АСК, но при этом возрастает риск кровотечения [62]. Одно из последних исследований совместного использования аспирина/АСК и клопидогрела (против аспирина/АСК в изолированном виде) было проведено в группе больных высокого риска с документированным сердечно-сосудистым заболеванием (включая ЗПА) и больных без такого заболевания, но со множественными факторами риска. В этом исследовании не было получено преимуществ комбинированного лечения по сравнению с изолированным применением аспирина/АСК на риск возникновения инфаркта миокарда, инсульта и сосудистой смерти [63]. Таким образом, такая комбинированная терапия пока не может быть рекомендована больным со стабильным течением ЗПА, если же речь идет о применении клопидогрела – он должен использоваться в виде монотерапии.

Рекомендация 6. Дезагрегантная терапия у пациентов с заболеванием периферических артерий

- Всем симптомным больным, независимо от присутствия у них в анамнезе других сердечно-сосудистых заболеваний, должна быть назначена дезагрегантная терапия на длительный срок с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых болезней и смерти [A].
- Применение аспирина/АСК эффективно у пациентов с ЗПА с клиническими признаками поражения других сосудистых бассейнов (коронарного или каротидного) [A].
- Возможно назначение аспирина/АСК больным с ЗПА, но без клинических признаков других форм сердечно-сосудистых заболеваний [C].
- Клопидогрел является эффективным препаратом, снижающим риск возникновения сердечно-сосудистых событий, у больных ЗПА без или с клиническими проявлениями других сердечно-сосудистых болезней [B].

В2. Экономическая целесообразность коррекции факторов риска

Наиболее эффективными мерами коррекции всех сердечно-сосудистых факторов риска, включая отказ от курения, как с точки зрения здоровья, так и экономики, являются правительственные программы в сочетании с индивидуальными мерами профилактики. Другими словами, законы об уменьшении количества соли, добавляемой в продукты, и повышающие налоги на табак — экономически эффективнее, чем индивидуальные меры профилактики, но именно сочетание представляется наиболее эффективным.

Спорным пунктом стратегии модификации факторов риска является вопрос, насколько выполнение опубликованных рекомендаций воздействует на бюджет. Дело в большом размере популяции, находящейся в зоне риска, и трудностях организации наблюдения за хроническими больными, которых лечат разные специалисты. Дополнительную трудность составляет тот факт, что клиническая и экономическая эффективность наблюдаются не сразу, тогда как затраты на лечение — сиюминутны. Исследования по дислипидемиям, СД и АГ показали, что следование рекомендациям изданных руководств обычно экономически эффективно, принося около 20–3000 долларов на каждый добавленный год жизни, что также остается верным и при сочетании нескольких факторов риска [65, 66].

В работах Кокрановского сотрудничества была проведена оценка клинической и экономической эффективности различных способов изменения образа жизни, включая отказ от курения, физические упражнения и диету.

В2.1 Анализ экономической эффективности рекомендаций, способствующих отказу от курения

Участие профессионалов в помощи в отказе от курения, включая наблюдение, памятки и назначение

никотиновой жвачки, в сочетании с проведением специальных тренингов улучшает результаты этой стратегии, несмотря на то, что общая ее эффективность — сравнительно невелика. Однако «обучение может быть дорогим, и простые обучающие программы для медицинских работников без учета условий, в которых они работают, вряд ли выглядят разумным способом расхода средств здравоохранения» [67]. Совет использовать телефонный сервис является эффективной стратегией [67].

Использование только совета оценивается в 5 долларов на пациента, тогда как консультация стоит 51 доллар. Добавление к простой консультации назначения фармацевтического препарата повышает расходы и эффективность издержек/затрат: допуская, что тот, кто следует советам, удлиняет свою жизнь в среднем на 2 года, уровень эффективности издержек/затрат с дополнительным назначением лекарственных препаратов варьирует от 1 до 3000 долларов на каждый год жизни [68].

В2.2 Анализ экономической эффективности рекомендаций по физическим упражнениям

Рекомендации по физическим упражнениям могут быть разнообразными: консультации/советы один на один или в группе, созданные самостоятельно или назначенные упражнения, выполняемые самостоятельно или под руководством, дома или в зале, с очной или телефонной поддержкой, с письменным обучающим/мотивирующим материалом и самонаблюдением. Сами упражнения могут выполняться под руководством одного или нескольких человек — врачей, медсестер, консультантов, инструкторов. Такие рекомендации «оказывают умеренно выраженный положительный эффект на увеличение сообщаемой физической активности и измеряемого сердечно-легочного резерва, по крайней мере — в ближайшие и средние отдаленные сроки» [69]. Допуская, что уровень приверженности в течение первого года равен 50% и 30% — в последующие годы, уровень эффективности издержек/затрат самостоятельных упражнений составляет менее 12 000 долларов на каждый добавленный год жизни. Уровень эффективности издержек/затрат упражнений под руководством инструкторов варьирует от 20 000 до 40 000 долларов на каждый добавленный год жизни (стратегия более эффективна у пожилых мужчин со множественными факторами риска) [70].

В2.3 Анализ экономической эффективности фармакологического лечения

С точки зрения экономической эффективности трудно рекомендовать преимущественное использование какого-либо лекарственного препарата для модификации факторов риска, так как в разных странах цены различаются. Хотя это справедливо и для остальных видов лечения, в случае появления нового препарата, применяемого для коррекции факторов риска, уровень экономической эффективности напрямую зависит, в основном, от цены, так как отличие в клинической эффективности различных препаратов обычно невелико. Глобальный анализ

уровня экономической эффективности по снижению сердечно-сосудистого риска [63] показал, что комбинированное лечение статинами, β -адреноблокаторами, диуретиками и аспирином является наиболее эффективным в предотвращении смерти и инвалидности. При рассмотрении пероральных дезагрегантов, допуская, что каждый дополнительный год жизни с поправкой на качество жизни (QALY) приносит до 20 000–40 000 фунтов стерлингов, лечение клопидогрелом заболеваний периферических артерий в течение 2 лет может быть признано экономически эффективным. Если не принимается во внимание воздействие на несосудистую смерть, пожизненное лечение клопидогрелом является более экономически эффективным, чем лечение аспирином [71].

Поскольку недавние исследования не смогли продемонстрировать снижение летальности, эффективность лекарственного лечения измеряется как «снижение затрат в расчете на каждое предотвращенное событие» и поэтому не может быть сравнима со «снижением затрат в расчете на каждый дополнительный год жизни», несмотря на то, что, несомненно, есть взаимоотношение между этими двумя показателями. К примеру, эффективность издержек/затрат применения 40 мг в день симвастатина у больных высокого риска составляет 4500 фунтов стерлингов (95% ДИ 2300–7400) на каждое предотвращение сосудистое событие, но результаты значительно зависят от стоимости статинов. С этой точки зрения вероятно, что использование непатентованных статинов будет более эффективным [72]. По результатам исследования HOPE использование ингибиторов АПФ у больных высокого сердечно-сосудистого риска оказалось крайне эффективным во многих странах: менее 10 000 долларов на каждое предотвращенное событие в различных развитых странах, в которых проводился анализ экономической эффективности [73].

В заключение можно сказать, что стратегия модификации факторов риска зависит от того, чьи интересы учитываются — индивидуальные или популяционные. С точки зрения популяционных перспектив предпочтительно использовать стратегию рекомендаций по отказу от курения, уменьшению потребления соли и жиров вместе с назначением дешевых и непатентованных лекарственных препаратов. С точки зрения отдельного человека применение новейших и более дорогих препаратов дает дополнительные преимущества с приемлемым уровнем эффективности издержек/затрат.

В3. Будущее контроля ишемических факторов риска

Несомненно, что уменьшение воздействия любого фактора риска, такого как артериальное давление и уровень ЛПНП, улучшает прогноз. Однако остается не до конца выясненным вопрос об оптимальных показателях для населения в целом и для отдельного человека в частности. Необходимо проведение дальнейших исследований для создания рекомендаций по контролю за различными клиническими состояниями: каким должно быть давление у больных ЗПА, должно ли оно быть снижено до 140/90 мм рт.ст. или должно

быть еще ниже? Можно ли использовать эти значения у больных с КИ? Имеет ли кривая этой зависимости J-форму (повышение риска при очень низких цифрах давления)?

Коррекция нескольких факторов риска является как минимум столь же эффективной, как и модификация одного фактора риска. Таким образом, комбинированное лечение становится неизбежным. Однако какое число больных захочет получать такую комбинированную терапию? Задача будущих исследований определит, насколько лечение «полипрепаратом» (содержащим сразу несколько действующих веществ) может помочь в достижении целевых значений модификации факторов риска. Необходим расчет стоимости такого лечения по отношению к изменению отдаленного прогноза.

Сахарный диабет резко повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний; насколько текущие рекомендации по снижению артериального давления и нормализации липидного обмена позволяют снизить этот риск у пациентов с СД? Необходимо проведение исследований, показывающих — насколько выбор антигипертензивного препарата должен определяться его влиянием на инсулинорезистентность или другие параметры метаболизма.

Также становится очевидным, что воспалительный процесс играет важную роль в развитии атеросклероза. До сих пор остается открытым вопрос, необходимо ли добавлять препараты, влияющие на хроническое воспаление (к примеру, антибиотики), к лечению атеросклероза.

В4. Сопутствующая ишемическая болезнь сердца

ИБС встречается у больных ЗПА очень часто, что значительно повышает риск сердечной смерти и заболеваемости у этих больных (см. раздел А1) [4, 26]. Таким образом, все больные с ЗПА должны расцениваться как находящиеся в группе высокого риска развития клинически значимой ИБС, для лечения которой уже существует несколько руководств [74, 75]. Необходимо обследовать больных на предмет ИБС.

Решение о виде лечения сопутствующей ИБС основывается на принятых стандартах, больные с нестабильным течением болезни (острый коронарный синдром, декомпенсированная сердечная недостаточность) должны быть направлены к кардиологу с целью проведения диагностики и назначения соответствующего лечения. Ведение больных со стабильным течением заболевания осуществляется в зависимости от тяжести симптоматики и других сопутствующих состояний. Многие больные с тяжелой коронарной болезнью нуждаются в проведении коронарографии и решении вопроса о реваскуляризации миокарда. Все пациенты должны получать адекватное симптоматическое лечение, у них должны корректироваться факторы риска атеросклероза (см. раздел В1).

При решении вопроса о периферической реваскуляризации могут оказаться полезными шкалы оценки кардиального риска [76]. Существующие на сегодняшний день руководства у больных высокого риска рекомендуют рассмотрение вопроса о возможном проведении коронарного

шунтирования [76]. Тем не менее, в недавно законченном исследовании Coronary Artery Revascularization Prophylaxis (CARP) у больных с ИБС и заболеванием периферических сосудов, которые были отнесены к группе высокого риска развития периперационных осложнений, реваскуляризация коронарных артерий не снизила общую летальность, равно как и частоту развития инфаркта миокарда [77]. Помимо этого, время до выполнения периферической сосудистой реконструкции у больных, перенесших шунтирование коронарных артерий, было значительно большим. Таким образом, эта стратегия проведения первичного коронарного шунтирования всем больным перед реконструкцией периферических сосудов обычно себя не оправдывает.

Использование β-адреноблокаторов в периперационный период снижает сердечно-сосудистый риск у большинства больных. Недавние исследования показали, что использование биспролола значительно снижает риск сердечно-сосудистых осложнений как во время, так и после периферической сосудистой операции [78, 79]. Помимо уменьшения симптомов ишемии миокарда, терапия β-адреноблокаторами улучшает прогноз у этих пациентов [80].

Рекомендация 7. Лечение ИБС у пациентов с заболеванием периферических артерий

- Ведение больных с клиническими признаками ИБС (стенокардия, застойная сердечная недостаточность) должно осуществляться в соответствие с текущими руководствами [С].
- У больных с ЗПА с показаниями к реконструкции периферических сосудов проводится дальнейшая оценка кардиального риска, пациенты группы высокого риска ведутся в соответствие с текущими рекомендациями [С].
- Рутинная коронарная реваскуляризация при подготовке к реконструкции периферических сосудов не рекомендуется [А].

Рекомендация 8. Использование β-адреноблокаторов перед периферической реконструкцией

- Для снижения риска возникновения сердечных осложнений и летальности при отсутствии противопоказаний все пациенты с заболеванием периферических артерий должны получать β-адреноблокаторы [А].

В5. Сопутствующее поражение сонных артерий

Поражение сонных артерий — часто встречающаяся патология у больных с ЗПА (см. раздел А4.2), у них повышен риск возникновения цереброваскулярных событий. Присутствие в анамнезе транзиторных ишемических атак или инсультов служит основой для оценки кровотока в сонных артериях. Дальнейшая тактика и показания к операции определяются в соответствии с существующими руководствами [81, 82].

Рекомендация 9. Лечение поражений сонных артерий у пациентов с заболеваниями периферических артерий

- Ведение больных с ЗПА и сопутствующим поражением сонных артерий основывается на текущих руководствах [С].

В6. Сопутствующее поражение почечных артерий

У больных с ЗПА наблюдается высокий риск развития вазоренальной гипертензии. Ведение больных с ЗПА и вазоренальной гипертензией атеросклеротического генеза концентрируется на лечении гипертензии и сохранении почечной функции. В этих случаях решение должно основываться на текущих рекомендациях [5, 83, 84].

Эти больные должны направляться к соответствующему специалисту.

Рекомендация 10. Лечение поражений почечных артерий у пациентов с заболеваниями периферических артерий

- При подозрении на поражение почечных артерий, о котором может свидетельствовать неконтролируемая АГ или почечная недостаточность, больные должны лечиться в соответствие с текущими рекомендациями и направляться к соответствующему специалисту [С].

European Journal of Vascular and Endovascular Surgery — 2007. — Vol. 33 (Suppl. 1).

*Печатается в сокращении
Продолжение читайте в следующих номерах.*

XXII Конференція серцево-судинних хірургів України з міжнародною участю «Актуальні питання серцево-судинної хірургії»

22–23 травня 2014 року в м. Донецьк відбудеться XXII Конференція серцево-судинних хірургів України з міжнародною участю «Актуальні питання серцево-судинної хірургії».

Тематика конференції:

1. Ішемічна хвороба серця. Хірургічні та терапевтичні проблеми.
2. Ішемічна хвороба серця і патологія клапанного апарату серця.
3. Хірургія постінфарктних аневризм лівого шлуночка.
4. Ішемія міокарда без атеросклеротичного ураження коронарних судин.
5. Патологія грудної аорти і аортального клапана. Патологія черевного відділу аорти.
6. Патологія міокарда і клапанів серця.
7. Варіанти лікування застійної серцевої недостатності некоронарогенного походження.
8. Пухлини серця.
9. Тромбоемболія легеневої артерії.
10. Ускладнені форми активного інфекційного ендокардиту.
11. Складні вроджені вади серця.
12. Електрофізіологічні дослідження і немедикаментозне лікування порушень ритму серця.
13. Анестезіологічне, трансфузіологічне та перфузіологічне забезпечення кардіохірургічних операцій.
14. Проблеми біомедичної інженерії та біотехнології в кардіохірургії.
15. Сестринська справа.
16. Різне.

Адреса для відправки статей і тез:

Україна, 03680, Київ, вул. Амосова 6, з позначкою «Для редакційної колегії «Щорічника наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України». Останній строк подачі статей і тез – 31 січня 2014 р.
e-mail: info@amosovinstitute.org.ua.

Робочі мови конференції:

українська, російська, англійська.

Реєстраційний внесок учасника конференції становить 500 грн.

Реєстрація учасників обов'язкова.

При реєстрації оргкомітет забезпечує учасників програмою конференції, «Щорічником наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України», в якому опубліковано матеріали конференції, ідентифікаційною пластиковою картою, сертифікатом учасника конференції.

За готель учасники конференції розраховуються самостійно.

Вашу згоду на участь у роботі конференції та матеріали статей для публікації просимо надіслати в науковий комітет конференції **за адресою:**

Україна, 03680, Київ, вул. Миколи Амосова, 6, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України».

Телефони для довідок:

(044)275-43-22, 275-41-00 (В.Б. Максименко), 275-42-55 (М.Ю. Атаманюк)
факс: (044) 275-10-04, 275-41-00
e-mail: info@amosovinstitute.org.ua.

Анкета читателя*

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

ФИО _____

Специальность и место работы _____

Индекс _____

Город/село _____

Район _____ Область _____

Улица _____ Дом _____ Корпус _____ Квартира _____

Ваш телефон (дом., раб., моб.) _____

Ваш e-mail _____

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

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

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

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

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

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

7. Какой формат подачи материалов для Вас наиболее интересен:

Стандарты и рекомендации ведущих научных обществ

Результаты новейших клинических исследований

Статьи отечественных специалистов

Клинические случаи

Обзоры

Другое (укажите) _____

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

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

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

Подпись _____

Міністерство охорони здоров'я України
Харківська медична академія післядипломної освіти
Головне медичне управління Харківської обласної державної адміністрації
Українська асоціація сімейних лікарів
Харківська обласна асоціація сімейних лікарів
Харківське медичне товариство

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ № 1

про проведення всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю

«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ, ДІАГНОСТИКИ
ТА ЛІКУВАННЯ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ»

(м. Харків, 16–17 квітня 2014 р.)

Вельмишановні колеги!

Згідно з Реєстром конгресів, конференцій та з'їздів МОЗ України на 2014 рік Харківська медична академія післядипломної освіти та Харківська обласна асоціація сімейних лікарів (м. Харків) запрошує вас взяти участь у роботі науково-практичної конференції «Профілактика, діагностика та лікування в практиці сімейного лікаря», яка відбудеться 16–17 квітня 2014 р. в конференц-залі Харківської медичної академії післядипломної освіти. Початок конференції – о 9:30.

До участі в конференції запрошуються вчені та спеціалісти різних спеціальностей: сімейні лікарі, терапевти, педіатри, кардіологи, нефрологи, ендокринологи, неврологи, ревматологи, урологи, клінічні фармакологи, лікарі іншого фаху.

Наукова програма передбачає науково-практичні доповіді та обговорення широкого кола питань з профілактики, діагностики та лікування в практиці лікаря загальної практики.

Основні тематичні напрями конференції:

- Сучасні досягнення медичної науки і клінічної практики.
- Питання профілактичної діяльності сімейного лікаря в сучасних умовах.
- Питання сучасної діагностики та лікування основних неінфекційних та інфекційних захворювань у дорослих і дітей в практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання фармакотерапії основних неінфекційних та інфекційних захворювань у дорослих і дітей з позицій доказової медицини в практиці сімейного лікаря.
- Мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнтів з поліморбідною патологією.

Під час конференції відбудеться виставка лікарських препаратів та медичного обладнання.

Всі учасники конференції отримають сертифікат.

Заявки на доповіді та тези доповідей приймаються до 5 березня 2014 року.

Тези будуть опубліковані у збірнику матеріалів конференції.

Тези друкуються без редакційної та коректорської правки!

Оформлення тез: подаються 2 примірники тез: друкований та файл на магнітному носії. Друкований примірник підписується авторами та затверджується керівником установи.

Обсяг тез не повинен перевищувати 3 сторінок, мова – українська або російська. Текст – в редакторі Microsoft Word без переносу слів, шрифт – Times New Roman, 14 пт, інтервал між рядками – 1,5, поля з усіх сторін – по 20 мм.

Порядок оформлення: повна назва тез великими літерами, жирним шрифтом; прізвище та ініціали авторів; установа, місце, країна; текст; на окремому аркуші вказати відомості про авторів (див. реєстраційну анкету).

Вартість публікації тез – 50 грн за сторінку тексту, в тому числі за неповну.

Тези та реєстраційну анкету учасника конференції, а також грошовий переказ за публікацію тез надсилати за адресою: 61183, м. Харків, вул. Дружби народів, 277, кв. 69. Кочуєву Геннадію Івановичу. Необхідно також відправити електронний варіант тез на *e-mail: docentik1961@gmail.com* (з позначкою «Конференція»). Назва файлу складається з прізвища та ініціалів першого автора, порядковий номер тез і через дефіс – назва міста, де проживає автор, наприклад: ІвановСМ1-Київ, ІвановСМ2-Київ і т.д.

Телефони для довідок та спілкування: (050)303-06-11 – Кочуєв Геннадій Іванович (з питань публікації тез, участі у фармацевтичній виставці, з питань заявок доповідей); та (050)615-71-95 – Корж Олексій Миколайович (з загальних питань участі в роботі конференції).

Оргкомітет