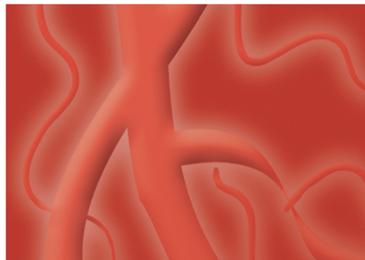


Практична ангіологія[©]



ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ

ОГЛЯД

Антиишемические средства при лечении больных стабильной стенокардией напряжения
Н.Т. Ватутин, Е.В. Ещенко, Ю.П. Гриценко и др. 5

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Хвороба Кавасаки: аневризми вінцевих артерій у хлопчика 4 років
Д.Д. Зербіно, О.Б. Куриляк, О.І. Бойко та ін. 9

Тампонада сердца, протекавшая под маской гастрита: описание клинического случая
Abuzaid Ahmed, Tella Sri Harsha, Tantoush Hamza et al. 17

НЕВРОЛОГІЯ

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Цереброваскулярная патология на фоне метаболического синдрома: клинические наблюдения
М.М. Танашян, А.А. Раскуражев, О.В. Лагода и др. 40

СУДИННА ХІРУРГІЯ

КОНФЕРЕНЦІЯ

Перспективы применения препарата Актвегин в сосудистой хирургии
Н.В. Свиридов, Д.Ш. Дюба, Ю.В. Родин 13

СВІТОВИЙ ДОСВІД

Ампутация нижних конечностей при заболевании периферических артерий: улучшение исходов
Aparna Swaminathan, Sreekanth Vemulapalli, Manesh R. Patel et al. 44

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Межобщественный согласительный документ по ведению пациентов с заболеванием периферических артерий (TASC II)
L. Norgren, W.R. Hiatt, J.A. Dormandy et al. 50

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Возможные эффекты глимегирида помимо гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: предварительный отчет
Ikuko Nakamura, Jun-ichi Oyama, Hiroshi Komoda et al. 24

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

ОГЛЯД

Профилактика и лечение сосудистой патологии у больных с сахарным диабетом: роль альфа-липовоевой кислоты. 20

Консервативная терапия острого коронарного синдрома у больных сахарным диабетом 2-го типа
С.В. Какорин, Л.Б. Круглый, А.М. Мкртумян. 31

НАУКА – ПРАКТИЦІ

Эндотелиальная дисфункция у пациентов с сахарным диабетом
Zsolt Bagi, Attila Feher, Huijuan Dou et al. 38

Календарь специалиста на 2015 год* 8.1

* В подарок читателям, оформившим годовую подписку.

Медицинские журналы для врача-практика

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



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

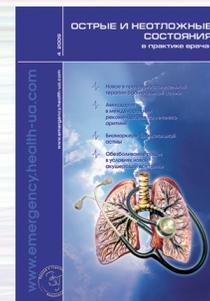


Практична ангіологія
94976
<http://angio.health-ua.com>



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

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



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

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



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 Артюшина

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

Літературний редактор

Леся Трохимець

Дизайн/верстка

Олександр Воробійов

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 28.10.2014 р.

Друкарня — ТОВ «Видавничий дім

«Аванпост-Прим».

03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3

Передплатний індекс — 94976

Наклад 10 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали,
не поділяючи точки зору авторів.

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

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

Передрук матеріалів допускається лише
з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Адреса редакції:

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

2-й поверх

тел./факс: (044) 391-31-40

www.angio.health-ua.com

Редакційна колегія

Біловол Олександр Миколайович

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

Денисюк Віталій Іванович

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

Дзяк Георгій Вікторович

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

Долженко Марина Миколаївна

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

Зербіно Дмитро Діонісійович

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

Князькова Ірина Іванівна

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

Кобалава Жанна Давидівна

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

Кулик Любомир Володимирович

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

Маньковський Борис Микитович

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

Мироненко Тетяна Василівна

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

Мітченко Олена Іванівна

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

Міщенко Тамара Сергіївна

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

Московко Сергій Петрович

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

Нікульников Павло Іванович

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

Паньків Володимир Іванович

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

Пархоменко Олександр Миколайович

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

Сіренко Юрій Миколайович

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

Трощко 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. Ватулин, д. мед. н., профессор; Е.В. Ещенко, Ю.П. Гриценко, В.С. Колесников
Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

Антиишемические средства при лечении больных стабильной стенокардией напряжения

Известно, что патоморфологической основой стенокардии является атеросклеротическое сужение коронарных артерий (в частности, ее симптомы появляются при уменьшении их просвета на 50–70% и более). Помимо этого, определенную роль в развитии ишемии миокарда играет дисфункция эндотелия коронарных артерий, препятствующая их адекватной дилатации, коронарному спазму и образованию тромбозов на поверхности покрышки атеросклеротической бляшки [1, 9, 19].

В связи с этим, для профилактики и устранения приступов стенокардии на первое место выходят фармакологические препараты, снижающие потребность миокарда в кислороде и увеличивающие его доставку (антиишемические средства) [15, 22, 26]. С этой целью традиционно применяются три класса препаратов: органические нитраты, блокаторы β -адренорецепторов (β -адреноблокаторы) и блокаторы кальциевых каналов. В последние годы к ним добавлены и другие средства с различным механизмом действия (ивабрадин, триметазидин, никорандил), а совсем недавно – ранолазин и аллопуринол [23]. Эти препараты облегчают течение стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) и улучшают качество жизни таких больных.

К базовым или антиишемическим средствам первой линии относят нитраты, β -адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов.

Нитраты

Оксид азота – активный компонент нитратов – вызывает системную венозную и артериальную дилатацию, что уменьшает пред- и постнагрузку на сердце и снижает

его потребность в кислороде, а также вызывает расширение коронарных артерий, что увеличивает доставку кислорода к миокарду [28].

Нитрат короткого действия – нитроглицерин – остается наиболее эффективным и быстрым (его действие начинается через несколько секунд) средством купирования приступов стенокардии напряжения. При возникновении такого приступа пациент должен прекратить нагрузку, сесть (это уменьшает гемодинамическую нагрузку на миокард, риск возникновения обморока и падения) и принять нитроглицерин (0,3–0,6 мг) в виде спрея или таблетки (сублингвально). При отсутствии эффекта прием препарата можно повторять каждые 5 минут до общей дозы 1,2 мг. При угрозе возникновения приступа стенокардии (например, перед стрессовой ситуацией или неадекватной физической нагрузкой) нитроглицерин можно использовать профилактически.

Иногда для купирования ангинозного приступа используют изосорбида динитрат. Его действие развивается медленнее (через несколько минут), но сохраняется дольше (несколько часов), чем эффект нитроглицерина [35].

Нитраты длительного действия (изосорбида динитрат и изосорбида-5-мононитрат) применяют для профилактики приступов стенокардии. Необходимо помнить, что эти препараты не следует назначать часто (более 2 раз в сутки), так как это вызывает эндотелиальную дисфункцию и развитие толерантности [27].

Головная боль и гипотензия являются наиболее распространенными побочными эффектами нитратов. Цефалгия иногда устраняется после приема ацетилсалициловой кислоты или валидола, а выраженность

гипотензии уменьшается при постепенном увеличении дозы нитрата. Следует также помнить, что риск гипотензии особенно возрастает при одновременном приеме нитратов с блокаторами кальциевых каналов, селективными блокаторами фосфодиэстеразы или блокаторами α -адренорецепторов. Нитраты противопоказаны при повышении внутричерепного давления и закрытоугольной глаукоме.

Блокаторы β -адренорецепторов

Как и нитраты, β -адреноблокаторы уменьшают потребность миокарда в кислороде (путем замедления частоты сердечного ритма, снижения артериального давления – АД, силы и скорости сокращения миокардиальных волокон) и увеличивают его доставку к сердцу (коронарный кровоток максимален в диастоле, а при снижении частоты ритма сердца она существенно удлиняется). Кроме того, они снижают эктопическую активность сердца, что также положительно влияет на коронарный кровоток [1]. Блокаторы β -адренорецепторов применяют для профилактики приступов стенокардии, причем чаще других используют кардиоселективные препараты (с преимущественной блокадой β_1 -рецепторов), такие как метопролол, бисопролол, атенолол или небиволол [8]. Популярен также карведилол (неселективный β - α_1 -адреноблокатор) [20].

Длительный прием β -адреноблокаторов после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) почти на треть снижает вероятность сердечно-сосудистой смерти и увеличивает общую продолжительность жизни таких больных. При этом они уменьшают риск не только симптомной, но и бессимптомной ишемии миокарда. Их эффект усиливает комбинация с нитратами и антагонистами кальция дигидропиридинового ряда (сочетать прием β -адреноблокаторов с верапамилом или дилтиаземом из-за высокого риска развития синусовой или атриовентрикулярной [АВ] блокады весьма опасно). Считается [8], что терапия β -адреноблокаторами должна быть обязательной у пациентов с ИБС без противопоказаний к их приему.

Максимальный эффект этих препаратов при стабильной стенокардии достигается в том случае, если при их назначении частота сердечных сокращений (ЧСС) больного в покое находится в пределах 50–60 мин⁻¹ [13].

Блокаторы β -адренорецепторов противопоказаны больным с синдромом слабости синусового узла (СССУ), АВ блокадой II–III степени (при отсутствии искусственного водителя ритма), бронхиальной астмой, тяжелым хроническим обструктивным заболеванием легких, критической ишемией нижних конечностей и сахарным диабетом с частыми эпизодами гипогликемии.

Следует также помнить, что внезапная отмена β -адреноблокаторов может вызвать «синдром рикошета» и дестабилизацию стенокардии.

Блокаторы кальциевых каналов

Среди антагонистов кальция выделяют производные дигидропиридина (нифедипин, амлодипин, лацидипин, фелодипин), бензодиазепина (дилтиазем) и фенилалкиламина (верапамил). Препятствуя

перемещению ионов кальция через кальциевые каналы кардиомиоцитов, клеток проводящей системы сердца и гладкомышечных клеток сосудов, препараты этой группы уменьшают сократимость миокарда, угнетают образование и проведение электрических импульсов по миокарду и вызывают вазодилатацию [1]. При этом дигидропиридины в большей степени действуют на артериолы, верапамил – на миокард, а дилтиазем занимает промежуточное положение. Вызывая вазодилатацию, дигидропиридины рефлекторно увеличивают ЧСС, тогда как верапамил и дилтиазем ее уменьшают, обладая при этом и антиаритмической активностью.

В связи с тем, что до настоящего времени нет научных данных, подтверждающих благоприятное влияние блокаторов кальциевых каналов на прогноз у больных ИБС, при лечении стабильной стенокардии напряжения используются, в основном, те препараты этой группы, которые снижают ЧСС (верапамил и дилтиазем вместо β -адреноблокаторов при их непереносимости) [23].

Рефлекторная активация симпатической нервной системы с возникновением тахикардии в ответ на быстрое снижение АД особенно выражена при приеме короткодействующих дигидропиридинов (нифедипина), что опасно у больных стенокардией. Этот эффект устраняется приемом лекарственных форм нифедипина с замедленным его высвобождением или их комбинацией с β -адреноблокаторами. Наиболее частые побочные эффекты блокаторов кальциевых каналов обусловлены вазодилатацией – приливы жара к лицу и головная боль (обычно проходит через несколько дней приема), отеки стоп и голеней (несколько уменьшаются при назначении диуретиков). Препараты группы верапамила и дилтиазема противопоказаны при систолической дисфункции левого желудочка, СССУ, АВ блокаде II–III степени, фибрилляции или трепетании предсердий на фоне синдрома преждевременного возбуждения желудочков [1].

Группа средств второй линии в последние годы существенно пополнилась новыми препаратами и в настоящее время выглядит следующим образом.

Молсидомин

Этиловый эфир N-карбоксо-3-морфолиносидномина молсидомин является активным вазодилататором и обладает антиишемическим эффектом, схожим с действием пролонгированных нитратов [36]. Вазодилататорное действие молсидомина обусловлено наличием в его молекуле группы NO, что и роднит его с нитритами. В случае необходимости (непереносимость, недостаточная эффективность, развитие толерантности) нитраты можно заменить молсидомин. Препарат улучшает коллатеральный кровоток и, вдобавок, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Применяют молсидомин для профилактики приступов стенокардии внутрь по 1–2 мг 2–3 раза в сутки. В сравнении с изосорбида динитратом, его антиишемический эффект наступает раньше, но общая продолжительность действия несколько меньше. Для купирования приступов стенокардии

используют сублингвальный прием молсидомина (1–2 мг) – тогда эффект наступает быстрее (через 5–10 минут). К молсидомину, по сравнению с органическими нитратами, реже и в меньшей степени развивается толерантность.

Некоторые больные молсидомином переносят лучше, чем нитраты, хотя при его приеме иногда возникает головная боль и снижается АД. Препарат не следует применять в первые 3 месяца беременности.

Триметазидин

Триметазидин (1-[2,3,4-триметоксибензил]-пиперазин) оптимизирует метаболизм миокарда, уменьшая кислородоемкое β -окисление жирных кислот путем селективной блокады 3-кетоацил-коэнзим-А-тиолазы и увеличивая утилизацию глюкозы за счет менее затратного аэробного гликолиза [11]. Это создает условия для возрастания энергетической устойчивости кардиомиоцитов в условиях ишемии. Кроме того, вследствие интенсификации окислительного декарбоксилирования глюкозы снижается доля ее анаэробного расщепления, что приводит к уменьшению внутриклеточного уровня молочной кислоты. В результате падает концентрация ионов водорода, уменьшается внутриклеточный ацидоз и, соответственно, предотвращается избыточное накопление ионов натрия и кальция в цитоплазме кардиомиоцитов [2].

Установлено [2], что триметазидин стимулирует синтез мембранных фосфолипидов, в результате чего возрастает потребление промежуточных форм жирных кислот и уменьшается накопление их в клетке. Он также снижает пассивную проницаемость мембран и повышает их устойчивость к ишемическому воздействию.

Триметазидин улучшает функцию митохондрий, ускоряет восстановление реакций окислительного фосфорилирования в них, в результате чего уменьшается образование активных форм кислорода и улучшаются процессы их утилизации. Он способствует сохранению внутриклеточного пула аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата, что ведет к поддержанию адекватного энергетического метаболизма кардиомиоцитов в условиях ишемии-реперфузии. Установлено [2], что триметазидин ингибирует открытие митохондриальных пор, что блокирует выход из митохондрий проапоптотических белков и способствует угнетению апоптоза кардиомиоцитов.

Таким образом, триметазидин устраняет ишемию миокарда не за счет снижения его сократимости, ЧСС или вазодилатации, а путем изменения его метаболизма. Он способен переключать метаболизм миокарда с окисления жирных кислот на окисление глюкозы. Препарат уменьшает ишемию миокарда на самых ранних этапах ее развития (на уровне метаболических нарушений), что предотвращает ишемическое повреждение кардиомиоцитов, появление болевого синдрома, нарушение ритма сердца и снижение сократительной способности миокарда [24].

В сравнении с плацебо триметазидин значительно сокращает частоту приступов стенокардии, потребление нитратов и время наступления выраженной депрессии сегмента ST при нагрузочных пробах. Его используют

как добавление к стандартной терапии или вместо нее при ее плохой переносимости [5, 23]. Сам же препарат обычно хорошо переносится.

Ивабрадин

Ингибитор If-каналов клеток синусового узла, урежающий синусовый ритм, ивабрадин по антиангинальному эффекту сопоставим с β -адреноблокаторами [34]. Он заметно усиливает этот эффект при их совместном приеме [33]. Препарат не влияет на время проведения по проводящим путям сердца, сократительную способность миокарда, процессы реполяризации желудочков, общее периферическое сопротивление и АД. Назначение ивабрадина больным стабильной стенокардией напряжения с систолической дисфункцией левого желудочка при ЧСС >70 мин⁻¹ достоверно снижает риск развития ИМ и частоту чрескожных коронарных вмешательств [12].

При стабильной стенокардии ивабрадин назначают внутрь в дозе 10 мг в сутки в два приема. При необходимости его дозу увеличивают (до 15 мг в сутки) или уменьшают (до 5 мг в сутки). СССУ, АВ блокада III степени, одновременный прием ингибиторов цитохрома P450 CYP3A4, тяжелая печеночная или почечная недостаточность считаются противопоказаниями к назначению ивабрадина. Среди его побочных эффектов следует отметить фотопсию и удлинение интервала QT. Некоторые препараты (дилтиазем, верапамил) могут потенцировать действие ивабрадина.

Никорандил

Нитратный производный никотинамида – никорандил, стимулируя АТФ-чувствительные калиевые каналы гладких мышц сосудов, вызывает коронарную и периферическую вазодилатацию подобно нитратам. Кроме того, он формирует и эффект ишемического прекондиционирования – адаптирует миокард к повторным эпизодам ишемии и обладает отчетливым антиаритмическим действием [16]. Помимо антиангинального эффекта, улучшающего качество жизни больных стенокардией, препарат положительно влияет и на прогноз заболевания. Так, в исследовании IONA (Impact of Nicorandil in Angina) с участием 5000 пациентов со стабильной стенокардией на фоне его приема заметно снижалась частота кардиоваскулярной смерти, нефатальных ИМ и госпитализаций вследствие прогрессирования стенокардии [17]. Показано [18], что длительное применение никорандила способствует стабилизации коронарных атеросклеротических бляшек, нормализации функции эндотелия и положительно влияет на состояние перекисного окисления липидов. Препарат не изменяет АД и ЧСС, его прием не сопровождается развитием толерантности, влиянием на проводимость, сократимость сердца и нежелательным воздействием на важнейшие обменные процессы. При лечении стенокардии никорандил может дополнительно назначаться к терапии базовыми антиангинальными средствами или использоваться в качестве монотерапии при их непереносимости [16].

Наиболее частые побочные эффекты препарата – головная боль и головокружение. Для их снижения терапию следует начинать с низких доз никорандила с постепенным титрованием.

Ранолазин

Ингибитор окисления жирных кислот ранолазин является и селективным блокатором поздних натриевых каналов, что предотвращает перегрузку кардиомиоцитов внутриклеточным кальцием. Ранолазин снижает сократимость и жесткость миокардиальной стенки, улучшает перфузию миокарда, уменьшает потребность миокарда в кислороде и оказывает антиишемический эффект без изменения ЧСС и АД [10, 31]. Ранолазин обычно используют в сочетании с традиционной антиангинальной терапией, когда у пациентов сохраняются симптомы стенокардии. В сравнении с плацебо ранолазин заметно снижает частоту ишемических приступов и увеличивает толерантность к физической нагрузке у пациентов со стенокардией [37].

На фоне его приема может происходить небольшое удлинение интервала *QT*, снижаться уровень гликозилированного гемоглобина и увеличиваться концентрация в плазме статина. Препарат обычно хорошо переносится, а побочные эффекты – диспепсия, головокружение и головная боль – наблюдаются крайне редко. Ранолазин, как и никорандил, пока не зарегистрированы как в Украине, так и в других странах постсоветского пространства, но ведущие эксперты-кардиологи считают, что это лишь временное явление [6].

Аллопуринол

Отчетливый антиишемический эффект у больных стенокардией относительно недавно был обнаружен и у ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола. Подавляя активность ксантиноксидазы, аллопуринол предотвращает переход гипоксантина в ксантин и образование из него мочевой кислоты. Ранее препарат широко использовался только для снижения уровня мочевой кислоты, в частности, у больных подагрой. В рандомизированном перекрестном исследовании, результаты которого были представлены в журнале *Lancet*, назначение аллопуринола в дозе 600 мг в сутки больным стабильной стенокардией напряжения увеличивало время нагрузки до появления боли в грудной клетке и ишемической депрессии сегмента *ST* на ЭКГ [25].

Предполагается несколько механизмов антиишемического действия аллопуринола. В частности, он ингибирует образование высокоактивных видов кислорода, вызывающих ишемическое повреждение миокарда посредством интенсивного распада АТФ [14]. Аллопуринол блокирует перекисное окисление липидов, тормозит экспрессию факторов теплового шока и положительно влияет на антиоксидантное состояние кардиомиоцитов [29].

В последних рекомендациях ESC 2013 года по лечению больных стабильной стенокардией аллопуринол также включен в список антиишемических средств [23].

Побочные эффекты препарата – диспептические нарушения, реакции гиперчувствительности и кожная сыпь – встречаются относительно редко.

Адвокард

Антиишемические эффекты в комбинации с ишемическим прекодиционированием обеспечивает и отечественный препарат адвокард [3], в состав которого входят молсидомин и аденозин. Об антиангинальном эффекте молсидомина уже упоминалось. Второй компонент адвокарда – аденозин – вырабатывается кардиомиоцитами в повышенном количестве в условиях острой коронарной ишемии и реперфузии [32]. В настоящее время установлены четыре подтипа рецепторов аденозина, располагающихся на поверхности кардиомиоцитов [4]. В экспериментальном исследовании на генетически модифицированных мышах было показано, что все эти четыре подтипа рецепторов способствуют кардиопротекции, поскольку повышенная экспрессия каждого из них ассоциируется с улучшением восстановления функций миокарда после его острой ишемии [29].

Роль аденозина в кардиопротекции была хорошо изучена в ряде исследований. Так, агонисты аденозиновых рецепторов эффективно уменьшали размер ИМ при их введении до ишемии или сразу после реперфузии [30]. Подобные эффекты были отмечены как у селективных, так и неселективных агонистов рецепторов аденозина [21]. В условиях ишемии/реперфузии путем воздействия на специфические рецепторы кардиомиоцитов и последующей активации внутриклеточных ферментативных систем, аденозин ослабляет внутриклеточную и внутримитохондриальную перегрузку ионами кальция, снижает сократительную способность миокарда, его потребность в энергии, уменьшает выраженность оксидативного стресса, предотвращает отек матрикса митохондрий, замедляет процесс апоптоза и стабилизирует структуры мембран кардиомиоцитов [7].

Результаты нашего исследования [4] также показали, что адвокард способен заметно уменьшать тяжесть ишемии миокарда у больных стенокардией напряжения.

Препарат назначается под язык в дозе 1–3 таблетки в сутки и хорошо переносится.

Таким образом, в настоящее время в распоряжении кардиологов, терапевтов и семейных врачей имеется большой арсенал препаратов с антиангинальным действием, позволяющий в каждом конкретном случае подобрать необходимые медикаменты, существенно улучшающие качество жизни больных стабильной стенокардией напряжения.

Список литературы

1. Ватутин Н.Т. Кардиология. – Донецк: Каштан, 2008. – 446 с.
2. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Ещенко Е.В., Кравченко И.Н. Роль триметазидина в профилактике ишемического и реперфузионного повреждения миокарда // Укр. кардиол. журн. – 2012. – №2. – С. 92–99.
3. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Колесников В.С. Влияние Адвокарда на тяжесть ишемии миокарда у больных стенокардией напряжения // Ліки України. – 2013. – №1. – С. 18–20.
4. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Колесников В.С., Шевелек А.Н. Феномен прекодиционирования // Сердце. – 2013. – №4. – С. 199–205.

Полный список литературы, включающий 37 пунктов, находится в редакции

Д.Д. Зербіно¹, академік НАМН України, чл.-кор. НАН України, д. мед. н., професор;
О.Б. Куриляк², к. мед. н., головний позаштатний спеціаліст
Департаменту ОЗ ЛОДА з дитячої кардіоревматології;
О.І. Бойко³, лікар-патологоанатом; І.І. Гошовська³, лікар-патологоанатом
¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького;
²Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ»;
³Львівське обласне патологоанатомічне бюро

Хвороба Кавасакі: аневризми вінцевих артерій у хлопчика 4 років

Хвороба Кавасакі (ХК), або слизово-шкірно-лімфонодулярний синдром – це системний васкуліт невідомої етіології, що уражає дрібні і середні артерії (найчастіше коронарні) та ускладнюється формуванням аневризм. Захворювання вперше описане японським педіатром Tomisaku Kawasaki в 1967 році. В Україні відомі лише поодинокі випадки ХК [3–5]. В розвинених країнах ХК стає все більш поширеним варіантом набутої патології серцево-судинної системи у дитячому віці, витісняючи гостру ревматичну лихоманку. Поширеність захворювання варіює в різних регіонах світу: в Південній Америці становить 3 випадки на 100 тисяч населення, в Японії – 134 випадки на 100 тисяч населення [6, 7]. Найчастіше хворіють діти віком до 5 років, з піком захворювання в 2 роки [12]. Хлопчики хворіють в 1,5 рази частіше, ніж дівчатка [4].

Етіологія ХК залишається невідомою. Сезонність випадків (переважно у весняні та зимові місяці), епідемічні спалахи та самолімітуючий перебіг свідчать на користь інфекційного генезу захворювання. Припускається роль бактеріальних (стафілокової, стрептокової) та вірусних (аденовірусної, ротавірусної, герпесвірусної) інфекцій, рикетсій, хімічних реагентів [1, 8, 9].

Діагностика ХК базується на 6 основних клінічних симптомах [11].

1. Лихоманка протягом 5 днів та більше (обов'язковий критерій). В клінічній картині типовою є фебрильна температура тіла (38–40 °С) ремітуючого характеру. Антибіотики та жарознижуючі препарати неефективні. Жарознижуючий вплив має внутрішньовенне введення імуноглобуліну.

2. Зміни на периферії кінцівок – спостерігаються у 90% хворих. Через 3–4 дні від початку лихоманки розвивається дифузний набряк кистей і стоп. Долоні та підшви стають еритематозними. Через два тижні спостерігається десквамація шкіри, яка починається з кінчиків пальців рук та ніг.

3. Поліморфна екзантема – локалізується на тулубі та кінцівках. Характерний поліморфізм висипань: уртикарна екзантема з великими еритематозними бляшками, макропапульозний висип, скарлатиноформна еритродерма.

4. Білатеральна гіперемія кон'юнктиви – унікальний симптом ХК, зумовлений васкулітом бульбарних артерій. Розвивається протягом 2–3 днів від початку захворювання. Персистує до двох тижнів у хворих, які не отримували внутрішньовенні імуноглобуліни.

5. Зміни губ та слизової оболонки ротової порожнини – сухість, тріщини, малиновий язик, почервоніння губ та орофарингеальної слизової оболонки. На обличчі хворих виділяються червоні очі та губи, що має назву «обличчя хвороби Кавасакі».

6. Шийна лімфаденопатія – спостерігається у 50–70% хворих. Збільшені щільні лімфовузли можуть локалізуватися з одного боку або з двох боків. При цьому як мінімум один із лімфовузлів перевищує 1,5 см в діаметрі. Найбільш типовим є ураження передніх шийних лімфовузлів над груднино-ключично-соскоподібним м'язом.

Найскладніші ускладнення при ХК – кардіоваскулярні. Розвиваються вони в два етапи: в гострій стадії (протягом 12 днів від початку лихоманки) та в стадії реконвалесценції (після вщухання запального процесу).

Найбільш грізним кардіоваскулярним ускладненням є розвиток аневризми коронарних артерій. Дилатація та аневризми коронарних артерій виникають у 20–25% нелікованих хворих через 7 днів від початку лихоманки. Внутрішньовенне введення імуноглобуліну зменшує ризик розвитку аневризми до менше ніж 5% [10]. Типова локалізація аневризми – проксимальні відділи лівої передньої низхідної та правої коронарної артерій. Аневризми варіюють за формою та розмірами, які можуть змінюватися з плином часу. Після досягнення максимального діаметра близько 50% аневризми регресують в межах двох років від початку захворювання. Однак при аневризмах більше 8 см в діаметрі розриву не відбувається. Найгірший прогноз мають хворі, у яких гіпертермія тривала більше двох тижнів. В рідкісних випадках виникають аневризми в екстрапаренхіматозних артеріях м'язового типу. Пізнім ускладненням ХК є ішемічна хвороба серця як наслідок стенозу коронарних артерій.

Лікування хворих з ХК спрямоване на модуляцію імунної відповіді організму. Для забезпечення протизапального ефекту призначають внутрішньовенні імуноглобуліни в початковій дозі 2 г на 1 кг маси тіла. З метою інгібування активації тромбоцитів та запобігання розвитку тромботичних ускладнень призначають високі дози аспірину – 80–100 мг/кг на добу в чотирьох дозах [4].

Летальність при ХК становить 0,1–0,2% [7]. Більшість летальних випадків виникають через 2–12 тижнів від початку захворювання. Вони зумовлені: тромботичною оклюзією коронарних артерій з розвитком інфаркту міокарда; розривом коронарних артерій; зупинкою серця внаслідок аритмій [2].

Мета роботи: проаналізувати клінічні та патоморфологічні зміни у випадку хвороби Кавасакі.

Матеріали та методи дослідження

Проведено клініко-патоморфологічний аналіз випадку смерті хлопчика 4 років із хворобою Кавасакі на підставі вивчення медичної карти стаціонарного хворого та протоколу патологоанатомічного дослідження. Морфологічні зміни внутрішніх органів досліджено з використанням стандартного забарвлення некроптів гематоксилін-еозином та гістологічного дослідження еластичних волокон за Хартон.

Клінічний випадок

За даними анамнезу хлопчик П. народжений від першої вагітності в термін гестації 39–40 тижнів, з масою тіла 2950 г, по Апгар – 8/8 балів. Вагітність мала перебіг без особливостей. Хлопчик ріс і розвивався згідно з віком. Рідко хворів на гострі респіраторні захворювання.

У віці двох років 12.11.2009 р. (на 7-му добу захворювання) госпіталізований у ЛОР-відділення Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ». Клінічні прояви двобічного отиту, фебрильна лихоманка, лімфопліаденіт. Антибактеріальна, дезінтоксикаційна терапія неефективні: наростали інтоксикація, гіпертермія, ознаки мітральної недостатності, міокардиту, серцево-судинної недостатності. На 4-й тиждень захворювання з'явилася пластинчасте лущення долонь

та стоп. Консультований отоларингологом: підтверджено двобічний отит. Консультація офтальмолога: Vis OD:OS = 1,0:1,0. Очне дно – диски зорових нервів рожеві з чіткими межами. Судини – не змінені. В загальному аналізі крові – лейкоцитоз із зсувом формули вліво, збільшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Підвищені рівні С-реактивного білка, циркулюючих імунних комплексів. Підвищені титри антитіл до вірусу Епштейна–Барр. Результати люмбальної та стеральної пункцій – без патології. Рентгенографічне дослідження грудної клітки: легеневі поля без вогнищевих та інфільтративних тіней. Серце збільшене в розмірах, кулеподібної форми. Кардіоторакальний індекс – 46–65%. При електрокардіографії: ритм синусовий, ЧСС – 100/хв, ознаки порушення метаболічних процесів у міокарді.

Результати ехокардіографічного дослідження (на 4-й тиждень захворювання). Об'ємне перевантаження лівих відділів серця. Аневризми лівої коронарної артерії, діаметром 1,3 см (рис. 1). Права коронарна артерія дилатована з аневризмами. Мітральна недостатність 2+, стулки потовщені. Скоротливість міокарда добра. Фракція викиду – 60–64%. Діагноз: Хвороба Кавасакі. Коронарит. Міокардит. Недостатність мітрального клапана. Множинні аневризми коронарних артерій. ХСН II стадії, ДН 0–I ступеня.

Проведено специфічну терапію: в/в імуноглобулін – 2 г/курс, аспірин – 100 мг/кг, преднізолон – 1 мг/кг на добу. Стан дитини стабілізувався: нормалізувалася температура тіла, припинилося прогресування серцево-судинної недостатності. З покращенням стану дитину випускано додому. У віці 4 років перебіг захворювання раптово погіршився. В стані клінічної смерті 04.04.2011 р. хлопчика госпіталізовано в Львівську обласну дитячу клінічну лікарню «ОХМАТДИТ». Гостра лівошлункова недостатність стала безпосередньою причиною смерті дитини.

При патологоанатомічному дослідженні виявлено збільшене в розмірах серце (8,0×7,0×4,0 см, маса – 90,0 г). Гіпертрофований міокард правого та лівого шлуночків (товщина стінки – 0,4 см та 1,2 см відповідно). Міокард – щільний, бурий з дрібновогнищевими сірими ділянками в товщі тканини. При дослідженні

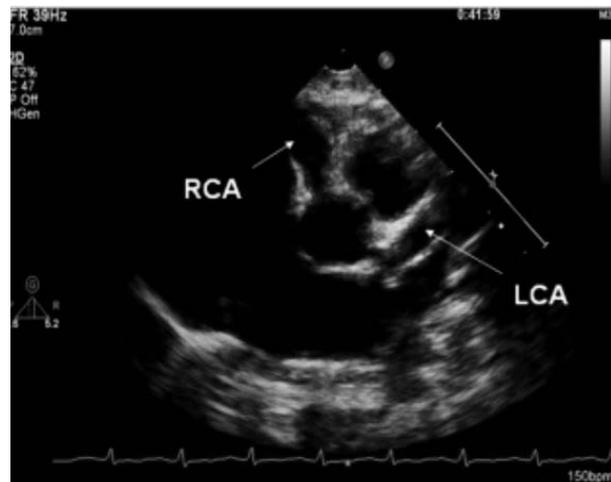


Рис. 1. Ехокардіографічне дослідження хлопчика П.: аневризми лівої та правої коронарної артерії (вказано стрілками).

лівої коронарної артерії на відстані 4,0 см від розгалуження спостерігали аневризму діаметром 2,0 см, вповнену тромботичними масами (рис. 2). На всій протяжності виявлено аневризматично розширені ділянки з діаметром просвіту 0,5–1,0 см, які чергувалися з різко звуженими зонами, де діаметр просвіту сягав 0,1–0,2 см. Аналогічні дилатовані та стенозовані ділянки були у правій коронарній артерії.

При патогістологічному дослідженні коронарних артерій в їх просвітах спостерігалися обтуруючі тромби

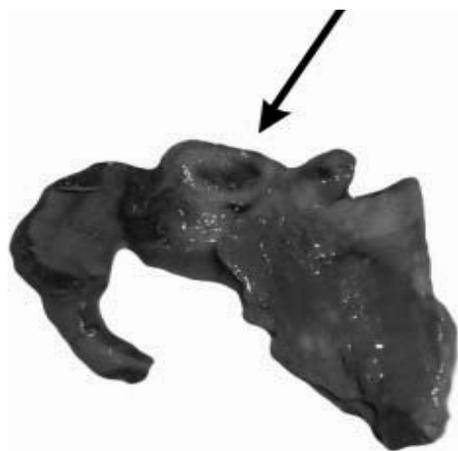


Рис. 2. Аневризма лівої коронарної артерії у хлопчика П. (вказано стрілкою). Макропрепарат

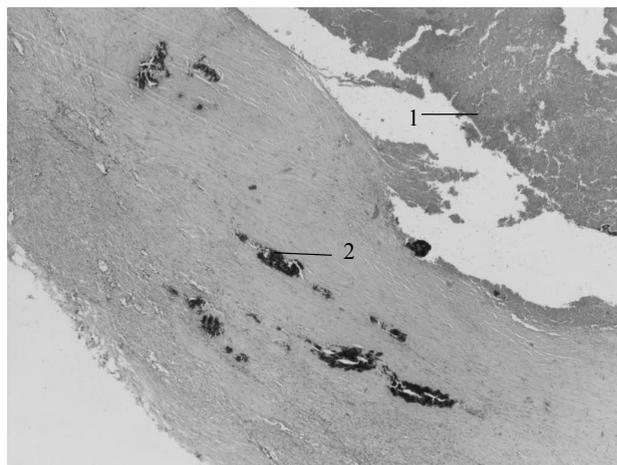


Рис. 3. Обтуруючий тромб в просвіті коронарної артерії (1), множинні вогнищеві кальцинати в стінці (2). Н&Е, ×40

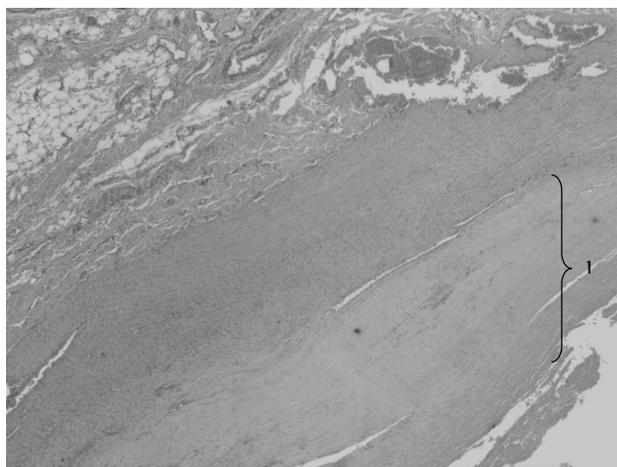


Рис. 4. Дифузний склероз субендотеліального шару лівої коронарної артерії (1). Н&Е, ×40

без ознак організації (рис. 3). Стінка лівої коронарної артерії з вогнищевим розшаруванням. Субендотеліальний шар дифузно склерозований та гіалінозований (рис. 4, 5). В медії: проліферація, фрагментація та лізис гладеньком'язових волокон, мукоїдизація, чисельні кистоподібні порожнини, дифузний фіброз та запальна лімфоцитарна інфільтрація, ангіоматоз, множинні вогнищеві петрифікати (рис. 6, 7).

Результати гістологічного дослідження еластичних волокон за Хартом: дезорганізація еластичного каркасу

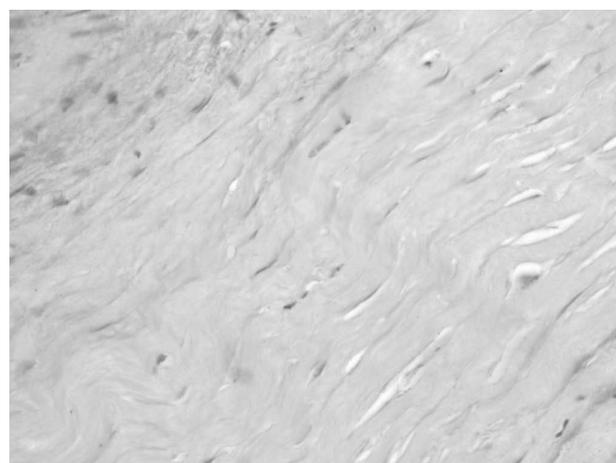


Рис. 5. Дифузний гіаліноз субендотеліального шару коронарної артерії. Н&Е, ×400

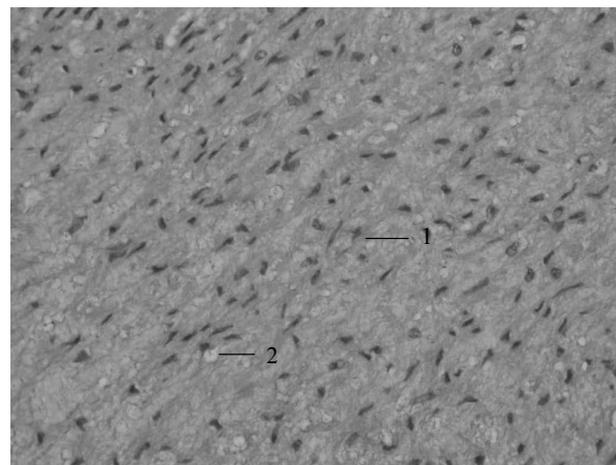


Рис. 6. Проліферація гладеньком'язових волокон (1), мукоїдизація та мікрокисти в медії (2). Н&Е, ×400

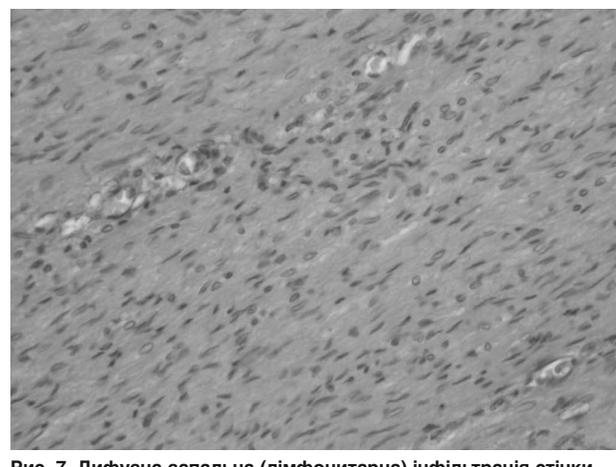


Рис. 7. Дифузна запальна (лімфоцитарна) інфільтрація стінки коронарної артерії, проліферація гладеньком'язових клітин, дифузний фіброз, чисельні vasa vasorum в медії. Н&Е, ×100

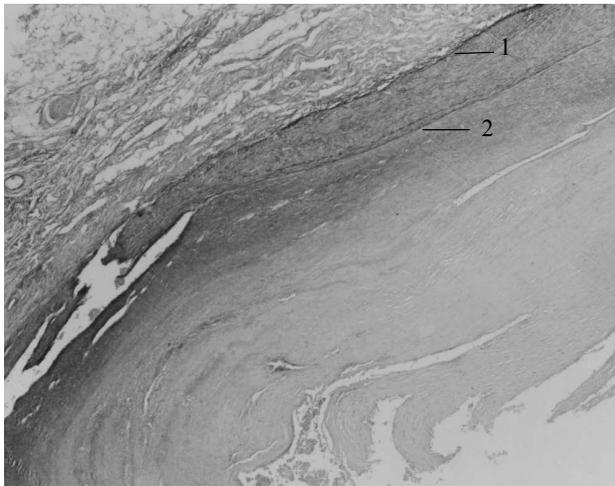


Рис. 8. Дезорганізація еластичного каркасу лівої коронарної артерії: деструктивні зміни зовнішньої (1) та внутрішньої (2) еластичних мембран. Забарвлення за Харттом, $\times 40$.

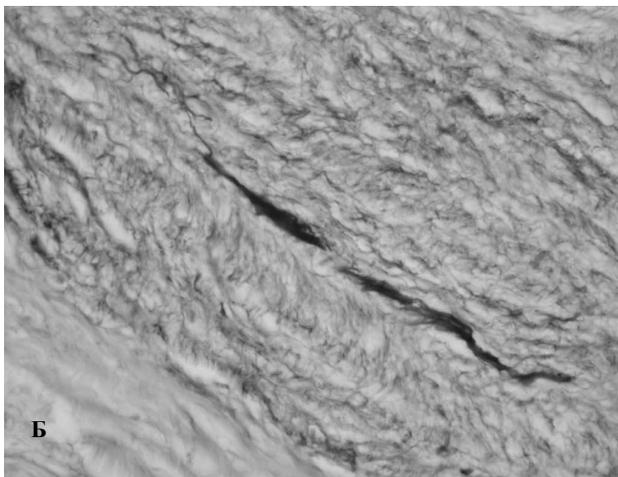
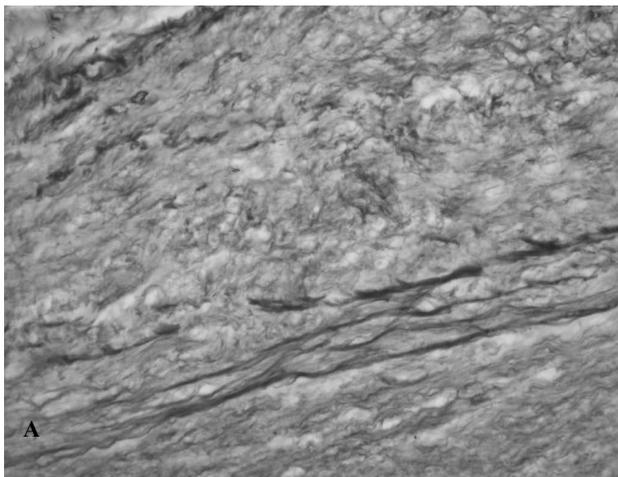


Рис. 9 (А, Б). Дистрофічні зміни еластичних волокон: фрагментація, мультиплікація, гіпереластоз та гіперхромія. Забарвлення за Харттом, $\times 100$.

лівої коронарної артерії; деструктивні зміни еластичних волокон незворотного ступеня – їх фрагментація, мультиплікація, гіпереластоз та гіперхромія (рис. 8, 9).

Отже, смерть хлопчика 4 років зумовлена хворобою Кавасаки, що проявилася множинними аневризми коронарних артерій. Хвороба ускладнилася гострим розшаруванням стінки та тромбозом великої аневризми лівої коронарної артерії.

Особливістю даного випадку є виявлення рідкісних патогістологічних змін коронарних артерій – розшарування стінки, чисельних кистоподібних порожнин з мукоїдизацією в медії, деструктивних змін еластичних волокон [5].

Висновки

Ураження коронарних артерій є основною причиною летальності при хворобі Кавасаки. Патоморфологічні зміни коронарних артерій є гетерогенними. Вони призводять до формування аневризм із розшаруванням стінки та тромботичними ускладненнями. Патологія коронарних артерій у дітей потребує спеціального вивчення.

Список літератури

1. Брегель Л.В. Этиология болезни Кавасаки / Л.В. Брегель, В.М. Субботин, Ю.М. Белозеров // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – №3–4. – С. 239–246.
2. Брегель Л.В. Клинические и кардиографические проявления коронарита при болезни Кавасаки у детей: рук. для врачей / Л.В. Брегель, В.М. Субботин. – Иркутск, 2006.
3. Іванів Ю.А. Особливості хвороби Кавасаки у дорослих / Ю.А. Іванів // Здоров'я України. – 2012. – №5 (25). – С. 31.
4. Куриляк О.Б. Хвороба Кавасаки у дітей (випадки з практики) / О.Б. Куриляк, Г.С. Чайковська, М.Ю. Телішевська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – №1. – С. 43–46.
5. Морфологічні аспекти ангиології: матеріали Всеукр. науково-практичної конф., 24–25 жовтня 2013 р., МОЗ України. – Тернопіль: ТДМУ: Укрмедкнига, 2013. – 207 с.
6. Паничкін Ю.В. Болезнь Кавасаки как причина инфаркта миокарда / Ю.В. Паничкін, Д.А. Кузьменко, Е.В. Левчишина // Серце і судини. – 2009. – №2. – С. 106–110.
7. Системные васкулиты в современной клинической практике / Дядык А.И., Холопов Л.С., Зборовский С.Р. [и др.]; под ред. А.И. Дядыка. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2013. – 248 с.
8. Судакова Н.М. Трудности диагностики синдрома Кавасаки / Судакова Н.М., Гревцева Н.И., Еремева Н.В. [и др.] // Педиатрия. – 2009. – № 87 (3). – С. 140–143.
9. Толстикова Т.В. Болезнь Кавасаки при Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей / Т.В. Толстикова, Л.В. Брегель, В.М. Субботин // Сибирский мед. журн. – 2009. – №7. – С. 59–61.
10. Успешное оперативное лечение стеноза передней нисходящей коронарной артерии у ребенка 4 лет с синдромом Кавасаки / Лыскина Г.А., Ширинская О.Г., Балоян Г.М. [и др.] // Педиатрия. – 2009. – №87 (1). – С. 142–145.
11. Egier D. Kawasaki Disease: A Review of the Epidemiology, Clinical Features, and Management of a Paediatric Condition / D. Egier // UWOMJ. – 2006. – Vol. 74 (2). – P. 36–39.
12. McCrindle B.W. Kawasaki: A Childhood Disease With Important Consequences Into Adulthood / B.W. McCrindle // Circulation. – 2009. – Vol. 120. – P. 6–8.



Н.В. Свиридов



Д.Ш. Дюба



Ю.В. Родин

Н.В. Свиридов¹, к. мед. н., доцент,
член европейской рабочей группы
по диабетической стопе (DFSG);
Д.Ш. Дюба², ст. науч. сотр., ангионевролог;
Ю.В. Родин³, д. мед. н., профессор
¹Донецкий национальный медицинский
университет, кафедра хирургии №2 ФИПО;
²Институт неотложной и восстановительной
хирургии имени В.К. Гусака, кафедра семейной
медицины, г. Донецк
³Институт неотложной и восстановительной
хирургии имени В.К. Гусака, г. Донецк

Перспективы применения препарата Актовегин в сосудистой хирургии

Критическая ишемия нижних конечностей — это проявление заболеваний периферических артерий, характеризующееся болью покоя (преимущественно в ночное время суток), наличием трофических изменений конечностей, таких как язвы или гангрена, а также уменьшением дистанции безболевого ходьбы менее 30 метров. Плохой прогноз этого заболевания связан с высоким риском ампутации конечности и высокими цифрами смертности среди пациентов. Поэтому не вызывает удивления, что в программе Конгресса ангиологов и сосудистых хирургов Украины, проходившего 21–22 мая 2014 года, имело место отдельное заседание, посвященное лечению критической ишемии под названием «Критическая ишемия: от теории к практике».

Наряду с широким спектром актуальных вопросов о современных хирургических методиках, использующихся при хронической критической ишемии нижних конечностей (ХКИНК), неоднократно поднимался вопрос о пациентах, у которых развитие диссеминированного облитерирующего процесса в магистральных артериях голени и стопы или гнойно-некротического поражения тканей не позволяет широко выполнять реконструктивные операции на сосудах, т.е. отсутствует анатомический субстрат для прямой реваскуляризации. Обсуждалась необходимость комплексного подхода к лечению таких пациентов с целью улучшения качества их жизни и отдаленного прогноза, критерием которого является

выживаемость без ампутаций. И здесь особое внимание уделялось методам непрямой реваскуляризации, инновационным подходам, таким как терапия стволовыми клетками, и, конечно же, консервативной терапии.

Последний аспект является наиболее дискуссионным, поскольку, невзирая на появление некоторых, зачастую дорогостоящих препаратов, «золотого стандарта» в консервативном лечении критической ишемии не существует. Применение дорогостоящих инновационных методик и препаратов у данной группы пациентов существенно увеличивает стоимость лечения, и зачастую пока нет возможности судить об их эффективности в долгосрочной перспективе. Пациенты же данной категории наблюдаются обычно длительно, вследствие того, что заболевание их носит прогрессирующий характер, и госпитализируются неоднократно. Поэтому многими специалистами высказывалась мысль о том, что у пациентов с ХКИНК обосновано использование препаратов, имеющих доказательную базу, по применению которых уже накоплен немалый клинический опыт.

Одним из таких препаратов, упоминавшимся в докладах, является Актовегин, способность которого влиять на патогенез ишемии неоднократно подтверждалась в различных исследованиях. Представляем вашему вниманию краткий обзор некоторых докладов, иллюстрирующих эффективность применения препарата в ангиологии и сосудистой хирургии.

АКТОВЕГИН



ЭНЕРГИЯ ЖИЗНИ



ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

- Улучшение обменной функции микрососудистого эндотелия¹
- Ускорение заживления язвенных дефектов при ХВННК*²
- Увеличение дистанции безболевого ходьбы у пациентов с ХИНК**³
- Доказанная эффективность в лечении пациентов с диабетической полинейропатией⁴



*ХВННК – хроническая венозная недостаточность нижних конечностей. **ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей. 1. Федорович А.А., Рогоза А.Н., Канищева Е.М., Бойцов С.А. Влияние препарата Актовегин на метаболическую и вазомоторную функции микрососудистого эндотелия кожи человека. РЖК 2010;6(1):53-60. 2. Учкин И.Г., Мосесов А.Г., Цырульников А.А. Актовегин как компонент комплексной терапии осложненных форм хронической венозной недостаточности нижних конечностей. РМЖ 2007, 15(12):981-985. 3. Müller-Bühl U, Rühlmann KU, Meister K, et al. Gehstreckenzuwachs durch intraarteriell verabreichtes Hämodialysat. Therapiewoche 1991; 41(4):188-196. 4. Ziegler et al. Treatment of Symptomatic Polyneuropathy With Actovegin in Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care 2009;32:1479-1484. **Действующее вещество.** Депротенинизированный гемодериват из крови телят. **Лекарственная форма.** Раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы. Код АТС А16АХ10. **Показания.** Метаболические и циркуляторные нарушения центральной нервной системы: ишемический инсульт, остаточные явления геморрагического инсульта, черепно-мозговые травмы, энцефалопатии различного генеза. Диабетическая периферическая полинейропатия. Нарушения периферического артериального или венозного кровообращения, ангиопатии, в том числе диабетического генеза. Ожоги 1–3 степени (химические, термические, солнечные, лучевые). Заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения — пролежни (Dekubitus), нарушение процессов заживления ран. Радиационные повреждения кожи, слизистых оболочек, радиационная нейропатия. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к компонентам препарата. **Фармакологические свойства.** На молекулярном уровне Актовегин способствует ускорению процессов утилизации кислорода (повышает устойчивость к гипоксии) и глюкозы, тем самым способствует повышению энергетического метаболизма. У пациентов с сахарным диабетом и диабетической полинейропатией объективно уменьшаются расстройства чувствительности, улучшается психическое самочувствие. **Побочные реакции.** Препарат обычно хорошо переносится. В редких случаях могут возникать анафилактические (аллергические) реакции, анафилактический шок. **Категория отпуска.** По рецепту. Р. с. МЗ Украины: № UA/11232/01/01, № UA/11232/02/01, № UA/11232/03/01, № UA/11232/04/01, № UA/11232/04/02. **Производитель:** ООО «Кусум Фарм», Украина (упаковка из формы in bulk фирмы-производителя «Никомед Австрия ГмБХ», Австрия). Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей, и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

ООО «Тakeda Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55-Г; тел. (044) 390 09 09, факс: (044) 390 29 29. www.takeda.ua

АКТО-PPA-042014-032

Результаты использования методик непрямо́й рева́скуляриза́ции в комплексе с консервативным лечением специалистами Донецкого городского Центра диабетической стопы были представлены в докладе руководителя Центра, кандидата медицинских наук Николая Васильевича Свиридова «Варианты альтернативного хирургического лечения хронической критической ишемии диабетической стопы». Целью проведенного исследования было изучение роли комплексной терапии с использованием антигипоксантов (Актовегин), производных и аналогов простагландинов и непрямо́й рева́скуляриза́ции операций у больных с синдромом диабетической стопы (СДС), а также обоснование эффективности данного подхода. Одним из критериев эффективности было снижение количества высоких ампутаций нижних конечностей у этой группы пациентов.

В доклад были включены результаты лечения более ста пациентов со смешанными и ишемическими проявлениями СДС. У больных с ишемической формой СДС превалировали язвенно-некротические поражения стоп (акральные некрозы, сухие варианты гангрены); у больных со смешанной формой поражения изменения на стопе носили гнойно-некротический характер (изолированные тромбозы пальцев, обширные плантарные флегмоны или влажная гангрена). Более половины (54%) пациентов были госпитализированы с инфицированной язвой или гнойно-некротическим поражением стоп (преимущественно больные нейро-ишемической формой СДС III–IV стадии по Вагнеру).

Согласно проводимому лечению больные были разделены на группы: контрольную, в которой пациенты были прооперированы на фоне стандартной нейротропной, дезагрегантной и антибактериальной терапии, и группы исследования, в которых реализовался комплексный терапевтический подход: выполнялись различные виды непрямо́й рева́скуляриза́ции хирургической коррекции кровотока на фоне введения производных и аналогов простагландинов и Актовегина.

Отличительной чертой этой схемы лечения было то, что Актовегин вводился внутриа́ртериально. Это не носило характер экспериментального подхода, поскольку врачи Центра имеют более чем шестилетний опыт внутриа́ртериального введения Актовегина, наблюдая при этом положительный эффект на течение раневого процесса. Докладчик подчеркнул, что применение Актовегина у данной группы пациентов было патогенетически обосновано – не только благодаря его трофическим и репаративным свойствам, но и благодаря улучшению клеточного метаболизма глюкозы, что особенно важно у пациентов с СДС. Что касается техник проведения непрямо́й рева́скуляриза́ции операций у больных СДС, они также были дополнены разработанными в Центре методиками использования кожно-жирового лоскута и аутофибробластов для стимуляции местного заживления. Согласно наблюдениям авторов, применение культуры аутофибробластов позволяет повысить приживляемость кожных и кожно-жировых лоскутов до 95%.

В подавляющем большинстве случаев больным в группе исследования была выполнена катетеризация

нижней надчревной артерии (с внутриа́ртериальным введением Актовегина и антибиотиков) с кожно-жировой аутопластикой в сочетании с аппликацией аутофибробластов при выполнении различных вариантов низких ампутаций стопы, дополненных в ряде случаев остеотрепанацией. Последняя как самостоятельная операция выполнялась у больных с ишемической формой СДС с незначительным клиническим эффектом. Декомпрессионная фасциотомия применялась у пациентов с лимфостазом на фоне нейро-ишемического отека с гнойно-деструктивным поражением стоп.

Применение патогенетически обоснованного медикаментозного лечения в комплексе с новыми хирургическими методиками непрямо́й рева́скуляриза́ции принесло клинически значимые результаты. У больных с ишемией в группах с оптимизированными способами лечения изменился объем и характер выполненных операций в сторону увеличения доли экономных ампутаций на стопе:

- существенно снизилось количество высоких ампутаций (на уровне бедра) у больных в группах исследования по сравнению с группой контроля (5 из 64 пациентов в группе комплексного лечения против 19 из 44 – в группе контроля);
- увеличилось количество выполненных низких и «малых» ампутаций конечности (на уровне стопы и голени), что позволило сохранить опорную функцию ноги (в 76% случаев против 50%) и улучшить качество протезирования.

Существенно снизилась также послеоперационная летальность у наблюдаемых больных (1,5% в группе комплексного лечения по сравнению с 18% – в группе контроля).

Докладчиком были сделаны выводы, что использование методов непрямо́й рева́скуляриза́ции нижней конечности с элементами клеточно-тканевой терапии позволяет найти компромиссное решение проблемы ХКИНК у больных с диабетической стопой, а предложенная схема медикаментозной терапии с использованием Актовегина способствует значительному увеличению эффективности методики. Выработанные авторами подходы к лечению ХКИНК у пациентов с сахарным диабетом достаточно легко применимы в любом лечебном учреждении, а их использование позволит улучшить прогноз для пациентов с СДС.

Заведующий отделением неотложной и восстановительной хирургии Института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака (Донецк), доктор медицинских наук, профессор Родин Юрий Владимирович в своем докладе «Новые консервативные методики коррекции ишемии нижних конечностей» представил убедительные доказательства эффективности терапии неоперабельных пациентов с применением комбинации цилостазола и Актовегина. По результатам исследования, проводившегося в отделении, при использовании данной комбинации препаратов достоверно ускорялось заживление трофических язв, увеличивалась дистанция безболевого ходьбы. По наблюдениям докладчика, применение Актовегина в послеоперационный период способствовало уменьшению отека и боли.

Патогенез развития различных видов боли в послеоперационный период и эффективные методики ее купирования были более детально представлены в докладе ангионевролога отделения сосудистой хирургии Института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака, доцента Дюбы Динары Шамильевны – «Медикаментозное лечение компрессионно-ишемической невропатии у больных после реконструктивных операций на нижних конечностях».

Как отметила Динара Шамильевна, проведение шунтирующих операций бедренно-подколенного сегмента в 34% случаев осложняется острой компрессионно-ишемической невропатией и как следствие – возникновением различных видов нейрогенной боли:

- ноцицептивной – возникает при непосредственной стимуляции болевых рецепторов; интенсивность ее уменьшается со временем при устранении причины (отек, воспаление и т.д.);
- нейропатической – сохраняется после оперативного вмешательства. Эта боль носит пронизывающий, резкий, стреляющий характер и сопровождается неболевыми симптомами, такими как ухудшение настроения, бессонница, сонливость, тревога, депрессия. Цель лечения пациента с нейропатической болью – улучшение качества жизни, сна, эмоционального фона.

Согласно международным стандартам ведения больных с компрессионно-ишемическими невропатиями выделяют следующие этапы лечения: медикаментозное лечение, лечебно-реабилитационный и реабилитационный этапы. Наиболее эффективными препаратами для симптоматической терапии нейропатической боли являются прегабалин и габапентин, которые, однако, не устраняют причину и не влияют на патогенез компрессионно-ишемической невропатии. Основными направлениями патогенетической терапии являются стимуляция восстановления миелиновой оболочки и нормализация микроциркуляции в ишемизированной области. Последнее особенно важно, поскольку при восстановлении локальной микроциркуляции уменьшается гипоксия и создаются оптимальные условия для нормализации всех видов обмена в клетках нервной ткани.

Динара Шамильевна в ходе доклада на клинических примерах продемонстрировала эффективность комплексной терапии Актовегином и препаратами,

способствующими восстановлению миелиновой оболочки (витамины группы В, Келтикан). При этом схема лечения Актовегином была ступенчатой: 5-10 инъекций по 200 мл 10%-ого раствора с последующими переходом на пероральное применение 200 мг два раза в сутки (до месяца). Критериями оценки эффективности терапии было увеличение скорости проведения нервных импульсов (в среднем на 18%), а также амплитуды М-ответа – моторного ответа (на 10%) при проведении электронейромиографии спустя две недели лечения. Также уменьшалась интенсивность боли при оценке по визуальной аналоговой шкале, шкалам оценки качества жизни и МакГилла (последняя оценивает не только интенсивность, но и характер боли).

Д.Ш. Дюба также отметила, что длительность поддерживающей пероральной терапии Актовегином подбирается индивидуально.

Выводы

Аспекты применения Актовегина в сосудистой хирургии разнообразны: он используется как одно из средств консервативной терапии при отсутствии возможности прямой реваскуляризации, в комплексной послеоперационной реабилитации для заживления трофических язв, уменьшения отека конечности и проявлений послеоперационной компрессионно-ишемической невропатии.

Более широкое внедрение препарата Актовегин в сосудистую хирургию не носит экспериментальный характер. Это результат большого клинического опыта применения его врачами различных специальностей (неврологами, хирургами и т.д.), многих рандомизированных, проспективных и наблюдательных исследований, проводимых у нас и за рубежом. Актовегин включен в схему лечения пациентов с критической ишемией благодаря тому, что доказана его способность влиять на патогенез ишемии. И вполне закономерно, что на сегодняшний день уже получены результаты, свидетельствующие об эффективности Актовегина у этой группы пациентов.

Подготовила Лариса Калашиник

Ⓜ

Abuzaid Ahmed, Tella Sri Harsha, Tantoush Hamza, Ameri Allen, Elkhatab Mohamed
Медицинский центр Крейтонского университета, Омаха, Небраска, США

Тампонада сердца, протекавшая под маской гастрита: описание клинического случая

Перикардиальный выпот и тампонада сердца возникают вследствие различных заболеваний, для которых характерно поражение перикарда. Причинами могут быть перикардит, злокачественные новообразования, хроническая почечная недостаточность, заболевания щитовидной железы, аутоиммунные заболевания, прочие травматические и идиопатические заболевания. Симптомы и признаки данного состояния малочувствительны и неспецифичны. Высокая степень настороженности и соответствующий диагностический алгоритм могут способствовать снижению уровня заболеваемости и смертности при данной патологии. Терапевты и семейные врачи должны быть осведомлены о разнообразии физиологических и клинических проявлений данного заболевания.

Клинический случай

В отделение неотложной терапии поступил мужчина европеоидной расы в возрасте 31 года, без существенных заболеваний в анамнезе. Основной его жалобой было выраженное ощущение тяжести в эпигастральной области в течение последних двух часов. В тот вечер пациент проводил время с друзьями в баре и выпил около 500 мл водки. При беседе он сообщил об однократной рвоте по приезду домой и ощущении тяжести за грудиной, которое сохранялось на протяжении всего времени до поступления в стационар. Более детально описать боль пациенту не удалось. Исходя из анамнеза и данных, полученных при осмотре, был поставлен предварительный диагноз «гастрит». После купирования тошноты и болевого синдрома пациент более точно ответил на вопросы. Он описал эпигастральную и прекардиальную боль средней степени выраженности (5/10 по шкале), тупого характера, уменьшающуюся при наклоне вперед. Также пациент сообщил, что неделю назад отмечал у себя гриппоподобное состояние, а в течение последних двух дней ощущал острую боль за грудиной, ограничивающую его активность. Некоторые симптомы успешно купировались путем приема ибупрофена, поэтому за медицинской помощью он не обращался.

Основные показатели жизнедеятельности: артериальное давление (АД) 134/96 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 79 уд./мин, частота дыхания 20 вдохов в 1 мин, температура тела 37,5° С (99,5°F). При объективном исследовании выявлены ослабленные тоны сердца и умеренное напряжение шейных вен. Был отмечен парадоксальный пульс, $\Delta r = 18$ мм рт.ст. Живот мягкий, доступен пальпации.

Данные анамнеза и физикального исследования наводили на мысль о перикардиальном выпоте. Лабораторные исследования выявили лейкоцитоз (20×10^9 /л) и умеренный лимфоцитоз. Показатели функции печени и ферменты поджелудочной железы были в пределах нормы. Обзорные рентгенограммы грудной и брюшной полости в передних проекциях были без особенностей. Изменения на ЭКГ характеризовались низковольтажной ЭКГ-кривой с депрессией интервала P-R во втором отведении. При помощи трансторакальной ЭхоКГ был выявлен умеренный экссудативный перикардит с нарушением наполнения правого желудочка (рис. 1–5).

В тот же день пациенту было наложено перикардиальное окно, поскольку пункция перикарда трансторакальной иглой сопровождалась техническими трудностями. После процедуры состояние пациента улучшилось, ему была назначена противовоспалительная терапия ибупрофеном в дозе 800 мг трижды в сутки в течение 10 дней. Через две недели при проведении плановой ЭхоКГ признаки экссудативного перикардита отсутствовали.

Обсуждение

В приведенном клиническом случае неопределенная абдоминальная боль имитировала гастрит. Должное объективное обследование и высокая степень настороженности позволили решить дилемму и избежать возможных последствий. Мы публикуем данный клинический случай, чтобы подчеркнуть важность физикального исследования в медицине и обратить внимание врачей на нестандартную манифестацию привычных заболеваний, вследствие чего они могут быть пропущены.

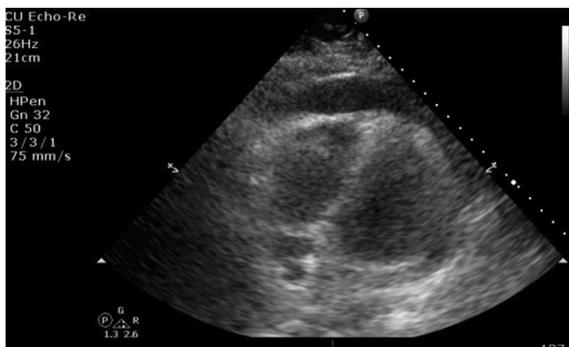


Рис. 1. На снимке, полученном методом трансторакальной эхокардиографии, визуализируется умеренный перикардиальный выпот в виде эхо-негативного пространства диаметром 12 мм по периметру сердца. Есть признаки коллапса правого желудочка. Апикальная четырехкамерная позиция



Рис. 2. На снимке, полученном методом трансторакальной эхокардиографии, визуализируется умеренный перикардиальный выпот в виде эхо-негативного пространства диаметром 12 мм по периметру сердца. Есть признаки коллапса правого желудочка. Позиция короткой оси правого желудочка



Рис. 3. На снимке, полученном методом трансторакальной эхокардиографии, визуализируется умеренный перикардиальный выпот в виде эхо-негативного пространства диаметром 12 мм по периметру сердца. Есть признаки коллапса правого желудочка. Парастеральная позиция, длинная ось

В данном случае пациенту был поставлен диагноз «острый вирусный перикардит, осложненный тампонадой сердца». Тампонада сердца является неотложным состоянием. Своевременный диагноз и оказание помощи важны для предотвращения летального исхода.

Острый перикардит – это клинический синдром, обусловленный воспалением перикарда и ассоциированный с загрудинной болью, шумом трения перикарда и характерными электрокардиографическими изменениями. Перикардиальный выпот представляет собой скопление жидкости в перикардиальной полости. В зависимости от этиологии и объема скопившейся жидкости клиническое течение заболевания может варьировать от асимптомного до угрожающего жизни [1–4].



Рис. 4. На снимке, полученном методом трансторакальной эхокардиографии, визуализируется умеренный перикардиальный выпот в виде эхо-негативного пространства диаметром 12 мм по периметру сердца. Есть признаки коллапса правого желудочка. Парастеральная позиция по длинной оси, визуализируется коллапс правого желудочка и жидкость в перикарде, сепарация 1,44 см



Рис. 5. На снимке, полученном методом трансторакальной эхокардиографии, визуализируется умеренный перикардиальный выпот в виде эхо-негативного пространства диаметром 12 мм по периметру сердца. Есть признаки коллапса правого желудочка. Парастеральная позиция по длинной оси, визуализируется коллапс правого желудочка и жидкость в перикарде, сепарация 1,44 см

Выраженный перикардиальный выпот может стать случайной находкой, не создавая при этом значительного повышения внутривнутриперикардиального давления, и протекать асимптомно. Напротив, быстро возникший перикардиальный выпот может спровоцировать компрессионные осложнения и тампонаду, которые характеризуются прогрессирующим ограничением диастолического наполнения желудочков и уменьшением сердечного выброса [2, 3, 5].

Острая тампонада сердца возникает в течение нескольких минут вследствие травмы или разрыва сердца и крупных сосудов, приводит к кардиогенному шоку и требует urgentного дренирования [2, 6]. В подострых случаях, как у нашего пациента, процесс развивается в течение дней или недель вследствие нетравматических причин, течение его менее драматично [1–3].

Не смотря на то, что тампонада сердца остается клиническим диагнозом, данные объективного исследования, такие как гипотензия, тахикардия, повышенное наполнение яремных вен, парадоксальный пульс, – малочувствительны и неспецифичны [2–7]. Следует использовать все средства для сужения круга поиска возможных причин, особенно в случае угрожающей жизни тампонады как варианта кардиогенного шока [8, 9].

Проявлением наличия значительного перикардиального экссудата могут быть ослабленные тоны сердца [1]. Реже обращает на себя внимание тупой тон при перкуссии и бронхиальное дыхание ниже угла левой лопатки (признак Эдварта). Синусовая тахикардия и гипотензия являются признаками нестабильности гемодинамики. Тахикардия может отсутствовать у пациентов с гипотиреозом или уремии. В сложных случаях, когда регистрируется электрическая активность сердца без пульса, а причина развития остановки кровообращения не ясна, ургентная пункция перикарда может быть жизненно спасающей процедурой взамен проведения непрямого массажа сердца [10, 11].

При тщательном изучении пульса может быть выявлен парадоксальный пульс, при котором разница между систолическим давлением на вдохе и выдохе составляет более 10 мм рт.ст. Данный феномен известен как взаимозависимость желудочков. Он представляет собой нарушение наполнения левого желудочка и последующее снижение систолического давления вследствие парадоксального движения межжелудочковой перегородки при диастолическом наполнении правого желудочка [1]. Исследование на предмет наличия парадоксального пульса всегда следует проводить при спокойном дыхании, так как при форсированном вдохе может быть получен ложноположительный результат [11]. Следует помнить, что парадоксальный пульс может встречаться также при других патологиях, таких как бронхообструктивные заболевания легких, выраженное ожирение, массивная тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), гиповолемический шок тяжелой степени, выраженная воронкообразная деформация грудной клетки, билатеральный плевральный выпот, новообразование в правом предсердии, инфаркт миокарда правого желудочка и напряженный пневмоторакс [2, 3]. Парадоксальный пульс не является специфическим признаком тампонады сердца [1–3, 12]. Парадоксальный пульс может не регистрироваться при дегидратации и при состояниях, сопровождающихся повышением конечного диастолического давления в желудочках, таких как хроническая гипертензия, наличие дефекта межпредсердной перегородки или выраженной аортальной регургитации.

Триада Бекса предполагает наличие повышенного венозного давления, дистанционных тонов сердца и абсолютной или относительной гипотензии. Может выслушиваться шум трения перикарда – в частности, при наличии воспалительного перикардита [11], а верхушечный толчок может быть ослаблен или отсутствовать вовсе [1].

ЭКГ признаками наличия массивного экссудата является снижение вольтажа зубцов [13]. Альтернирующие изменения на электрокардиограмме являются достаточно специфическим признаком массивного перикардиального выпота [13–15]. Кардиомегалия при рентгенографии выявляется по достижению объема перикардиального выпота 200–250 мл [14]. Для выявления массивных выпотов необходимо выполнять рентгенографию также в латеральной проекции [14].

Тампонада сердца не описывается законом «все или ничего», а скорее представляет собой совокупность

признаков [16]. Задачей клинициста является оценка эхокардиографических признаков тампонады (коллапс правого желудочка и правого предсердия, респираторная вариабельность потока на митральном и трикуспидальном клапане, повышенное давление в нижней полой вене) в комплексе с клиническими признаками [5, 8, 17].

Заключение

Перикардиальный выпот может развиваться вследствие различных патологических состояний, которые протекают с поражением перикарда. Данные состояния включают в себя острый и подострый перикардит, злокачественные новообразования, легочные формы туберкулеза, хроническую почечную недостаточность, заболевания щитовидной железы, аутоиммунные заболевания, ятрогенные и идиопатические причины. Симптомы и признаки заболевания нечувствительны и малоспецифичны. Трансторакальная эхокардиография является основным методом диагностики, установления тяжести, контроля хирургических вмешательств и последующего наблюдения за пациентами, перенесшими данное заболевание. Тампонада сердца является неотложным состоянием и представляет собой один из видов кардиогенного шока. Клиницисты должны понимать физиологию тампонады сердца, особенно в случае маловыраженного перикардиального выпота, и сопоставлять клинические и эхокардиографические признаки тампонады. Дренирование при тампонаде сердца является жизненно спасающей процедурой. Высокая степень настороженности и соответствующий диагностический подход способствуют снижению заболеваемости и смертности при данном состоянии.

Мнение пациента (обратная связь)

Я, [пациент], предоставляю данное сообщение в качестве сопроводительного письма к описанию моего клинического случая. У меня нет специального медицинского образования или подобного опыта в прошлом, поэтому я описываю исключительно свое видение ситуации. Изначально мне сказали, что у меня гастрит вследствие употребления алкоголя. По приходу команды врачей-терапевтов я был в состоянии дать более точное описание моего состояния. После детального расспроса, объективного обследования и регистрации ЭКГ мне сказали, что у меня подозревают тампонаду сердца. Данный диагноз подтвердился на ЭхоКГ. Мне подробно объяснили мое состояние. В тот же день мне провели процедуру наложения перикардиального окна, дренировав, таким образом, перикардиальную полость. Мне стало намного легче. Я был очень благодарен за вовремя поставленный диагноз и проведенное успешное лечение. Я мог бы сказать, что алкоголь спас мне жизнь, ведь в противном случае я не попал бы в больницу. Однако это не значит, что я собираюсь опять употреблять алкоголь.

*Список литературы находится в редакции.
Статья впервые опубликована
в Journal of Medical Case Reports. – 2014. – Vol. 8. – P. 264.
Печатается в сокращении.
Перевод: Ирина Пономарева*

Профилактика и лечение сосудистой патологии у больных с сахарным диабетом: роль альфа-липоевой кислоты

В настоящее время возрастающая заболеваемость сахарным диабетом (СД) коррелирует с увеличением распространенности сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Одной из причин этого является тесная связь вышеперечисленных нозологий. Со времен, когда по данным масштабных эпидемиологических исследований (MRFIT) СД был определен как один из основных факторов риска сосудистых заболеваний, данное утверждение не потеряло актуальности. Современные руководства рассматривают СД 1-го и 2-го типа как эквивалент риска развития ишемической болезни сердца – ИБС (J. Perk et al., 2012). Инсульт, инфаркт миокарда и болезни периферических сосудов являются причиной значительно более высокой заболеваемости и смертности у пациентов с СД, чем классическая диабетическая триада – нефропатия, нейропатия и ретинопатия.

Гипергликемия является основным фактором, определяющим выраженность структурных, функциональных и биохимических нарушений, наблюдаемых в крупных и мелких кровеносных сосудах различных органов и систем. В последнее время все больше внимания уделяется оксидативному стрессу как патогене-

тическому звену поражения органов и тканей при гипергликемии.

Оксидативный стресс возникает при нарушении баланса между образованием продуктов окисления и возможностью антиоксидантных систем организма нейтрализовать их. Доказано увеличение образования реактивных форм кислорода у пациентов с СД, причиной которого может служить аутоокисление глюкозы, а также образование супероксида в митохондриях клеток эндотелия (W.I. Sivitz). Индуцированный гипергликемией оксидативный стресс приводит к активации поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы, воспалению и эндотелиальной дисфункции, которая играет ключевую роль в развитии диабетических ангиопатий. Реактивные формы кислорода также тормозят активность антиатеросклеротических ферментных систем. А поскольку сосудистый компонент играет также важную роль в этиологии диабетической нейропатии, увеличение окислительного стресса было выдвинуто в качестве общей гипотезы развития диабетических осложнений. **Таким образом, более глубокое изучение и понимание влияния баланса оксидантных – антиоксидантных систем на макро- и микроциркуляторные нарушения**

может привести к формированию новых терапевтических подходов к лечению уже имеющейся цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии у больных СД (D.M. Agrick). Более того, предотвращение окислительного стресса у больных СД, по мнению многих исследователей, является первичной профилактикой развития сосудистых заболеваний и нейропатии (M.A. Yorek, 2014).

Упомянутая выше унифицированная теория влияния оксидативного стресса на начало, прогрессирование и последствия сосудистых осложнений при СД подстегнула интерес к использованию антиоксидантов, включение которых в схемы терапии больных СД патогенетически обосновано и потенциально может улучшить прогноз в плане сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Однако каждый пациент с СД постоянно принимает ряд препаратов, действие которых направлено на нормализацию уровня глюкозы в крови, а также других лекарственных средств, прием которых обусловлен осложнениями основного заболевания (диабетическая нейропатия и т.п.) и сопутствующей патологией (артериальная гипертензия, дислипидемия и т.д.). Таким образом, с целью избежать полипрагмазии и дополнительных затрат на лечение препаратами выбора становятся лекарственные средства, оказывающие сразу несколько эффектов, в том числе антиоксидантный. Классическим примером служит альфа-липоевая кислота (АЛК).

Роль АЛК в лечении диабетической нейропатии хорошо известна. Еще в 1990-х годах проведены основополагающие исследования эффективности и безопасности АЛК для лечения диабетической нейропатии с соблюдением требований доказательной медицины. Можно сказать, что АЛК стала «золотым стандартом» в лечении диабетической нейропатии. Учитывая многообразие ее эффектов, исследователи и клиницисты активно обращают внимание на использование АЛК при сосудистой патологии.

У пациентов с СД 2-го типа в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании пероральный прием 600 мг АЛК в течение 21 дня достоверно ($p < 0,05$) повышал ацетилхолинзависимую вазодилатацию (B.V. Heinisch et al., 2001), что свидетельствует об улучшении функции эндотелия. Впоследствии C.J. McMaskin и соавторы (2007) отметили уменьшение систолического артериального давления (САД) в среднем на 9 мм рт.ст. у пациентов с ИБС (возраст старше 55 лет) после 8-недельного курса лечения препаратами карнитина и АЛК. Авторами был сделан вывод, что данный эффект может быть следствием влияния улучшения митохондриальной функции и уменьшения резистентности к инсулину под действием данных препаратов.

В рамках исследования QUALITY в 2011 году S.T. Rahmah и соавторы изучали эффективность добавления АЛК в дозе 600 мг в сутки к ингибитору АПФ (квинаприл, 40 мг) у 40 пациентов с СД и артериальной гипертензией I ст. Исследование было 8-недельным двойным слепым рандомизированным, критериями оценки были улучшение АД, эндотелиальной

функции и протеинурии. Измерения включали мониторинг АД, эндотелий-зависимого поток-опосредованного расширения плечевой артерии (FMD) и 24-часового анализа мочи на альбумин. Результаты показали 53% уменьшение количества альбумина в моче в группе АЛК по сравнению с 30% в контрольной группе ($p < 0,05$) и 116% увеличение FMD по сравнению с 58% в контрольной группе ($p < 0,05$). Систолическое и диастолическое артериальное давление (ДАД) достоверно уменьшилось в обеих группах по сравнению с исходным уровнем. Полученные результаты свидетельствуют, что АЛК способна потенцировать эффект ингибиторов АПФ, улучшать функцию эндотелия и уменьшать протеинурию.

Механизмы, благодаря которым АЛК реализует свое антиоксидантное действие и оказывает все вышеперечисленные эффекты, продолжают быть объектом исследования. Так, внутривенное введение 600 мг АЛК пациентам с острым коронарным синдромом ($n=63$) достоверно по сравнению с группой плацебо увеличивало активность альдегиддегидрогеназы-2 – одного из основных ферментов антиоксидантной системы организма, подтверждая тем самым свойство препарата уменьшать оксидативный стресс (R.-J. Li et al., 2011).

S.K. Hegazy и соавторы (2013) в рандомизированном клиническом исследовании изучали влияние 300 мг АЛК два раза в сутки на улучшение бессимптомной систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с СД 1-го типа ($n=30$). Пациенты в группе АЛК имели достоверно более высокие показатели пикового систолического растяжения миокарда и соотношения раннего (E) и позднего (A) наполнения ЛЖ, что коррелировало с лучшими биохимическими показателями (уменьшение уровня фактора некроза опухоли альфа [ФНО- α], тропонина I и повышение уровня глутатиона).

Все вышеперечисленное свидетельствует в пользу кардиопротекторных свойств АЛК и огромного ее потенциала в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с СД.

Многообещающие результаты использования АЛК получены в экспериментах на животных моделях. Показана ее способность улучшать сосудистый комплайенс и уменьшать кальцификацию сосудов в зоне меди в модели эластокальциноза (E. Bassi et al., 2013). Таким образом, еще раз подтверждается теория об участии оксидативного стресса и воспаления в патогенезе склерозирования сосудов и способность антиоксидантов замедлять этот процесс. В 2008 году M. Dudek с соавторами в экспериментах на животных моделях было показано, что комбинация АЛК и глицеролтринитрата (нитроглицерина) может эффективно противодействовать толерантности к последнему. Эти же авторы в 2011 году оценивали сердечно-сосудистые эффекты АЛК в моделях ишемии-реперфузии. Целью данного исследования было изучение способности АЛК предотвращать возникновение пост-реперфузионных аритмий, влияя на АТФ-чувствительные калиевые каналы (КАТФ-каналы). АЛК достоверно улучшала сердечную функцию после

реперфузии, при этом повышался уровень сульфатов. Это позволяет предположить, что **положительные эффекты АЛК на сердечно-сосудистую систему связаны не только с ее антиоксидантным действием и влиянием на активность таких ферментов, как альдегиддегидрогеназа-2, как это было предложено ранее, но и способностью влиять на КАТФ каналы.** Вполне возможно, что это косвенное воздействие, связанное с изменениями количества сульфатов под влиянием АЛК.

Способность АЛК повышать уровень внутриклеточного глутатиона – одного из важнейших природных антиоксидантов организма, давно обратила на себя внимание исследователей, давая возможность предположить потенциальную эффективность АЛК при ишемических и нейродегенеративных заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС). Гипотеза о возможных нейропротекторных свойствах АЛК, высказанная еще в 1990-х годах, была в дальнейшем подтверждена в ряде экспериментальных работ на различных животных моделях повреждения головного мозга. Среди последних исследований – АЛК значительно уменьшала объем зоны инфаркта ($p=0,002$), смертность ($p=0,005$) и общий неврологический дефицит ($p=0,001$) в модели ишемии–реперфузии в бассейне средней мозговой артерии крыс (доклад К. Choi на Международной конференции по инсульту, 2014). В другом исследовании в модели черепно-мозговой травмы (В. Rosamonde et al., 2012) изучались выживаемость клеток, пролиферация, глиогенез и ангиогенез в травмированной области. Стимулируя синтез глутатиона, АЛК снижала гибель клеток, стимулировала ангиогенез и уменьшала образование глиальных рубцов.

Изучение возможностей АЛК в клинической практике лечения острых нарушений мозгового кровообращения проводили на базе кафедры неврологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета (А.Б. Гехт, 2002). Препарат АЛК изучали как антиоксидант для адьювантного лечения больных в восстановительный период инсульта (перорально по 300 мг 2 раза в сутки или внутривенно капельно по 600 мг в сутки с последующим переходом на пероральный прием в течение 16 недель). В результате у пациентов, получавших наряду с традиционным лечением инсульта АЛК, через 16 недель наблюдения прирост баллов по оценочной шкале был существенно выше, чем в группе сравнения. Э.Ю. Соловьева и соавторы в 2008 году провели исследование применения АЛК в суточной дозе 300 мг раствора путем внутривенного капельного введения в течение 14 суток у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ). В задачи исследования входила оценка динамики основных клинических синдромов ХИМ и количественное определение показателей оксидативного стресса. По завершении курса лечения выявлено статистически значимое уменьшение как субъективных, так и объективных симптомов ХИМ, более выраженное в группе АЛК по сравнению с группой контроля.

Группами сравнения в обоих случаях выступали пациенты, получающие необходимую базовую терапию

без АЛК. К сожалению, ни в одном из указанных исследований больные СД, принимающие участие в исследованиях, не были выделены в отдельную подгруппу для оценки. Однако полученные результаты дают возможность косвенно предположить, что антиоксидантные свойства АЛК могут способствовать профилактике и лечению цереброваскулярных заболеваний у больных СД, и необходимо дальнейшее углубленное изучение этого вопроса.

Все изложенное свидетельствует в пользу того, что **АЛК не теряет своих позиций в схемах лечения больных СД. Более того, терапевтический потенциал препарата раскрыт не полностью и не ограничивается диабетической нейропатией, так как есть убедительные доводы в пользу того, что применение препаратов АЛК способствует также профилактике и лечению сосудистых осложнений и потенциально уменьшает риск заболеваемости и смертности вследствие сосудистых событий.**

Мы говорим об альфа-липоевой кислоте как о действующем веществе в целом. Однако для применения полученной информации в повседневной работе практикующему врачу необходимо, в первую очередь, доверять самому препарату, чтобы, назначая его, быть уверенным в том, что терапевтический эффект оправдывает ожидания. ЭСПА-ЛИПОН, будучи одним из первых зарегистрированных в Украине препаратов АЛК, полностью соответствует этому критерию, поскольку за прошедшие годы успел рекомендовать себя как надежное и проверенное средство и заслужить немалый кредит доверия врачей разных специальностей – эндокринологов, неврологов, кардиологов и пр.

В Украине накоплен немалый положительный опыт применения препарата ЭСПА-ЛИПОН, но данные отечественных исследований в этой статье намеренно не приводятся, потому что они и так известны большинству вследствие коллегиального обмена опытом. Кроме того, у многих есть и личный опыт применения данного препарата, который обычно важнее для клинициста. Так, несмотря на наличие общепризнанных рекомендуемых схем лечения (10–20 внутривенных капельных инъекций с последующим переходом на таблетированную форму), лечащий врач оставляет за собой право индивидуального подбора курса лечения и доз для каждого конкретного пациента, с учетом клинической ситуации, личного опыта, условий (амбулатория, стационар) и пожеланий пациента. ЭСПА-ЛИПОН дает такую возможность, поскольку имеет несколько форм выпуска (ампулы 300 и 600 мг, таблетки 600 мг).

Таблетированная форма выпуска препарата ЭСПА-ЛИПОН удобна для врачей общей практики, часто не имеющих возможности начать курс терапии АЛК, необходимый пациенту, с внутривенного введения. В таких случаях оптимальным решением будет начинать с приема 1200–1800 мг препарата ЭСПА-ЛИПОН (2–3 таблетки) в течение 14–21 дня с последующим переходом на 600 мг до конца курса (1–3 месяца в зависимости от тяжести состояния больного). В связи с тем, что для АЛК характерен

Ikuko Nakamura¹, Jun-ichi Oyama¹, Hiroshi Komoda¹, Aya Shiraki¹, Yoshiko Sakamoto¹, Isao Taguchi², Atsushi Hiwatashi¹, Aiko Komatsu¹, Masayoshi Takeuchi³, Sho-ichi Yamagishi⁴, Teruo Inoue², Koichi Node¹

¹Отдел сердечно-сосудистой медицины, Университет г. Сага, Сага 849-8501, Япония;

²Отдел сердечно-сосудистой медицины, Медицинский университет г. Доккио, Мибу, Точиги, Япония;

³Отдел современной медицины, Медицинский научно-исследовательский институт, Медицинский университет г. Канадзава, Учинада, Ишикава, Япония;

⁴Отдел патофизиологии и лечения сосудистых осложнений сахарного диабета, Школа медицины Университета г. Куруме, Куруме, Фукуока, Япония

Возможные эффекты глимепирида помимо гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: предварительный отчет

Введение

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) продолжает расти во всем мире и представляет значительную глобальную угрозу здоровью населения. Согласно оценкам в 2010 году во всем мире СД болели 285 миллионов человек, и, как ожидается, к 2030 году их количество составит 439 миллионов [1].

Сахарный диабет 2-го типа представляет собой метаболическое расстройство, характеризующееся хронической гипергликемией в результате прогрессирующего нарушения секреции инсулина на фоне инсулинорезистентности, обычно приводящее к формированию абсолютного дефицита инсулина, что проявляется специфическим симптомокомплексом и осложняется центральным ожирением [2], повышает риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [3–6]. Исходя из этого, оптимальное лечение СД подразумевает не только обеспечение хорошего гликемического контроля, но и предупреждение диабетических осложнений.

Глимепирид является производным сульфонилмочевинного второго поколения, механизм действия которого заключается в стимуляции выработки инсулина β -клетками поджелудочной железы. Помимо стимуляции выработки инсулина, на моделях у животных были выявлены дополнительные экстрапанкреатические эффекты данного препарата [7, 8]. Целью данного исследования было изучение положительного влияния глимепирида на системные кардиоваскулярные биомаркеры у пациентов с СД.

Методы исследования

Участники исследования

В исследование было включено 45 пациентов, давших согласие на участие.

Критерии включения:

- возраст >30 лет;
- наличие СД 2-го типа с показателем гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) $>6,5\%$;
- сопутствующее лечение с применением диетотерапии, физических нагрузок, ингибиторов α -глюкозидаз (α -GI) и/или производных сульфонилмочевинного первого поколения, таких как глибенкламид (менее 5 мг в сутки) или гликлазид (менее 80 мг).

Критерии исключения:

- тяжелые осложнения СД, такие как нефропатия тяжелее стадии 3А или выраженность ретинопатии более стадии В;
- дисфункция печени, о которой свидетельствовали показатели АЛТ >80 МЕ/л или АСТ >80 МЕ/л;
- наличие онкологических заболеваний;
- почечная недостаточность (креатинин плазмы крови $>2,0$ мг/дл);
- пероральный прием глимепирида, метформина или пиоглитазона.

Протокол исследования был утвержден Наблюдательным комитетом по исследованиям у человека Университета г. Сага и другими организациями. У каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Протокол исследования

В начале исследования всем пациентам в качестве лечения был назначен глимепирид. Условия назначения глимепирида были следующими:

- впервые назначенный препарат у пациентов с СД, которые соблюдали диету и выполняли упражнения, но не принимали ранее антидиабетических препаратов;
- в качестве дополнительной терапии при лечении ингибиторами α -глюкозидаз у пациентов с недостаточно контролируемым уровнем гликемии.

Начальная суточная доза глимепирида составляла 1 мг и повышалась постепенно до 6 мг с целью достижения показателя $HbA_{1c} < 6,5\%$ у пациентов, которые принимали глимепирид в качестве нового препарата или в качестве дополнения к терапии ингибиторами α -глюкозидаз. Побочные явления регистрировались на протяжении всего исследования. У всех пациентов были определены различные биомаркеры кардиоваскулярного риска перед началом терапии глимепиридом и через 24 недели приема препарата.

Измерение конечных продуктов гликирования

Концентрации в плазме крови конечных продуктов гликирования (КПГ), являющихся производными глицеральдегида, измерялись с помощью конкурентного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием очищенных иммуносорбционным методом антител к КПГ [9]. Вкратце, 96-луночный титрационный микропланшет был покрыт КПГ-связанным альбумином бычьей сыворотки (АБС) в концентрации 1 мг/мл и выдержан в прохладном помещении в течение ночи. Ячейки были промыты трижды с использованием 0,3 мл раствора фосфатного буфера твин-20 (РФБ-твин 20). Исследуемые образцы (50 мл) добавлялись в каждую ячейку к 50 мл конкурирующего раствора, содержащего антитела к КПГ (1:1000) с последующей инкубацией в течение 2 часов при комнатной температуре и умеренном покачивании в горизонтальной плоскости на шейкере. В дальнейшем ячейки были отмыты РФБ-твин 20 и обработаны кроличьими антителами, связанными щелочной фосфатазой, в которых р-нитрофенил фосфат выступал в качестве колориметрического субстрата. Результаты были представлены в виде КПГ-единиц на 1 мл сыворотки – 1 единица соответствовала 1 мг стандартизованного КПГ-АБС. Чувствительность, внутренние и внешние коэффициенты вариации в сериях анализов составляли 0,01 Ед/мл, 6,2% и 8,8% соответственно. Уровень растворимой формы рецепторов к КПГ (РПКПГ) был измерен с помощью системы ELISA (R&D Systems Inc, Миннеаполис, США), как описывалось выше [10].

Прочие показатели

Перед началом лечения глимепиридом и после проведения 24-недельной терапии оценивали несколько показателей. Определяли показатели глюкозы крови натощак, инсулина и HbA_{1c} , инсулинорезистентность оценивали с помощью метода определения гомеостаза Мэтьюса (НОМА). Показатели НОМА- β и НОМА-R вычисляли по следующим формулам:

- НОМА- β : $360 \times \text{уровень инсулина в плазме натощак (мЕд/мл)} / (\text{уровень глюкозы натощак (мг/дл)} - 63)$;
- НОМА-R: $\text{уровень глюкозы натощак (мг/дл)} \times \text{уровень инсулина в плазме натощак (мЕд/мл)} / 405$.

Авторы измеряли уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) с помощью хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. Высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ) измеряли с применением усиленного частицами иммунонефелометрического метода. Высокомолекулярные формы (ВМФ) адипонектина выявляли с помощью сэндвич-теста ELISA, основанного на определении моноклональных антител к адипонектину, ИН7 [11]. Плазменные концентрации РТХ3 измеряли с помощью сэндвич-метода ELISA, описанного выше [12]. Были использованы также флуоресцентные методы с микрогранулами для определения различных цитокинов и хемокинов на аппарате Luminex 100 (Luminex Corp, Austin, TX) с диагностическим набором MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine kit (Millipore, Billerica, MA), как описывалось выше [13]. Определяли следующие показатели: интерлейкин-1 β , интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ-1), интерферон- γ , гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор роста (ГМ-КСФ), эотаксин, фактор роста фибробластов 2 (ФРФ-2), фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), растворимый лиганд CD40, фрактактин и воспалительный белок макрофагов β (ВБМ β).

Статистический анализ

Если не указано иное, данные представлены в формате средних значений со стандартным отклонением. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента или знакового рангового критерия Уилкоксона с использованием пакета программ обработки статистических данных общественных наук (SPSS). Статистически значимыми считали показатели со значением $p < 0,05$.

Результаты исследования

Исходные характеристики пациентов

Из 45 пациентов, включенных в исследование, на момент начала исследования 6 (13%) принимали глибенкламид, 1 (2%) – гликлазид, 13 (31%) – ингибитор α -глюкозидаз. Все пациенты принимали антигипертензивные препараты: 27 (60%) пациентов – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), 15 (33%) – блокаторы β -адренорецепторов, 30 (67%) – антагонисты кальциевых каналов. Девять (20%) пациентов принимали мочегонные средства и 26 (57%) – ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) редуктазы. Десять (22%) участников имели в анамнезе давний инфаркт миокарда, 7 (16%) – стенокардию напряжения, 3 (7%) – давний инсульт, 3 (7%) – сердечную недостаточность, 2 (4%) – аневризму брюшной аорты, 2 (4%) – пароксизмальную



Рис. 1. Изменение количества пациентов на протяжении исследования

форму фибрилляции предсердий, 1 (2%) – транзиторную ишемическую атаку, 1 (2%) – расслаивающую аневризму аорты.

Из 45 пациентов, включенных в исследование, 11 были исключены: 10 – по причине невозможности постоянного наблюдения (3 пациента отказались от участия и 7 – изменили место жительства), у одного пациента развилась нестабильная стенокардия. Таким образом, протокол исследования был выполнен у 34 пациентов (рис. 1). Клинический профиль группы пациентов представлен в таблице 1.

Гликемический контроль

Схема гликемического контроля у участников исследования представлена на рисунке 2.

После начала приема глимепирида отмечалось снижение уровня HbA_{1c} и уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН), а также достоверное повышение значения $HOMA-\beta$. Следует отметить, что уровень инсулина в плазме крови и показатель $HOMA-R$ были сопоставимы до и после лечения (рис. 1). Спустя 24 недели терапии с применением глимепирида средняя суточная доза препарата составляла 2,6 мг; 13 (38%) пациентов достигли целевого уровня $HbA_{1c} < 6,5\%$ при приеме глимепирида в дозе 1 мг в сутки. Шесть пациентов отмечали симптомы умеренной гипогликемии и не нуждались в оказании специализированной помощи. Эпизоды выраженной гипогликемии, которые потребовали бы

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Показатель		Абс.	%
Пол	Мужской	24	70,6
	Женский	10	29,4
Возраст, годы		64,7±1,4	
Рост, см		160,6±1,5	
Масса тела, кг		66,5±1,9	
Индекс массы тела		25,7±0,7	
Осложнения	Ретинопатия	0	0
	Нефропатия	2	5,90
	Нейропатия	0	0
	Артериальная гипертензия	26	76,5
	Дислипидемия	17	50,0
	ИБС или НМК	11	32,4
Препараты	иАПФ/АРА	21	61,8
	Антагонисты кальциевых каналов	24	70,6
	Диуретики	9	26,5
	Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы	22	64,7

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, НМК – нарушение мозгового кровообращения, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина, ГМГ-КоА редуктаза – гидроксиметил-глутарил-КоА редуктаза.

оказания неотложной помощи третьими лицами, за время исследования зарегистрированы не были.

Оценка изменений биомаркеров после назначения глимепирида

Уровни СРБ, пентраксина 3 (РТХ3) и остальных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , интерферон- γ и МХБ-1, не изменились после назначения глимепирида, в то время как уровень мозгового натрийуретического пептида достоверно

Таблица 2. Динамика изменения показателей биохимических маркеров у пациентов с сахарным диабетом

Показатель	До назначения	Через 24 недели терапии	p
BNP	39,2±10	33,6±10,4*	0,048
С-реактивный белок	1859,5±426,7	2±745,9	0,254
ВМФ адипонектина	3,58±0,43	3,82±0,53	0,468
Пентраксин	2,39±0,26	2,16±0,29	0,082
Интерлейкин-1	2,23±7,66	2,57±8,91	0,297
Интерлейкин-6	3,62±8,90	3,69±9,18	0,879
ФНО- α	4,34±2,00	4,38±1,17	0,872
МХБ-1	554,78±204,55	55 565,88±211,85	0,581
Интерферон- γ	3,94±5,52	3,97±4,75	0,9419

Примечание: BNP – мозговой натрийуретический пептид, ВМФ – высокомолекулярные формы, ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа, МХБ-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; * – $p < 0,05$ в сравнении с показателем до начала терапии.

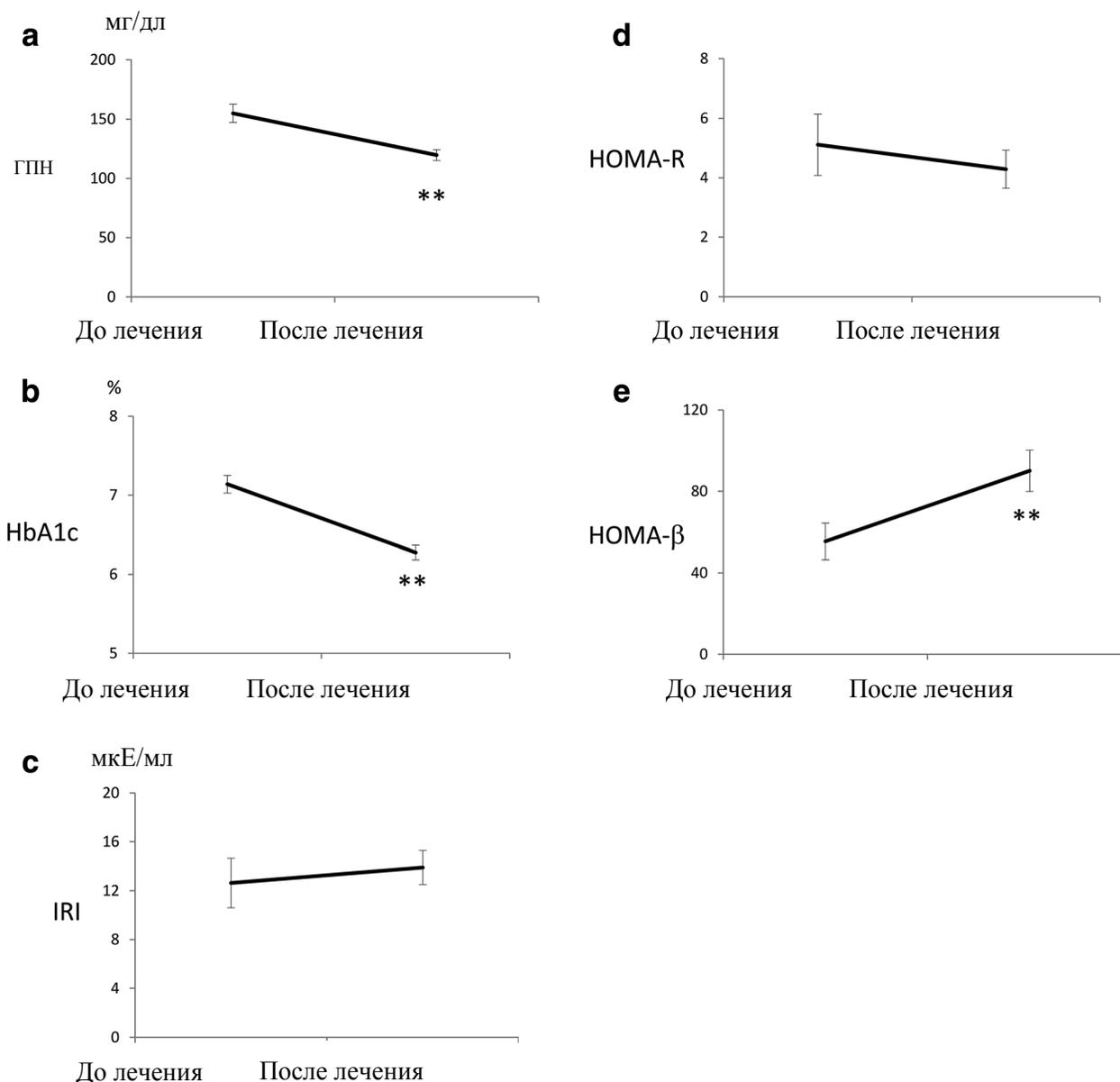


Рис. 2. Изменения показателей уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) (а), HbA_{1c} (б), инсулина плазмы натощак (с), HOMA-R (д) и HOMA-β (е) после лечения глимепиридом

** – $p < 0,01$ в сравнении с показателями перед началом терапии.

снизился (табл. 2). Значимо снизились уровни эотаксина ($p=0,0347$), ФРФ-2 ($p=0,0429$) и токсичных КПП ($p=0,0452$). Более того, наблюдалась тенденция к увеличению уровней Г-КСФ ($p=0,1725$) и ГМ-КСФ ($p=0,0525$), а также к снижению уровней ФРЭС ($p=0,0519$), растворимого лиганда CD40 и растворимых рецепторов конечных продуктов гликирования (РРКПГ) ($p=0,1655$) (рис. 3).

Обсуждение

В данном исследовании было доказано, что прием глимепирида сопровождается значимым снижением плазменных концентраций эотаксина, ФРФ-2, КПП; была выявлена тенденция к уменьшению концентрации фракталкина, растворимого лиганда CD40, ВБМ-β, ФРЭС, РРКПГ, а также к повышению концентрации Г-КСФ, ГМ-КСФ.

Производные сульфонилмочевины могут повышать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

у пациентов с СД 2-го типа [14]. Для глимепирида характерно меньшее количество побочных эффектов в сравнении с другими производными сульфонилмочевины. Глимепирид регулирует активность эндотелиальной NO-синтазы и снижает активацию транскрипционного фактора NF-κB в эндотелиальных клетках пупочной вены [15]. При интракоронарном введении глибенкламида, гликлазида и глимепирида у собак в условиях операции на открытом сердце все эти препараты снижали коронарный кровоток, повышали резистентность коронарных сосудов, снижали механическую активность сердца, повышали потребность сердца в кислороде, снижали концентрацию калия в крови, индуцировали умеренную элевацию сегмента ST; однако выраженность данных эффектов у глимепирида была значительно меньше в сравнении с глибенкламидом и гликлазидом [16]. Отличительными положительными эффектами глимепирида являются индукция ишемического прекондиционирования,

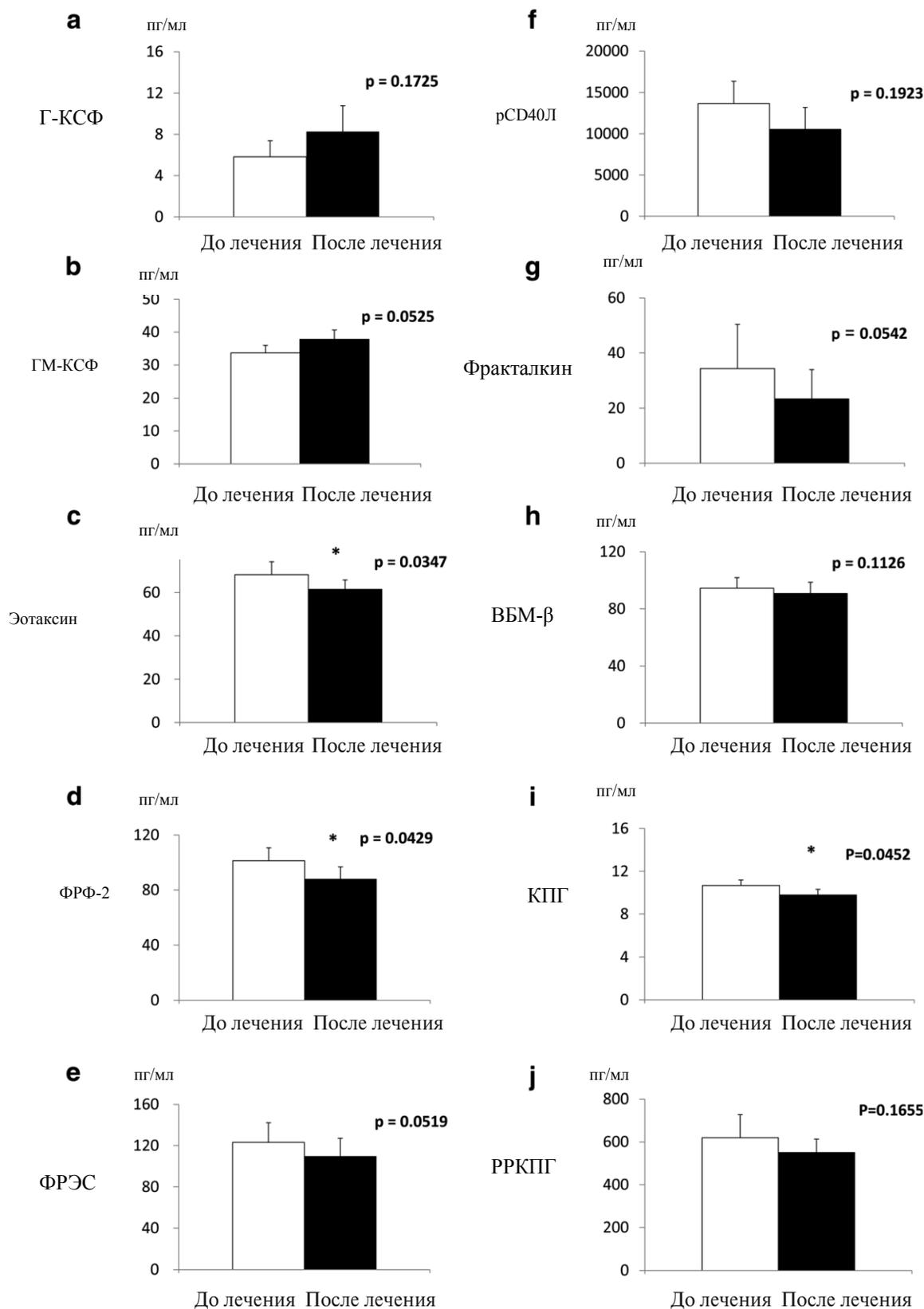


Рис. 3. Изменение сывороточных или плазменных уровней Г-КСФ (а), ГМ-КСФ (б), эотаксина (с), ФРФ-2 (д), ФРЭС (е), растворимого лиганда CD40 (ф), фракталкина (г), ВБМ-β (h), КПГ (i), РРКПГ (j) при терапии глимепиридом

Примечание: * – $p < 0.05$ в сравнении с показателем до начала терапии; Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор роста, ФРФ-2 – фактор роста фибробластов 2, ФРЭС – фактор роста эндотелия сосудов, ВБМ-β – воспалительный белок макрофагов β, КПГ – конечные продукты гликирования, являющиеся производными глицеральдегида, РРКПГ – растворимые рецепторы конечных продуктов гликирования.

уменьшение риска желудочковой тахикардии, снижение артериального давления [17–19]. К сожалению, данные положительные эффекты были продемонстрированы только на моделях у животных. В данном

исследовании авторы впервые продемонстрировали клинические эффекты глимеперида у людей. В предыдущих исследованиях было выявлено, что глимепирид и розиглитазон снижают концентрацию СРБ, КПГ

[20], липопротеидов, гомоцистеина, а ингибитор активатора плазминогена-1 [21] повышает уровень адипонектина у пациентов с СД 2-го типа. Недавно было проведено исследование 3-й фазы для сравнения эффективности ингибитора натрий-зависимого переносчика глюкозы-2 (SGLT2) эмпаглифлозина и глимепирида в качестве дополнительной терапии при приеме метформина у пациентов с СД 2-го типа [23]. В исследовании, в котором сравнивались агонист ГПП-1 эксенатид и глимепирид в качестве дополнительной терапии при приеме метформина, было установлено, что глимепирид снижает уровень СРБ и повышает уровень адипонектина, хотя при применении эксенатида эти эффекты еще более выражены [24]. Более того, в сравнении с пиоглитазоном, глимепирид не предотвращает развитие атеросклероза сонных [25] и коронарных [26] артерий.

КППГ представляют собой окислительные продукты, образованные в результате реакции между углеводами и свободными аминокислотами белков. Их образование провоцируется циркулирующими активными веществами и значительно усиливается в условиях гипергликемии и окислительного стресса, что наблюдается у больных СД [27]. Поскольку КППГ активируют ядерный транскрипционный фактор (NF-κB), активирующий белок-1 (AB-1) и транскрипционные факторы, которые стимулируют экспрессию генов, участвующих в развитии повреждения сосудов и в развитии эндотелиальной дисфункции в клетках эндотелия микрососудов, а также индуцируют ангиогенез, снижение концентрации КППГ может способствовать улучшению течения диабетической ангиопатии [20, 28–30]. В популяции здоровых людей концентрация КППГ обратно пропорциональна числу эндотелиальных клеток-предшественников [31]. Зарегистрированное в данном исследовании снижение концентрации КППГ и РРКППГ при приеме глимепирида может свидетельствовать о его потенциальной эффективности для восстановления сосудистых поражений и прекращения ангиогенеза у пациентов с СД.

В данном исследовании также была продемонстрирована тенденция к повышению уровней Г-КСФ и ГМ-КСФ после приема глимепирида в течение 24 недель, свидетельствующая о том, что глимепирид оказывает эффекты на ангиогенез, который является основным механизмом влияния на различные физиологические и патофизиологические механизмы, включая заживление ран. Известно, что ГМ-КСФ обладает способностью к стимуляции клеток-предшественников костного мозга с целью защиты от развития диабета и индуцирования ранозаживляющего эффекта у мышей с СД [32–34]. В данном исследовании плазменные уровни ФРФ-2 и ФРЭС также снижались вследствие приема глимепирида. ФРФ-2 является мощным митогеном эндотелиальных и гладкомышечных клеток, который высвобождается вследствие повреждения эндотелия [35]; он обладает способностью индуцировать миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, вследствие чего формируется неointима [36, 37]. Уровень ФРФ-2 низок или вообще не определяется у здоровых лиц [38],

но возрастает у взрослых пациентов с СД 2-го типа и альбуминурией.

ФРФ-2 и ФРЭС считаются основными факторами при развитии реакции ангиогенеза [39, 40] и индуцируют повышенную сосудистую проницаемость. Избыточная сосудистая проницаемость и усиленный кровоток, обусловленный высокой концентрацией глюкозы и сорбитола, могут быть уменьшены путем нейтрализации моноклональными и поликлональными антителами к ФРЭС [41]. Это свидетельствует о том, что индуцированное сорбитолом повышение уровня ФРЭС может быть причиной гемодинамических изменений и нарушения целостности эндотелиального барьера при сахарном диабете. Повышение уровня глюкозы стимулирует выработку ФРЭС и ФРФ-2 для индукции ангиогенеза и защиты от повреждения тканей. В данном исследовании было выявлено, что глимепирид снижает уровни ФРЭС и ФРФ-2.

Авторы исследования считают, что результаты лечения могут зависеть от уменьшения индукции цитокинов вследствие хорошего гликемического контроля или в результате реализации плейотропных эффектов препарата. Ранее было продемонстрировано, что у пациентов с СД 1-го типа в плазме крови определяются более высокие концентрации ГМ-КСФ, растворимого лиганда CD40, ВМ-β [42]; в то же время, в условиях фиксированной гипергликемии наблюдается повышенное выделение с мочой эотаксина, ФРФ-2, ГМ-КСФ, ФНО-α и растворимого лиганда CD40 у пациентов с СД 1-го типа. Полученные результаты дополняют имеющиеся данные о положительных сердечно-сосудистых эффектах глимепирида, выгодно отличающих его от других производных сульфонилмочевины, характеризующихся неблагоприятными кардиальными эффектами.

В данном исследовании также было продемонстрировано снижение уровня эотаксина после приема глимепирида. Эотаксин представляет собой мощный хемотрактант эозинофилов, который является членом подсемейства хемокинов CC, включающего в себя воспалительные и иммунорегуляторные цитокины. Несмотря на то, что роль эотаксина при СД продолжает изучаться, принято считать, что он в значительной степени влияет на развитие заболевания у пациентов с СД 1-го типа [43]. Более того, у пациентов с СД 2-го типа инфузия инсулина приводила к снижению уровня эотаксина и МХБ-1 [44], а количество эозинофилов также связано с экскрецией альбумина у мужчин [45]. Хотя роль эотаксина при диабете пока до конца не ясна, белковая последовательность эотаксина человека на 66% идентична таковой у человеческого МХБ-1. Следовательно, снижение концентрации эотаксина на фоне приема глимепирида может отражать его мощные противодиабетические свойства.

Ограничения исследования

Это было предварительное несравнительное исследование по изучению препарата при приеме его небольшой группой пациентов в течение 6 месяцев. Глимепирид является широко применяемым антидиабетическим препаратом, поэтому при формировании

рандомизированных плацебо-контролируемых групп в условиях реальной клинической практики сложно создать контрольную группу пациентов, не принимающих глимепирид на протяжении 6 месяцев. Таким образом, нами было проведено несравнительное исследование в качестве предварительного отчета.

В этом исследовании мы подтвердили, что глимепирид может обладать ангиогенными свойствами. Однако влияние препарата на течение ретинопатии не было оценено, поскольку в нашей группе не было пациентов с диабетической ретинопатией. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для определения способности глимепирида улучшать течение или предупреждать развитие осложнений сахарного диабета, включая макро- и микроангиопатии. Также не удалось установить, являются ли выявленные эффекты следствием хорошего гликемического контроля или же они обусловлены другими характеристиками глимепирида. Однако мы подтвердили, что эти результаты

не коррелировали со снижением уровня глюкозы крови или уровня гликозилированного гемоглобина. Таким образом, полученные результаты могут зависеть от уникальных особенностей самого препарата.

Заключение

В заключение следует отметить, что данное исследование продемонстрировало, что глимепирид может обладать положительными эффектами, выходящими за рамки улучшения гликемического контроля и реализующимися посредством снижения концентрации токсичных КППГ и индукции КСФ.

*Список литературы находится в редакции.
Статья впервые опубликована в журнале
Cardiovascular Diabetology. – 2014. – Vol. 13. – P. 15.
Печатается в сокращении.
Перевод: Ирина Пономарева*

①

С.В. Какорин¹, к. мед. н.; Л.Б. Круглый²; А.М. Мкртумян³, д. мед. н., профессор
¹ГБУЗ Городская клиническая больница №4, Москва, РФ;
²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова,
Москва, РФ;
³ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва, РФ

Консервативная терапия острого коронарного синдрома у больных сахарным диабетом 2-го типа

У пациентов пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом (СД) 2 типа, имеющих несколько сопутствующих заболеваний, как правило, при остром коронарном синдроме (ОКС) проводится консервативная терапия, которая включает купирование болевого синдрома наркотическими анальгетиками, назначение при остром инфаркте миокарда (ОИМ) передней локализации внутривенной инфузии нитроглицерина, при ОИМ любой локализации – применение антиагрегантов и антагонистов аденозиновых рецепторов, прямых антикоагулянтов (предпочтительно низкомолекулярных гепаринов), блокаторов β -адренорецепторов (β -адреноблокаторов), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), статинов. Однако у пациентов с СД 2 типа имеются свои особенности в терапии перечисленными препаратами.

Консервативная терапия, применяющаяся для лечения ОКС у больных СД 2 типа, так же, как и у всех больных ОКС, должна дополнять инвазивные методы – механическую реваскуляризацию, а при ее отсутствии в первые 6 часов после начала приступа – проведение тромболитической терапии [1, 2]. Это связано с фульминантным течением ОКС [3, 4] и структурой осложнений у данной категории пациентов [5, 6].

Важнейшим механизмом, позволяющим врачу ориентироваться в огромном количестве публикуемых данных по применению медицинских препаратов, является рейтинговая система оценки научных исследований, в которой с возрастанием порядкового номера доказательности качество клинических исследований снижается [7].

Подъем сегмента *ST* на электрокардиограмме (ЭКГ) является патогномичным признаком полного тромбоза

одной из ветвей коронарной артерии, поэтому в первые 6 часов от появления этого симптома эффективной может быть фибринолитическая терапия такими препаратами, как стрептокиназа или алтеплаза [8, 9].

При ОКС без подъема сегмента *ST* следует применять антикоагулянты: низкомолекулярные гепарины – эноксапарин, надропарин или фондапаринукс (уровень доказательности А) [10, 11] либо блокаторы фактора Ха – аписабан или ривароксабан (уровень доказательности А) [12, 13]. Из перечисленных препаратов надропарин наименее безопасен для больных СД 2 типа с плохим контролем гликемии, так как чаще вызывает гиперкалиемию из-за более значительного подавления секреции альдостерона (уровень доказательности В) [14]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов от 2008 года фондапаринукс указан как препарат выбора для пациентов с ОКС без подъема сегмента *ST*; только в случае невозможности использования фондапаринукса следует использовать эноксапарин [15]. Проведенные впоследствии большие исследования, такие как ATLAS, ACS, TIMI, доказали эффективность ривароксабана в лечении и вторичной профилактике ОКС [16]. Ривароксабан удобен в использовании, так как принимается перорально один раз в сутки и не требует мониторинга показателей гемостаза [17], и может вскоре занять заметное место в терапии. Курс лечения низкомолекулярными гепаринами предполагает подкожное введение в течение не менее 2 дней и не более 45 дней после начала ОКС в дозе 100–120 МЕ/кг (1 мг/кг) подкожно каждые 12 часов, максимальная доза не должна превышать 18 000 МЕ (100 мг) [18]. В настоящий момент

рекомендуется 8-дневный курс [19], проводятся исследования эффективности 30-дневного применения этих препаратов [20]. Следует учесть, что у больных СД 2 типа имеется нарушение реологических свойств крови [21, 22], и тромбоз легочной артерии встречается чаще по сравнению с пациентами, имеющими нормальный углеводный обмен (УО) [23]. По этой причине терапия, проводимая низкомолекулярными гепаринами, должна быть более длительной [24]. Применение нефракционированного гепарина менее желательно и допустимо только в течение 48 часов от начала заболевания [25]. Низкомолекулярные гепарины вводятся подкожно, нефракционированный гепарин – внутривенно по причине недостаточно точного дозирования при подкожном введении (уровень доказательности В) [26, 27].

В европейскую и американскую практику входит применение прямого ингибитора тромбина – бивалирудина. Исследования показали, что его использование при ОКС с подъемом сегмента *ST* и без подъема *ST* не менее эффективно, чем сочетание гепарина с антиагрегантами (уровень доказательности А) [28, 29]. В настоящее время бивалирудин вытесняет прочие антикоагулянты при проведении ангиопластики в США и европейских странах, однако в России еще не применяется [30].

Антиагреганты и антикоагулянты занимают ведущее место в терапии ОКС при консервативном подходе, а также при проведении ангиопластики или аортокоронарного шунтирования. По современным представлениям все больные с ОКС – как с повышением сегмента *ST*, так и без него – должны получать препараты ацетилсалициловой кислоты с первого дня болезни и пожизненно, а первые 12 месяцев после ОКС – дополнительно один из других антиагрегантов, таких как клопидогрел, тикагрелор или прасугрел (уровень доказательности А) [31, 32]. При этом у больных с нормальным УО предпочтение отдается тикагрелору, так как он сильнее угнетает агрегацию тромбоцитов при более редком развитии кровотечений (уровень доказательности В), у больных СД 2 типа – прасугрелу (уровень доказательности В) [33]. Тем не менее, существует альтернативное мнение о том, что у всех больных наиболее безопасным с точки зрения развития осложнений со стороны системы гемостаза является клопидогрел (уровень доказательности С) [32]. В случае повторного развития ОКС больной должен пожизненно получать сочетание двух различных антиагрегантов или антиагреганта и антикоагулянта (уровень доказательности А) [33].

У пациентов с СД 2 типа также обосновано использование антикоагулянта сулодексиды, который не только уменьшает свертываемость крови, но и обладает антиатерогенной активностью (уровень доказательности В) [34].

Одной из наиболее старых и, в то же время, до сих пор актуальных групп препаратов, применяющихся для лечения ОКС, являются нитраты [35, 36]. В соответствии с рекомендациями American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) [9] показана внутривенная инфузия нитроглицерина

в течение первых 24–48 часов после развития болевого синдрома при переднем ОИМ с подъемом *ST*, сохраняющейся ишемией миокарда, наличием сердечной недостаточности (СН) или артериальной гипертензии (уровень доказательности А). При неосложненном течении заболевания после 48 часов от развития болевого синдрома инфузионное введение нитроглицерина также может быть продолжено (уровень доказательности В). При систолическом артериальном давлении (АД) менее 90 мм рт.ст., брадикардии (частота сердечных сокращений [ЧСС] менее 50 ударов в минуту), ОИМ правого желудочка – введение нитроглицерина противопоказано.

При ОИМ нижней локализации введение нитратов также противопоказано, так как патологический процесс может распространяться на правый желудочек [37, 38].

При применении различных антиангинальных средств (таких как дилпиридамол) описан синдром или эффект «обкрадывания», при котором из-за преимущественного действия препарата на непораженные атеросклерозом коронарные сосуды дилатация этих сосудов преобладает, и кровоток перераспределяется преимущественно в непораженные области, усиливая ишемию миокарда в зонах, кровоснабжающихся склерозированными артериями. При диффузном поражении миокарда, характерном для больных СД 2 типа, развивается многососудистое поражение коронарных артерий, при котором синхронная дилатация мелких коронарных сосудов, характерная для нитратов, дает наилучший клинический и прогностический эффект среди всех антиангинальных препаратов. Другим осложнением СД 2 типа, влияющим на течение и прогноз ОКС, является «метаболическая ишемия», при которой показано уменьшение пред- и постнагрузки на сердце, также обеспечиваемое нитратами [39, 40].

Часто в руководствах по кардиологии описывается безболевая форма ОИМ, которая встречается в 10–20% всех случаев [40, 41], однако ее не следует приравнивать к бессимптомной форме. В клинической практике больных с ОКС госпитализируют в блок кардиореанимации с жалобами на боль за грудиной или в левой половине грудной клетки, удушье или сочетание этих жалоб. У больных СД 2 типа чувство нехватки воздуха часто выступает на первый план, поэтому одышку при физической нагрузке следует расценивать как эквивалент стенокардии, а удушье, по поводу которого больные госпитализируются в кардиореанимацию, в большинстве случаев является проявлением ОИМ и сопровождается повышением кардиоспецифических ферментов. В таком случае купирование болевого синдрома не требуется, однако патогенетическое действие нитратов оказывает положительный эффект.

В случае развития отека легких нитраты являются препаратами первой линии, наравне с наркотическими анальгетиками. Нитраты уменьшают застой в легких без неблагоприятного изменения ударного объема и потребности миокарда в кислороде. Дозы нитратов должны быть высокими, так как в низких дозах они вызывают дилатацию только венозных сосудов, а при увеличении дозы – также и артерий, включая коронарные артерии [37]. Терапия нитратами может быть начата

Clopidogrel

АТРОГРЕЛ

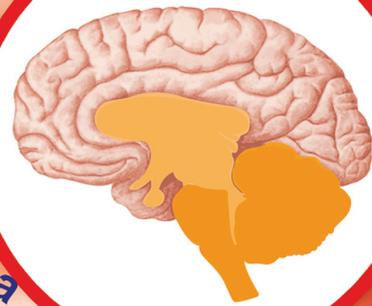
Антитромботичний засіб

Профілактика ішемічних порушень

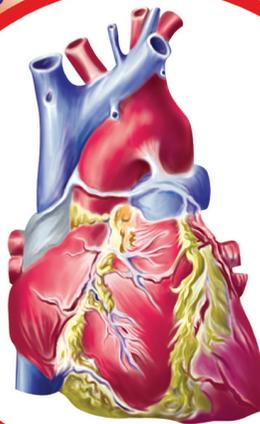
(інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, раптової коронарної смерті, тромбозу периферичних артерій) у хворих на атеросклероз

Профілактика повторних інфаркту міокарда та ішемічного інсульту

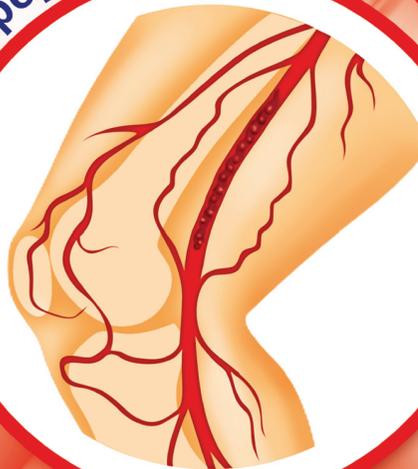
Ішемічний інсульт



Інфаркт міокарда



Тромбоз периферичних артерій



1 таблетка містить клопідогрелю у вигляді клопідогрелю бісульфату 75 мг

Європейська якість



ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України від 09.07.2012 № 503
Реєстраційне посвідчення № UA/6567/01/01

Захист від атеротромбозу при прийомі 1 таблетки на добу

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

 **БХФЗ**
www.bhfz.com.ua

ПАТ НВЦ «БОРЩАГІВСЬКИЙ ХФЗ»
03680 Україна, м. Київ, вул. Миру, 17
Тел.: +38 (044) 205 41 23 (консультація)
+38 (044) 406 03 08 (аптека)

с сублингвального применения нитроглицерина или изосорбида динитрата. При неэффективности первой дозы сублингвального нитроглицерина возможно повторное его применение через 5-10 минут. Наиболее эффективным является внутривенное введение нитратов (нитроглицерин 20 мкг/мин или изосорбида динитрата 1–10 мг/ч). Дозу нитратов необходимо титровать по уровню среднего АД. Оптимальной считается та доза, при применении которой среднее АД снизится на 10 мм рт.ст. Дозу нитратов необходимо уменьшить, если систолическое давление достигнет уровня 90–100 мм рт.ст. [36].

Блокаторы β -адренорецепторов рекомендуется применять у всех больных с ОКС в отсутствие противопоказаний (уровень доказательности А), причем у больных с сохраняющимися приступами стенокардии покоя и/или признаками ишемии миокарда на ЭКГ сначала предпочтителен внутривенный путь введения (уровень доказательности В). Парентеральное введение β -адреноблокаторов требует контроля ЧСС и АД, при этом желательна непрерывная мониторинг ЭКГ. Целью последующего перорального приема β -адреноблокаторов должно быть достижение ЧСС 50–60 уд./мин. В современных международных экспертных рекомендациях по лечению ИБС целевым считается ЧСС от 55 до 60 уд./мин (уровень доказательности А), а в соответствии с рекомендациями АНА в тяжелых случаях ЧСС можно снизить до 50 уд./мин при тщательном контроле предсердно-желудочковой проводимости (уровень доказательности В) [9, 36].

Применение этих препаратов у больных СД 2 типа имеет ряд особенностей. Так, в отсутствие противопоказаний β -адреноблокаторы предпочтительны в качестве начальной терапии, так как они особенно эффективны в снижении смертности и частоты развития повторных инфарктов миокарда у больных СД 2 типа. В отсутствие явных противопоказаний пероральное применение β -адреноблокаторов рекомендовано всем больным СД 2 типа с ОКС (уровень доказательности А) [36, 42]. Течение СД 2 типа у больных, получающих терапию инсулинами или пероральными сахароснижающими препаратами, может осложняться гипогликемическими состояниями. Неселективные β -адреноблокаторы могут пролонгировать и маскировать нейровегетативные проявления при гипогликемии. Именно поэтому при ОКС у пациентов с СД 2 типа препаратами выбора являются селективные β -адреноблокаторы – их влияние на нейровегетативные проявления значительно менее выражено, чем у неселективных β -адреноблокаторов. В настоящее время имеются данные о том, что неселективный β -адреноблокатор с α_1 -адреноблокирующей активностью карведилол особенно безопасен в плане влияния на нейровегетативные проявления при гипогликемических состояниях [9, 36]. Карведилол обладает свойством снижать инсулинорезистентность, поэтому его применение у больных СД 2 типа, особенно при сочетании с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), имеет преимущества по сравнению с другими β -адреноблокаторами (уровень доказательности В) [42].

Селективные β_1 -адреноблокаторы (небиволол, биспролол) целесообразно применять у больных со сниженной вариабельностью сердечного ритма, которая часто выявляется у больных СД 2 типа в виде симптома диабетической автономной кардионейропатии [43]. Эффективность применения селективного β_1 -адреноблокатора бетаксолола при ОИМ была доказана в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях в конце 1980-х годов [44], однако препарат так и не пришел в клиническую практику ни в России, ни за рубежом, и на сегодняшний день не входит в перечни рекомендованных при ОКС β -адреноблокаторов. Тем не менее, в начале XXI века интерес к бетаксололу возобновился [45] – вследствие невысокой аритмогенности и достаточной безопасности в перспективе он может быть с успехом использован именно у больных СД 2 типа.

Обнаружено, что β -адреноблокаторы с периферической вазодилатирующей активностью (небиволол, карведилол) благоприятно воздействуют на сопутствующую гипертриглицеридемию (уровень доказательности С). У подавляющего большинства больных СД 2 типа имеются клинические проявления СН [45, 46], при которых биспролол и карведилол являются препаратами первой линии (уровень доказательности А) [36, 48]. Дополнительные свойства небиволола в виде действия, модулирующего синтез эндогенного оксида азота и уменьшения выраженности процессов оксидантного стресса, положительно влияют на функцию эндотелия, что может определять клиническую эффективность и способность улучшать прогноз у больных с СН и СД 2 типа; на фоне терапии небивололом наблюдается улучшение клинического статуса таких больных [49]. Снижая активность симпатической нервной системы, не обладая внутренней симпатомиметической активностью и реализуя свои эффекты через активацию эндотелиальной системы оксида азота, небиволол уменьшает смертность после перенесенного ОКС у больных СД 2 типа, что подтверждено несколькими масштабными исследованиями (уровень доказательности А) [50].

ИАПФ широко применяются как в первые сутки ОКС, так и впоследствии (уровень доказательности А) [8, 9]. Помимо профилактики ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), они обладают широким спектром действия и существенно уменьшают летальность больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) [42]. ИАПФ особенно эффективны у наиболее тяжелых больных с обширным некрозом миокарда, сниженной функциональной способностью ЛЖ при фракции выброса (ФВ) менее 40%, симптомами СН и СД 2 типа (уровень доказательности В) [51]. У больных СД 2 типа поражение коронарных артерий часто проявляется клиническими признаками СН, сочетающимися с низкой ФВ, а при декомпенсации или отсутствии фармакологической коррекции нарушений углеводного обмена – с «метаболической ишемией» миокарда. Однако ИАПФ улучшают прогноз и у больных без клинически значимого уменьшения ФВ. Уменьшение смертности отмечается с самого начала ОИМ и благоприятный эффект становится еще более выраженным при продолжительном использовании ИАПФ (уровень доказательности В) [36].

Учитывая то, что у многих больных ОКС с подъемом сегмента *ST* в первые часы гемодинамика относительно нестабильна, рекомендуется начинать лечение с небольших доз [9]. В случаях выраженного снижения АД на фоне лечения следует исключить наличие гиповолемии, уменьшить дозу сопутствующих препаратов, а если этого недостаточно — снизить дозу ИАПФ. При систолическом АД ниже 100 мм рт.ст. препараты следует временно отменить, а после восстановления АД — возобновить прием, уменьшив дозу препарата. В процессе лечения необходимо контролировать содержание креатинина и калия в крови, особенно при нарушении функции почек [36], которое часто встречается у больных СД 2 типа (диабетическая нефропатия).

Лечение с применением ИАПФ, начатое в острый период ОИМ, следует продолжить неопределенно долго. Это обеспечивает улучшение прогноза больного не только за счет профилактики прогрессирования ХСН, но и вследствие уменьшения вероятности развития повторного ОИМ [19, 36].

Результаты многоцентровых рандомизированных клинических исследований (CAPPP — с применением каптоприла, NOPE — с применением рамиприла, ALLHAT — с применением лизиноприла, PEACE — с применением трандолаприла) показали, что ИАПФ способны снижать риск первичного развития СД 2 типа. Однако вопрос о способности препаратов этой группы снижать уровень глюкозы крови был решен отрицательно, поэтому в официальном перечне побочных эффектов, вызываемых ИАПФ, составленном ESC Expert Consensus в 2004 году, гипогликемия не внесена как состояние, развития которого следует опасаться при длительном приеме ИАПФ [52].

В исследованиях ACEi-1, EUCLID, BENEDICT и NOPE было показано, что ИАПФ оказывают нефропротективное действие как у пациентов с нормальным УО, так и с СД 2 типа. У последних они предотвращают развитие диабетической нефропатии (уровень доказательности А). Следует отметить, что данный эффект не зависел от степени выраженности гипотензивного действия: даже у больных, у которых ИАПФ существенно не влияли на гемодинамику, нефропротективное действие также имело место [52]. Применение ИАПФ при уже имеющейся диабетической нефропатии на стадии хронической почечной недостаточности менее изучено, однако исследование MDRD показало, что при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 25 мл/мин применение ИАПФ опасно из-за гипотензивного действия, приводящего к усугублению почечной недостаточности. Между тем, у пациентов с СКФ более 25 мл/мин польза от использования ИАПФ превышала риск осложнений [52].

Опыт использования блокаторов рецепторов ангиотензина II при ОКС с подъемом *ST* значительно уступает опыту применения ИАПФ. По имеющимся данным при ОКС с подъемом *ST*, осложнившимся снижением сократительной функции ЛЖ (ФВ менее 40%) и/или признаками СН, блокаторы рецепторов ангиотензина II производят эффект, сравнимый с таковым ИАПФ, и применяются в случае непереносимости последних [53]. Один из новых препаратов

этой группы — эпросартан — показал уменьшение инсулинорезистентности у 29% больных и снижение гиперинсулинемии у почти 19% больных; однако его влияние на течение и прогноз острой или хронической ИБС не исследовались [54].

В последнее десятилетие было доказано, что лечение статинами уменьшает как общую, так и сердечно-сосудистую смертность пациентов с болезнями сердца атеросклеротической этиологии [55]. Тем не менее, вопрос о том, могут ли статины, назначенные больным с ОКС, влиять на ближайший прогноз, остается нерешенным. Показано, что уменьшение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при применении статинов оказывается более выраженным, чем можно было бы ожидать от изолированного снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) [56]. В дополнение к благоприятному влиянию на показатели липидного спектра (увеличение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности — ЛПВП, снижение уровня триглицеридов), статины обладают плеiotропными эффектами (увеличение биодоступности оксида азота, стабилизация атеросклеротической бляшки, противовоспалительное, антитромботическое, мягкое гипотензивное, антиаритмическое, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие, способность повышать эластичность артерий и улучшать функцию эндотелия) [57]. Указанные свойства могут быть особенно полезны при лечении пациентов с ОКС. В результате реваскуляризации миокарда у больных ОКС с СД 2 типа уменьшает риск повторных коронарных событий лишь на 20% (в ряде случаев профилактический эффект интервенционного воздействия отсутствует), тогда как применение статинов в высокой дозе уменьшает риск развития повторной стенокардии в 26% случаев, а развития инсультов — до 50%. Это можно объяснить тем, что процедура реваскуляризации устраняет обструкцию лишь одного участка коронарного русла, тогда как у данной группы пациентов чаще встречается многососудистое поражение коронарного русла [58].

Плеiotропное действие статинов при ОКС, как показали A. Link и соавторы [59], развивается в течение первых дней после назначения, что создает предпосылки для их успешного применения. Кроме того, пациенты с осложненным коронарным атеросклерозом представляют группу наиболее высокого сердечно-сосудистого риска, в которой статины, являясь антиатеросклеротическими препаратами, должны быть особенно эффективными.

В соответствии с экспертными рекомендациями текущего года лечение больных с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистой заболеваемости должно начинаться со средних доз статинов (40 мг аторвастатина, 10–20 мг розувастатина, 40 мг симвастатина) для достижения целевых значений ЛПНП менее 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) или на 50% от исходного. Если целевых значений ЛПНП достичь не удастся, следует увеличить дозу статинов (до 40 мг розувастатина, до 80 мг симвастатина и аторвастатина), а при неэффективности этой схемы — добавить к средним дозам

статинов 10–20 мг эзетимиба. Отмечены крайне редкие случаи развития СД 2 типа на фоне приема высоких доз статинов у больных с прежде нормальным УО, однако считается, что снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний для таких больных перевешивает риск нарушения УО. Кроме того, количество впервые диагностированных случаев СД 2 типа у пациентов, принимавших средние дозы статинов, достоверно не отличалось от группы сравнения [59]. Подобные выводы относительно доз препаратов, их эффективности и безопасности подтверждаются исследованиями A to Z и PROVE IT-TIMI 22, изучавшими прогноз пациентов, перенесших ОКС. Их результаты говорят о том, что польза терапии высокими дозами статинов при достижении целевых значений ЛПНП значительно превышает риск развития осложнений, как давно известных (таких как рабдомиолиз, миопатия, развитие печеночной недостаточности), так и связанных с нарушением УО (уровень доказательности А) [61].

Уровень доказательности применения в кардиологии цитопротекторов (таких как триметазидин) пока невысок, несмотря на то, что в настоящее время запущены несколько больших исследований на эту тему. Однако больным ИБС с сопутствующим СД 2 типа триметазидин показан, что можно объяснить наличием у этой группы больных «метаболической ишемии», снижающей сократительную способность миокарда не только в зоне окклюзированной артерии. При ревазуляризации миокарда зачастую развивается «реперфузионный синдром», обусловленный активацией процессов перекисного окисления липидов после поступления кислорода в клетки, в которых содержится большое количество восстановленных компонентов дыхательной цепи. Происходит сбрасывание электронов в обход дыхательной цепи непосредственно на молекулы кислорода, вследствие чего образуется большое количество свободных радикалов. Последние инициируют реакции перекисного окисления липидов, являющиеся важным молекулярным механизмом повреждения клеточных мембран. Триметазидин способен замедлять развитие ацидоза и накопление Na^+ в кардиомиоцитах. Введение триметазидина во время реперфузии подавляет поступление иона Na^+ в кардиомиоцит, уменьшает развитие ионного дисбаланса и приводит к значительному снижению постишемической систолической дисфункции. Таким образом, триметазидин способен эффективно воздействовать на Na^+ , Ca^{2+} и H^+ -обмены в ишемизированном и реперфузируемом миокарде [62, 63]. Имеются данные, что эффекты цитопротекторов реализуются и в острый период инфаркта миокарда [64].

Терапия такого осложнения ОИМ, как отек легких, требует назначения высоких доз диуретиков. Предпочтение отдается фуросемиду, местом действия которого являются клубочки нефрона. Фуросемид в дозе 20–40 мг вводится внутривенно медленно. Другой схемой его назначения является начальная доза 80 мг внутривенно и последующее капельное введение препарата в дозе 10–20 мг в течение каждого часа. Если в течение часа повышения диуреза

не отмечается, рекомендуется повторить дозу в 80 мг (уровень доказательности А) [65]. Также могут быть использованы другие клубочковые диуретики: буметандин, торасемид, этакриновая кислота. С повышением диуреза возрастает потеря калия и хлора, поэтому при использовании этого класса диуретиков рекомендуется прибегать к заместительной терапии препаратами, содержащими соли калия. Следует указать, что при выраженной гипотензии (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст.) или при развитии шока назначение диуретиков не оказывает столь выраженного эффекта, что обусловлено низкой перфузией потока крови через почки [66].

Применение диуретиков было пересмотрено после проведения нескольких крупных рандомизированных клинических исследований, изучавших органопротективные свойства и клиническую безопасность индапамида и гипотиазиды. Было показано, что индапамид, в отличие от гипотиазиды, обладает профилактическим действием в отношении ремоделирования миокарда, нефропротективным действием, а также достоверно снижает общую смертность [67]. Влияние калийсберегающих диуретиков на углеводный обмен недостаточно изучено, и к настоящему времени нет убедительных сведений об их метаболическом действии. Однако у больных СД 2 типа применение этого класса препаратов ограничено из-за высокого риска развития гиперкалиемии [68].

Таким образом, течение ОИМ у больных СД 2 типа носит фульминантный характер, поэтому тактика лечения должна включать инвазивные методы: механическую ревазуляризацию, а в случае невозможности ее выполнения в первые 6 часов после начала приступа — проведение тромболитической терапии. Учитывая, что при СД 2 типа имеется поражение проксимального и дистального коронарного русла в сочетании с диабетической микроангиопатией, уменьшающей коллатеральный кровоток, инфузионное введение нитроглицерина может сопровождаться быстрым положительным эффектом.

У больных СД 2 типа имеется нарушение реологических свойств крови, поэтому терапия, проводимая низкомолекулярными гепаринами, должна быть более длительной, чем у пациентов с нормальным УО. После развития ОКС пациенты с СД 2 типа должны получать сочетание двух различных антиагрегантов в течение 12 месяцев. Целесообразность терапии ИАПФ и статинами общеизвестна и не нуждается в комментариях. Назначение больным СД 2 типа неселективного β -адреноблокатора с α_1 -адреноблокирующей активностью карведилола и селективных β_1 -адреноблокаторов (небиволол, биспролол) более безопасно по сравнению с другими β -адреноблокаторами в отношении влияния на нейровегетативные проявления при гипогликемических состояниях.

Печатается в сокращении.

Статья впервые опубликована в журнале Сахарный диабет. — 2013. — №2. — С. 43–51

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

IMF У МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

5
років

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ
14–16 жовтня 2014 року

КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА ufi Member Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

За підтримки:

- Кабінету Міністрів України
- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів

Організатори:



Співорганізатори:



Генеральний партнер: **TOSHIBA**
Leading Innovation >>>

Соціальний партнер: **Однієї Тисячі Ініціатив Розвиток України**

Міжнародні партнери: **TURKEL FAIR ORGANIZATION**, **ufi**, **uifa**, **uifap**

Партнери:



MEDRadiology
MEDLab
MEDTech
MEDSolutions
MEDRehab&Physio
MEDCleanTech
MEDInnovation
MEDDent
MEDEsthetics

MEDICAEXPO
МІЖНАРОДНА
ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

PHARMAEXPO
МІЖНАРОДНА
ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС*

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»

* Конгрес внесено до «Ресстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проходять в 2014 році», затверджений МОЗ України та НАМН України

<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 5px; display: flex; align-items: center;"> 50 <div style="flex-grow: 1;"> <p>науково-практичних заходів</p> </div> </div>	<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 5px; display: flex; align-items: center;"> ! <div style="flex-grow: 1;"> <p>передбачена видача сертифікатів</p> </div> </div>
<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 5px; display: flex; align-items: center;"> 600 <div style="flex-grow: 1;"> <p>українських та зарубіжних доповідачів - експертів</p> </div> </div>	<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 5px; display: flex; align-items: center;"> <div style="flex-grow: 1;"> <p>практичні майстер-класи, школи, підвищення кваліфікації</p> </div> </div>
<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 5px; display: flex; align-items: center;"> 16 000 <div style="flex-grow: 1;"> <p>фахівців</p> </div> </div>	<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 5px; display: flex; align-items: center;"> <div style="flex-grow: 1;"> <p>весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини</p> </div> </div>
<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 5px; display: flex; align-items: center;"> 400 <div style="flex-grow: 1;"> <p>компаній учасниць з 20 країн</p> </div> </div>	<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 5px; display: flex; align-items: center;"> <div style="flex-grow: 1;"> <p>всесвітньо відомі бренди, нові торгові марки</p> </div> </div>

Одночасно з Форумом відбудеться
III МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ, SPA&WELLNESS

Міжнародні інформаційні партнери: **labor&more**, **medicalsports network**, **Scortian Medical Online II**, **Scortian Medical Journal**, **CanBiotech**, **Trade+Winds**, **Proven Trade Contacts**, **Medgate today**, **PladWay**, **UkraineBusiness insight**

Генеральний стратегічний партнер: **ВАСИЛАДСЬКИЙ** **УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДОМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я** Генеральний інформаційний партнер: **ЗДОРОВ'Я України** Генеральний інтернет-партнер: **ZDOROV-INFO**

Офіційні інформаційні партнери: **Therapia**, **Здоров'я України**, **Український медичний ЧАСОПИС**, **МЕДКНИГА**, **Фармацевтичний Кур'єр**

СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

З питань участі у Форумі: +380 (44) 526-93-09 @ med@imt.kiev.ua
 З питань участі у Конгресі: +380 (44) 526-92-89 @ congress@medforum.in.ua
www.medforum.in.ua

Эндотелиальная дисфункция у пациентов с сахарным диабетом

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смерти в западных странах. Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных заболеваний, которое значительно ускоряет развитие ИБС. Полученные в ходе экспериментальных исследований доказательства указывают на то, что снижение биодоступности оксида азота (NO) в эндотелии коронарных артерий способствует развитию ИБС при СД. Недавние исследования показывают, что в коронарных артериях пациентов с СД отмечается селективное нарушение синтеза NO, которое преимущественно обусловлено ограниченной доступностью предшественника эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) – L-аргинина. Важно отметить, что эти исследования продемонстрировали, что СД (независимо от наличия ИБС) приводит к селективной активации аргиназы-1. Аргиназа-1, по-видимому, играет важную роль в ограничении доступности L-аргинина в непосредственной близости eNOS в сосудах пациентов с СД. В данном кратком обзоре оцениваются последние клинические исследования, демонстрирующие патологическую роль сосудистой аргиназы-1 у людей с СД. В настоящее время активно обсуждается вопрос о том, станет ли аргиназа-1, которая имеет решающее значение в синтезе различных фундаментальных полиаминов в организме человека, мощной терапевтической мишенью для профилактики ИБС, ассоциированной с СД.

Сахарный диабет приводит к снижению доступности NO в коронарных артериях

Сахарный диабет ассоциирован с повышенной частотой сердечно-сосудистых заболеваний, которые объясняют достоверно повышенные показатели заболеваемости и смертности в популяции пациентов с СД. Ишемическая болезнь сердца является одним из ключевых проявлений ассоциированного с СД поражения сосудов – патологии, которая предрасполагает пациентов с СД к ишемии миокарда. Механизмы, лежащие в основе развития ИБС у людей с СД, остаются не до конца ясными, поэтому

эффективные превентивные терапевтические стратегии не могут быть приняты у данной категории пациентов. Резерв коронарного кровотока, определяемый с помощью соотношения коронарного кровотока в условиях максимальной агонист-индуцированной вазодилатации и коронарного кровотока в состоянии покоя, у пациентов с СД снижен даже при отсутствии значимого стеноза эпикардиальных коронарных артерий [1]. Nemes и соавторы продемонстрировали, что у пациентов с СД 2-го типа отмечается сниженный резерв коронарного кровотока [2] – состояние, которое, как было выявлено, ассоциировано с повышенной частотой будущего эпизода ишемии миокарда у пациентов с СД [3]. У больных СД отмечается эндотелиальная дисфункция, которая характеризуется нарушением потоко- и ацетилхолин (АХ)-индуцированного расслабления плечевой артерии [4] и резистивных сосудов предплечья [5]. Nitenberg и соавторы продемонстрировали, что дилатация коронарной артерии нарушена у пациентов с СД и ангиографически нормальными коронарными артериями [6]. Kaneda и соавторы провели исследование, в ходе которого 165 пациентам была выполнена внутрикоронарная инъекция АХ, и установили, что СД являлся наиболее сильным предиктором АХ-индуцированного вазоспазма [7]. Это и другие исследования пришли к выводу о том, что СД ассоциирован с нарушением дилататорной функции коронарных артерий, и это проявляется в виде сниженного вазодилататорного ответа или даже вазоконстрикторной реакции [8–10]. Предшествующие исследования показали, что у животных с экспериментальной инсулинорезистентностью и СД отмечалась сниженная NO-опосредованная агонист-индуцированная дилатация церебральных, мезентериальных, коронарных микрососудов и микрососудов скелетных мышц [11–16]. Исследования, проведенные на базе нашей лаборатории, продемонстрировали, что в модели коронарных артерий у грызунов с СД отмечалась нарушенная АХ-индуцированная дилатация, которая преимущественно обусловлена снижением синтеза и/или биодоступности NO [17–20]. Katakam и соавторы показали, что у тучных крыс Цукера еще

до нарушения АХ-опосредованной вазодилатации снижается NO-опосредованная дилатация коронарных сосудов в ответ на инсулин [14]. Это представляется особенно важным, поскольку было показано, что инсулин и инсулиноподобный фактор роста I стимулируют NO-опосредованную вазодилатацию [21]. Оксидативный стресс, возникающий в ответ на гипергликемию и инсулинорезистентность [14, 22–28], считается одним из ключевых факторов, приводящих к снижению NO-зависимой вазодилатации. В поддержку этого возможного варианта развития событий свидетельствует тот факт, что пероральный прием антиоксиданта витамина С предотвращал уменьшение индуцированной метахолином дилатации плечевой артерии у пациентов с СД [29]. Однако другие исследования не смогли выявить какой-либо благоприятный эффект антиоксидантной терапии в профилактике вызванных СД сосудистых осложнений [30, 31]. Например, применение добавок на основе витамина Е на протяжении 8 недель не восстанавливало сниженную АХ- и брадикинин-индуцированную дилатацию плечевых артерий у пациентов с СД [32]. Эти вышеупомянутые наблюдения подняли вопросы об эффективности антиоксидантной терапии в предотвращении эндотелиальной дисфункции, связанной с СД. Чтобы разрешить эти очевидные противоречия, недавние исследования предполагают решающую роль реактивных форм азота в развитии связанных с СД сосудистых осложнений [33]. Константа скорости реакции между супероксид-анионом NO в 3–5 раз выше, чем скорость супероксид-аниона, утилизируемого супероксиддисмутазой [34]. Следует учитывать, что NO посредством взаимодействия с супероксид-анионом генерирует различные реактивные формы азота, такие как пероксинитрит (ONOO-), обладающий высокой реакционной способностью. ONOO- оказывает многочисленные отрицательные эффекты на сердечно-сосудистую систему и играет решающую роль в развитии сосудистой патологии, индуцированной СД [33]. ONOO- является мощным окислителем, который вызывает быстрое истощение сульфгидрильных групп, повреждение ДНК, окисление белка и нитрование ароматических аминокислотных остатков в белках, приводя, в частности, к образованию 3-нитротирозина [33]. Хотя эндогенные клеточные механизмы, направленные на предотвращение повреждающего эффекта ONOO-, четко не определены, последние доклинические исследования свидетельствуют, что более селективное целенаправленное воздействие на ONOO- имеет более значительный потенциал, чем использование традиционных антиоксидантов [35].

Дефицит кофакторов eNOS при ишемической болезни сердца

Известно, что адекватный уровень субстратов и кофакторов для NO-синтаз, таких как L-аргинин [36] и тетрагидробиоптерин (BH4), крайне важен для синтеза NO [37, 38]. Было показано, что СД влияет на доступность этих кофакторов, тем самым приводя к уменьшению синтеза NO. Чтобы предоставить экспериментальные доказательства для этого возможного варианта развития событий, Ihlemann и соавторы продемонстрировали, что у здоровых людей индуциро-

ванное с помощью глюкозотолерантного теста снижение кровотока в сосудах предплечья восстанавливается путем предварительного применения BH4 [39]. Сочетанная инфузия BH4 и предшественника эндотелиальной синтазы NO (eNOS) L-аргинина в вены предплечья у пациентов с СД предотвращала индуцированную ишемией и реперфузией эндотелиальную дисфункцию в плечевой артерии [40].

Применение L-аргинина для предотвращения эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца

L-аргинин – субстрат для NO-синтазы – является предшественником для синтеза NO в сосудистом эндотелии. Ранее проведенные клинические исследования указывали на то, что применение L-аргинина может повышать биодоступность NO и расширять коронарные артерии [47]. Например, внутрикоронарная инфузия L-аргинина у пациентов с ИБС ослабляла вазоконстрикторный ответ на внутрикоронарное введение АХ и повышала коронарный кровоток [48]. Lerman и соавторы исследовали эффект длительного применения L-аргинина (9 г в сутки) у пациентов с необструктивной коронарной болезнью и выявили значительно улучшившийся коронарный вазодилататорный ответ на АХ [49]. Ограниченное количество исследований доступно для оценки острых и долгосрочных эффектов лечения L-аргинином у пациентов с СД. В недавнем исследовании крупной когорты, включавшей 2236 пациентов, набранных в рамках исследования LURIC (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health), пациенты с СД 2-го типа имели достоверно меньшую доступность L-аргинина, чем пациенты без диабета [52]. Исследование показало, что лечение L-аргинином (8,3 г в сутки на протяжении 21 дня) улучшало эндотелиальную дилататорную функцию и повышало чувствительность к инсулину у пациентов с СД 2-го типа [53]. Авторы заключили, что L-аргинин проявляет свои благоприятные эффекты посредством снижения уровня глюкозы крови натощак и постпрандиального уровня глюкозы и нормализации соотношения адипонектин/лептин [53]. Таким образом, определенные доказательства указывают на то, что у пациентов с СД уровень L-аргинина снижен, и назначение L-аргинина может улучшать эндотелиальную функцию. Пока не выяснено, опосредован ли этот эффект напрямую через повышение сосудистой доступности NO или косвенно – через повышение чувствительности к инсулину. Учитывая эти эффекты в совокупности, возможно, что пациенты с СД могут получить пользу от применения L-аргинина, но открытыми все еще остаются несколько важных вопросов, включая безопасность и эффективность лечения L-аргинином больных СД с сопутствующей ИБС, в особенности пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Список литературы находится в редакции.

Печатается в сокращении.

Статья впервые опубликована 26.09.2013 г. в журнале «Frontiers in immunology», т. 4, стр. 293.

Перевод: Елена Терещенко

①

М.М. Танашян, д. мед. н., профессор; А.А. Раскуражев; О.В. Лагода, к. мед. н.;
А.А. Шабалина, к. мед. н.; К.В. Антонова, к. мед. н.
ФГБУ «Научный центр неврологии», г. Москва, РФ

Цереброваскулярная патология на фоне метаболического синдрома: клинические наблюдения

Термин «болезни цивилизации» объединяет несколько нозологий, которые, как считается, связаны с «неправильным» образом жизни. В этом списке одной из главных причин неуклонного возрастания заболеваемости сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) является метаболический синдром (МС). Следует отметить, что в Международной классификации болезней 10-го пересмотра не существует кода, присвоенного МС. Нарушение толерантности к глюкозе имеет код R73.0, а сахарный диабет – коды E10–E14.

Метаболический синдром является поликомпонентным по составу и объединяет как клинические симптомы, так и результаты лабораторных исследований. Наиболее частыми проявлениями МС служат абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемия, гиперлипидемия и артериальная гипертензия (АГ), которые приводят к повышению риска развития кардиоваскулярных заболеваний. Необходимо подчеркнуть, что ведущая роль в патогенезе МС отводится именно феномену инсулинорезистентности, а также тесно связанному с ним абдоминальному ожирению.

Прослеживая «эволюцию» диагностических критериев МС (таблица), можно отметить, что абдоминальное ожирение, будучи не обязательным для постановки диагноза в начале века, в последующих рекомендациях становится «краеугольным камнем» для определения наличия МС. Еще одним немаловажным различием между зарубежными и отечественными критериями является подход к определению верхнего предела концентрации глюкозы плазмы крови натощак. В рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2009) установлена пороговая концентрация глюкозы плазмы крови натощак 6,1 ммоль/л, в то время как в критериях Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF, 2005) этот показатель составляет 5,6 ммоль/л.

Учитывая высокую распространенность коморбидности, в настоящей статье авторы представляют несколько клинических случаев, отражающих многообразие

проявлений сосудистой патологии головного мозга на фоне МС.

Пациент К., 58 лет, при поступлении в стационар в августе 2013 года предъявлял жалобы на слабость и неловкость движений в правых руке и ноге, нечеткость, замедленность речи, трудности при произнесении слов, нестабильность и частые повышения артериального давления (АД), учащенное мочеиспускание, общую слабость.

Из анамнеза известно, что пациент в течение 18 лет имеет АГ с периодическим повышением АД максимально до 240/120 мм рт. ст. При этом АД регулярно не контролировал, антигипертензивные препараты не принимал. Седьмого апреля 1999 г. внезапно после сна отметил резко возникшую головную боль высокой интенсивности, диффузного характера, светобоязнь, головокружение, была однократная рвота; АД – 220/100 мм рт. ст. Был госпитализирован и пролечен с диагнозом: «Острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу в правом полушарии головного мозга». На фоне проведенного консервативного лечения состояние пациента значительно улучшилось. Пациенту были даны рекомендации по продолжению лечения в амбулаторных условиях (антигипертензивные, сосудистые и нейрометаболические препараты), которые он, однако, не выполнял.

В 2005 году у пациента был впервые выявлен сахарный диабет (СД) 2-го типа. В дальнейшем рекомендации по соблюдению диеты, проведению консультаций у эндокринолога, а также по применению сахароснижающих препаратов не выполнял. В последние месяцы, со слов пациента, показатели глюкозы плазмы крови находились в пределах 6–8 ммоль/л.

В феврале 2013 года на фоне повышенного АД отметил появление нечеткости речи (замедленность, трудности при произнесении слов) и неловкости движений в правых руке и ноге (больше в руке), однако не был госпитализирован.

При поступлении: конституция гиперстеническая (окружность талии 115 см); АД 180/100 мм рт. ст., пульс ритмичный, 80 уд./мин.

Неврологический статус: дизартрия легкой степени выраженности; легкая девиация языка влево; умеренный правосторонний гемипарез с повышением мышечного тонуса по спастическому типу в правых руке и ноге. Вызываются рефлексы Тремнера, Бабинского справа. Правосторонняя гемигипестезия, больше выраженная в ноге. При выполнении координаторных проб – легкая интенция и дисметрия, больше справа. В пробе Ромберга пошатывается. При ходьбе прихрамывает на правую ногу.

Биохимический анализ крови: уровень гликемии натощак 7,8 ммоль/л (норма до 6,1 ммоль/л), уровень постпрандиальной гликемии 10,6 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин 8,3% (норма до 6,0%). Липидограмма: повышение уровня триглицеридов до 2,67 ммоль/л (норма до 1,7 ммоль/л), повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) до 6,67 ммоль/л (норма до 2,6 ммоль/л) и уровня общего холестерина (ХС) до 10,3 ммоль/л (норма до 6,2 ммоль/л).

Система гемостаза: снижение уровня антитромбина III до 56% (норма 71–115%), а также повышение уровня антигена к фактору Виллебранда до 171% (норма 61,3–117,5%). При исследовании реологических свойств крови было выявлено повышение агрегации тромбоцитов под влиянием аденозиндифосфата (АДФ) до 68% (норма 42–46%), адреналина – до 56% (норма 37–43%).

Показатели остальных лабораторных тестов – без отклонений от нормы.

При проведении комплексного ангионейровизуализационного обследования были выявлены: постинфарктные изменения в стволе головного мозга, а также в правом полушарии большого мозга; в режиме магнитно-резонансной ангиографии (МРА) – отсутствие сигнала от кровотока по участку V4 правой позвоночной артерии; при ультразвуковом исследовании экстракраниальных артерий – атеросклеротическая бляшка, суживающая просвет правой внутренней сонной артерии (ВСА) до 50–55%.

Таким образом, в ходе проведенных диагностических мероприятий у пациента были обнаружены следующие элементы МС:

- ожирение (окружность талии 115 см);
- артериальная гипертензия;
- повышение уровня триглицеридов;
- гипергликемия натощак;
- повышение уровня ХС ЛПНП.

Несомненно, наличие вышеуказанных проявлений развернутой стадии МС стало причиной ухудшения состояния пациента К. и развития у него в относительно молодом возрасте цереброваскулярной катастрофы в виде повторного нарушения мозгового кровообращения (НМК). Однако следует отметить, что адекватный контроль за факторами риска, начатый своевременно (т.е. уже после первого острого НМК), вероятнее всего, позволил бы избежать таких последствий.

Пациентка М., 76 лет, при поступлении в июне 2013 года предъявляла жалобы на постоянную головную боль давящего характера, преимущественно в левой половине, несистемное головокружение, пошатывание при ходьбе, снижение памяти на текущие события, сниженный фон настроения. Из анамнеза известно, что пациентка в течение многих лет имеет АГ, отмечает периодическое повышение АД до 240/100 мм рт. ст.; АД регулярно не контролировала, антигипертензивные препараты постоянно не принимала. Начиная с 2004 года, стала отмечать трудности при запоминании текущих событий. В 2006 году к расстройству кратковременной памяти присоединилась головная боль и тонические спазмы мышц левой кисти и предплечья, онемение в дистальных отделах конечностей.

При поступлении: конституция гиперстеническая (окружность талии 105 см); АД 130/80 мм рт. ст., пульс ритмичный, 68 уд./мин. В неврологическом статусе отмечается мелкоамашистый нистагм при взгляде влево. Лицо симметрично в покое и при выполнении мимических проб. Глотание и фонация не нарушены. Мягкое небо симметрично. Рефлексы с мягкого неба и задней стенки глотки живые. Язык по средней линии. Парезов нет. Сухожильные рефлексы симметрично снижены. Патологических рефлексов нет. Снижение болевой чувствительности в дистальных отделах рук и ног. При выполнении координаторных проб отмечается некоторая неуверенность. В позе Ромберга пошатывается.

При проведении комплексного нейропсихологического тестирования у пациентки выявлены умеренные когнитивные нарушения, с преимущественным вовлечением кратковременной памяти. При обследовании по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) пациентка набрала 18 баллов (норма 28 баллов и выше).

Таблица. Сравнительная характеристика критериев диагностики метаболического синдрома

Источник	Абдоминальное ожирение (окружность живота, см)		Триглицериды, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л		АД, мм рт. ст.	Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л
	мужчины	женщины		мужчины	женщины		
АТР III1 (2001)*	>102	>88	>1,7	<1,00	<1,30	>130/>85	>6,1
IDF2 (2005)***	>94**	>80**	>1,7	<1,03	<1,29	САД >130 или ДАД >85	>5,6
ВНОК3 (2009)***	>94	>80	>1,7	<1,00	<1,20	>130/85	>6,1

Примечание: * – диагноз ставится при наличии трех и более факторов; ** – для европейской популяции; *** – диагноз ставится при наличии ожирения плюс, по крайней мере, два из дополнительных факторов; АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

¹Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults // JAMA. – 2001. – Vol. 285, № 19. – P. 2486.

²Alberti K.G. et al.; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group // Lancet. – 2005. – Vol. 366, № 9491. – P. 1059.

³Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. – М., 2009.

Биохимический анализ крови: уровень гликемии натощак 6,3 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин 6,2%. Уровень глюкозы плазмы крови через 2 часа после нагрузки в ходе перорального глюкозотолерантного теста 9,2 ммоль/л. Обращает на себя внимание нарушение показателей липидного обмена в виде повышения уровня триглицеридов до 2,24 ммоль/л, снижения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) до 0,78 ммоль/л и повышения уровня ХС до 6,7 ммоль/л.

При оценке показателей гемостаза обнаружено повышение агрегации тромбоцитов под влиянием адреналина до 54% (норма 37–43%) и АДФ до 60% (норма 40–46%), повышение уровня фибриногена до 4,3 г/л, а также снижение индекса фибринолитической активности до 5%.

При проведении компьютерной томографии (КТ) головного мозга выявлено слабо выраженное диффузное снижение плотности вещества мозга вокруг тел боковых желудочков в обоих полушариях головного мозга, умеренное расширение базального цистернального пространства, силвиевых щелей, субарахноидального пространства лобных и теменных долей полушарий большого мозга.

При проведении КТ в режиме КТА в бифуркации правой общей сонной артерии (ОСА) определялась протяженная, кольцевидной формы атеросклеротическая бляшка, распространяющаяся на внутреннюю и наружную сонные артерии и стенозирующая ОСА до 35%, ВСА – до 50%, наружную сонную артерию (НСА) – до 30%. При дуплексном сканировании ветвей дуги аорты были выявлены следующие изменения: справа в бифуркации ОСА определялась гетерогенная, с преобладанием гипозоногенного компонента, концентрической формы атеросклеротическая бляшка, переходящая на устье НСА и ВСА; стеноз ОСА 35–40%, ВСА – 50–55%, НСА – 30–35%.

По данным эхокардиографии наблюдались выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), начальные нарушения диастолической функции ЛЖ, митральная регургитация I степени, аортальная регургитация I степени, признаки атеросклероза восходящего отдела аорты.

Таким образом, в ходе проведенных обследований у пациентки выявлены следующие компоненты МС:

- ожирение (окружность талии 105 см);
- гипертриглицеридемия (2,24 ммоль/л);
- гипергликемия натощак (7,6 ммоль/л);
- артериальная гипертензия (170/110 мм рт. ст.).

Следует указать на развитие у больной когнитивных изменений как одного из первых проявлений цереброваскулярной патологии, которое не привлекло к себе должного внимания. Показано, что МС служит одним из факторов риска и ассоциирован с возникновением мнестико-интеллектуальных расстройств, поэтому раннее выявление нейропсихологических нарушений – один из необходимых этапов диагностики цереброваскулярной патологии.

Многокомпонентность МС является одной из его характерных черт и в то же время – главной причиной споров среди клиницистов о целесообразности выделения его как отдельной нозологической единицы.

Противники последнего утверждают, что все составляющие МС сами по себе служат серьезными факторами риска сердечно-сосудистых катастроф и нет необходимости каким бы то ни было «искусственным образом» создавать новое заболевание. Анализируя исторические сведения и данные литературы, следует отметить, что изначально термин МС появился как обозначение характерного симптомокомплекса, одной из основных частей которого является висцеральное ожирение, и на настоящий момент выделение этой патологии имеет важное превентивное значение. С помощью критериев МС возможно выделение на достаточно ранних этапах заболевания группы пациентов высокого риска, которым требуется «агрессивный подход». Разногласия касательно МС не ограничиваются вопросами о самостоятельности этого синдрома; многие исследователи предлагают упростить критерии диагностики МС и оставить лишь два, на их взгляд, наиболее существенных показателя – ожирение и повышение уровня триглицеридов.

Тесная взаимосвязь МС и ЦВЗ обусловлена влиянием составляющих его звеньев на кровоснабжение головного мозга. Спровоцированные и/или усугубленные МС морфологические и функциональные изменения в сосудах способствуют развитию различных проявлений церебральной ишемии. Каждый из компонентов МС (АГ, дислипидемия, СД, ожирение) оказывает влияние и вызывает возникновение или ухудшение течения ишемических ЦВЗ, что подтверждается нейровизуализационными данными.

Диагностика МС не должна ограничиваться необходимыми для постановки этого диагноза обследованиями, надо помнить о системности указанного процесса и вовлечении в него многих органов и систем. Так, в 55% случаев развития ЦВЗ на фоне МС выявляются ультразвуковые признаки атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей даже на доклинической стадии заболевания и в 27% наблюдений – на фоне клинических проявлений ишемии нижних конечностей. При трансторакальной эхокардиографии более чем в 90% случаев регистрируются структурно-функциональные изменения сердца в виде увеличения полости ЛЖ и/или левого предсердия, нарушения диастолической функции и гипертрофии ЛЖ, причем из компонентов МС наибольшее влияние на эту патологию сердца оказывают окружность талии, масса тела и уровень триглицеридов крови. Несомненно, что эти данные обосновывают необходимость более широкого и детального подхода к обследованию пациентов с МС – рутинным методом должно стать проведение эхокардиографии с целью выявления наиболее ранних изменений.

Учитывая частое развитие как острых церебральных катастроф, так и хронической гипоперфузии головного мозга на фоне процессов, сопровождающих МС и усугубляющихся при его наличии, пациентам показано комплексное ангионейровизуализационное обследование: магнитно-резонансная томография головного мозга (при невозможности последней – КТ головного мозга), дуплексное сканирование магистральных артерий головы и шеи, при необходимости – ангиографическое исследование (МРА или КТА).

Особое внимание следует обратить на возникающие на фоне ЦВЗ и усугубляющиеся при наличии МС изменения гемореологии и гемостаза. Тесно сочетаясь и взаимно обуславливая эндотелиальную дисфункцию, данная патология является едва ли не ведущей в патогенетическом механизме развития как острых цереброваскулярных катастроф, так и хронической гипоперфузии головного мозга.

Касательно медикаментозной терапии МС необходимо отметить, что на сегодняшний день не существует универсального лекарственного препарата, который действовал бы на все звенья патогенеза МС. В основе назначения медикаментозной терапии при МС лежит индивидуальная коррекция тех патологических процессов, которые являются его компонентами.

Пациенты с цереброваскулярной патологией на фоне МС априори имеют высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Таким больным изначально необходима комбинированная антигипертензивная терапия. Согласно данным многочисленных исследований препаратами выбора у пациентов с МС являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). К их преимуществам относятся:

- снижение инсулинорезистентности и улучшение гликемического контроля;
- отсутствие отрицательного влияния на липидный и пуриновый обмен;
- вазопротективное действие (регресс сосудистого ремоделирования, антиатеросклеротическое действие);
- нефропротективное действие при диабетической и недиабетической нефропатии;
- коррекция эндотелиальной дисфункции, благоприятное воздействие на тромбоцитарный гемостаз и фибринолиз.

В качестве основных рекомендованных комбинаций препаратов у пациентов с ЦВЗ на фоне МС обоснованным является сочетание ИАПФ/блокаторов рецепторов к ангиотензину II с антагонистами кальциевых каналов. Примеры таких комбинаций: амлодипин + валсартан, лизиноприл + амлодипин.

В последнее время в терапии нарушений углеводного обмена при МС на первый план выходит не контроль уровня гликемии, как это было до недавнего времени, а снижение массы тела. Это положение нашло отражение в формировании новой, «гравитационной» (от лат. *gravis* – «тяжелый») концепции, в которой на первом месте стоит именно коррекция массы тела. В этой связи особое предпочтение у пациентов с МС отдается препаратам, которые могут оказывать положительный эффект на данный показатель. К таким препаратам относятся, в частности, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 – ИДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин), агонисты амилина (прамлинтид) и глюкагоноподобного пептида-1 – ГПП-1 (эксенатид, лираглутид). Обязательным препаратом, входящим в схему терапии больных с МС, является метформин. В случае неадекватного контроля гликемии при монотерапии метформином показано его сочетание с препаратом (в идеальном варианте) с минимальным риском гипогликемии, повышения массы тела и усугубления инсулинорезистентности (ИДПП-4, агонисты ГПП-1).

Еще одним «столпом» терапии компонентов МС является, несомненно, гиполипидемическая терапия. Во многих крупных исследованиях была доказана эффективность применения статинов у больных с МС, поэтому эти препараты служат базисной терапией дислипидемий. У пациентов с очень высоким риском целевой уровень ХС ЛПНП составляет <1,8 ммоль/л (или должно быть снижение уровня >50%, если не удастся достичь целевого). При высоком риске целевой уровень ХС ЛПНП составляет <2,5 ммоль/л. Учитывая роль липофильных статинов в потенцировании инсулинорезистентности, у больных с МС рекомендовано применение гидрофильных статинов – правастатина и розувастатина. При гипертриглицеридемии (триглицериды >2,3 ммоль/л) показано назначение фибратов и ненасыщенных жирных кислот.

К сожалению, на сегодняшний день вопросов по поводу терапии МС гораздо больше, чем ответов. Если подсчитать количество препаратов, которое показано «нашему» гипотетическому больному с ЦВЗ на фоне МС, окажется, что даже при отсутствии какой-либо другой сопутствующей патологии ему необходимо принимать 7–9 препаратов в день. Обоснованность такой «злокачественной» полипрагмазии является пока нерешенным вопросом.

Не все так просто и в отношении, казалось бы, самой простой рекомендации – изменения образа жизни и коррекции ожирения. На данный момент не существует алгоритмов снижения массы тела у пациентов, перенесших НМК. Если учесть, что это положение служит краеугольным камнем в концепции коррекции инсулинорезистентности, получается, что вторичная профилактика лишается своего основного «помощника» – этиотропной терапии.

Вполне обоснованным будет возражение по предыдущему пункту – ведь проблема снижения массы тела сейчас является не только (можно даже сказать «не столько») медицинской, сколько косметической. Сотни и тысячи биологически активных добавок, парамедицинских препаратов предлагаются сегодня для «нуждающихся», однако в свете отсутствия доказательной базы их применение сопряжено по меньшей мере с их неэффективностью, в худшем случае – с побочными действиями. А те медицинские препараты, эффективность которых была подтверждена в клинических испытаниях, не всегда оправдывают себя в постмаркетинговый период.

Подводя итог изложенному, следует отметить, что существующие алгоритмы диагностики и лечения МС не идеальны, но накопленный опыт убедительно свидетельствует о том, что пренебрегать ими нельзя. «Смертельному квартету» мы можем противопоставить четыре основных «столпа», на которых должна основываться коррекция этих нарушений: снижение массы тела, гипотензивная, антигипергликемическая и гиполипидемическая терапия. При своевременной диагностике и грамотно и адекватно назначенной терапии возможно серьезное снижение риска развития у пациента сердечно-сосудистых осложнений.

*Список литературы находится в редакции.
Печатается в сокращении.*

*Статья впервые опубликована в журнале «Нервные болезни»,
№ 4, 2013, стр. 56–60*

Aparna Swaminathan¹, Sreekanth Vemulapalli^{1,2}, Manesh R. Patel^{1,2}, W. Schuyler Jones^{1,2}
¹Отдел медицины, Медицинский центр Университета Дьюка, Дарем, Северная Каролина, США;
²Институт клинических исследований Дьюка,
Медицинский центр Университета Дьюка, Дарем, Северная Каролина, США

Ампутация нижних конечностей при заболевании периферических артерий: улучшение исходов

Заболевание периферических артерий (ЗПА) с поражением сосудов нижних конечностей является широко распространенной патологией среди населения США. Около 8 млн американцев страдают данной патологией [1, 2]. Несмотря на то, что почти 50% заболеваний протекает асимптомно (категория 0 согласно классификации Резерфорда), пациенты данной группы характеризуются высоким риском смертности, развития инфаркта миокарда и инсульта [3–6]. Наиболее частым проявлением заболевания периферических артерий является перемежающаяся хромота (таблица, категории 1–3 согласно классификации Резерфорда), которая описывается как боль напряжения в нижних конечностях, уменьшающаяся после отдыха. Перемежающаяся хромота в значительной степени ограничивает ежедневную функциональную активность пациентов. В течение 5 лет у 5% пациентов прогрессирование заболевания приводит к необходимости ампутации конечности [7, 8].

Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) является наиболее тяжелым проявлением ЗПА (таблица, категории 4–6 согласно классификации Резерфорда) и ассоциирована с 20% годовой смертностью и 20% годовым риском утраты конечности [1, 9]. Несмотря на существенный ущерб, который наносит данное заболевание здоровью [10], общественная осведомленность о ЗПА остается недостаточной, а диагностика и лечение КИНК часто оказываются малоэффективными до момента развития серьезных симптомов [11].

Согласно рекомендациям при первичной диагностике ЗПА необходимо немедленное назначение кардиопротекторной терапии – прием антиагрегантов и статинов, умеренные физические нагрузки и модификация факторов риска (рис. 1) [12]. К сожалению, при данном

подходе многие пациенты продолжают ощущать симптомы ишемии, поэтому им показана хирургическая реваскуляризация сосудов нижних конечностей. Основной целью является увеличение кровотока, минимизация симптомов ишемии и улучшение качества жизни. В течение последних двух десятилетий хирургические вмешательства (операции шунтирования и/или эндартерэктомия) были вытеснены эндоваскулярными вмешательствами, которые на данный момент являются методом выбора у пациентов с ЗПА.

Количество осложнений и смертность при выполнении эндоваскулярных вмешательств ниже, чем при хирургической реваскуляризации. Однако непродолжительность эффекта и потребность в повторном вмешательстве остаются основными камнями преткновения при выборе эндоваскулярной тактики лечения. Ампутация нижней конечности рассматривается как терапия резерва в случае отсутствия показаний к медикаментозной терапии или реваскуляризации, при неэффективности данных методик и при наличии выраженного повреждения тканей. Операция ампутации сопровождается высоким риском заболеваемости, смертности и значительными финансовыми затратами, поэтому решение о ее проведении принимается в последнюю очередь [13, 14].

Многие авторы подчеркивают важность предотвращения ампутации. Следует заметить, что в литературе не существует единого мнения относительно классификации данных операций на нижних конечностях. В рекомендациях Национального института здоровья и клинического совершенствования (NICE) приведена классификация ампутаций в зависимости от уровня выполнения операции: большой палец стопы, плюсневая кость, ампутация ниже колена (АНК), ампутация

Таблица. Классификации заболеваний периферических артерий: стадии по Фонтейну и категории по Резерфорду

Классификация Фонтейна		Классификация Резерфорда		
Стадия	Клиническая картина	Степень	Категория	Симптомы
1	Отсутствие симптомов	0	0	Отсутствие симптомов
2а	Переменная хромота с появлением боли при прохождении более 200 м и отсутствием боли в покое	I	1	Переменная хромота легкой степени
2в	Переменная хромота с появлением боли при прохождении менее 200 м и отсутствием боли в покое	I	2	Переменная хромота средней степени
3	Боль в покое и ночью	I	3	Переменная хромота тяжелой степени
4	Некроз или гангрена конечности	II	4	Боль в покое
		III	5	Ишемические язвы стопы, не переходящие на пальцы ног
		III	6	Выраженные ишемические язвы или гангрена

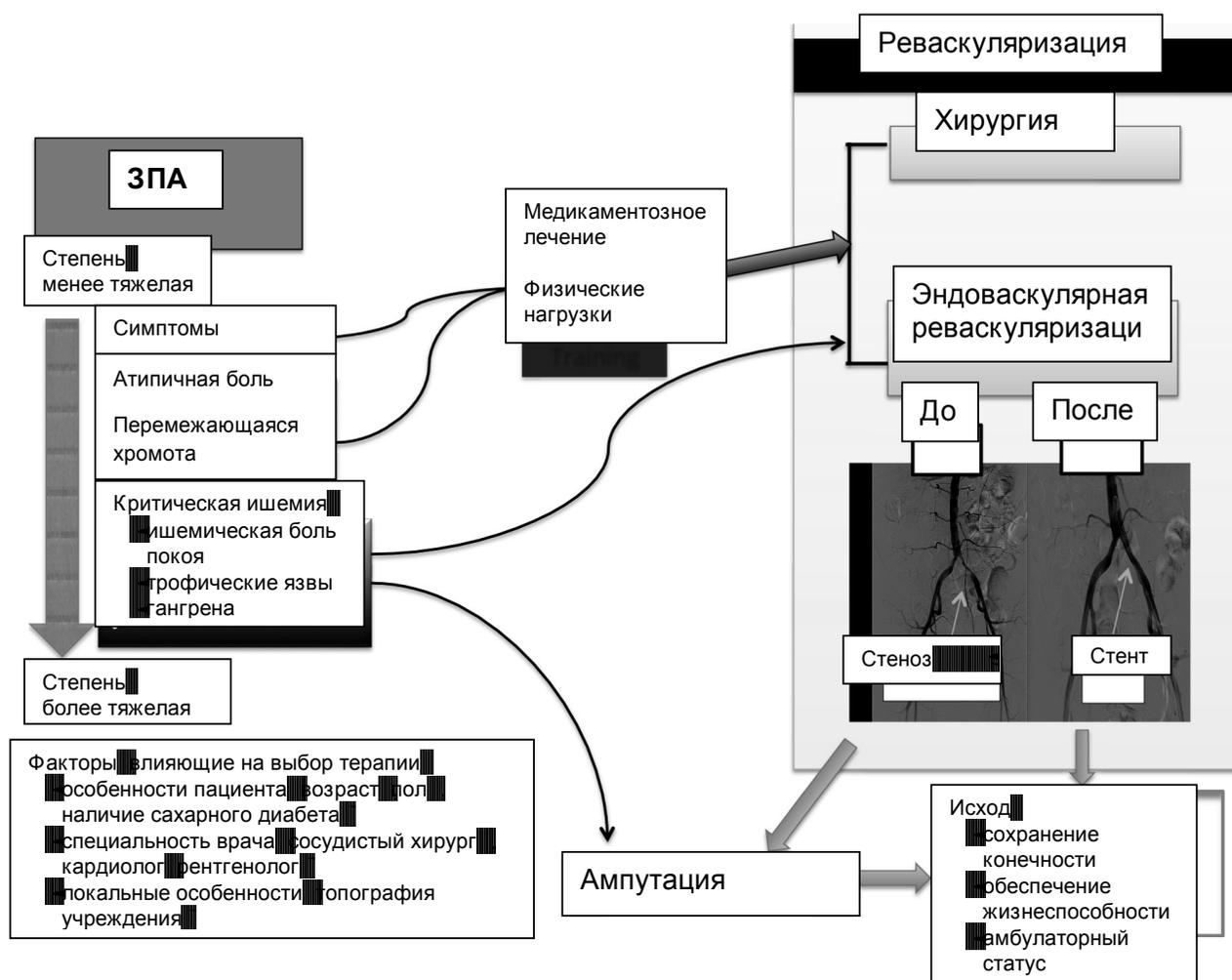


Рис. 1. Концепция лечения пациентов с заболеваниями периферических артерий (ЗПА)

выше колена (АВК) [15]. Консорциум по академическим исследованиям заболеваний периферических артерий (PARC), консорциум академических экспертов и представителей Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США также предприняли попытку стандартизировать определение ампутации нижних конечностей (документ в процессе рассмотрения, не публикуется). Таким образом,

любая ампутация ниже уровня лодыжки, включая стопу или большой палец ноги, классифицируется как малая. К большим ампутациям относятся операции на уровне лодыжки и выше. Также операции классифицируются по уровню ампутации относительно коленного сустава. К ампутациям ноги ниже уровня колена относятся все оперативные вмешательства, выполняющиеся выше голеностопного и ниже коленного сустава. Ампутация

ноги выше коленного сустава подразумевает выполнение операции в любом сегменте бедренной кости.

Ежегодно в США выполняется недопустимо большое количество ампутаций. В ходе анализа, проведенного Medicare, было выявлено, что в период с 2000 по 2008 гг. из 3 млн больных, госпитализированных с диагнозом ЗПА, 186 338 (6,8%) пациентам была выполнена большая ампутация нижней конечности [16, 17]. Показатель 30-дневной, годовой и трехлетней смертности пациентов, которые перенесли большую ампутацию, был почти в два раза выше в сравнении с группой пациентов, которым ампутация не выполнялась (соответственно 13,5% против 6,9%; 48,3% против 24,2%; 70,9% против 43,2%) (рис. 2) [16]. Убедительные данные о более низкой смертности у пациентов с ЗПА, которым не выполнялась большая ампутация нижней конечности, подчеркивают необходимость развития программ для повышения уровня общественной осведомленности о данном заболевании и стандартизации подходов к лечению с целью предотвращения ампутации.

Все ли ампутации одинаковы?

Основными факторами, влияющими на принятие решения о проведении операции и на ее исход, являются

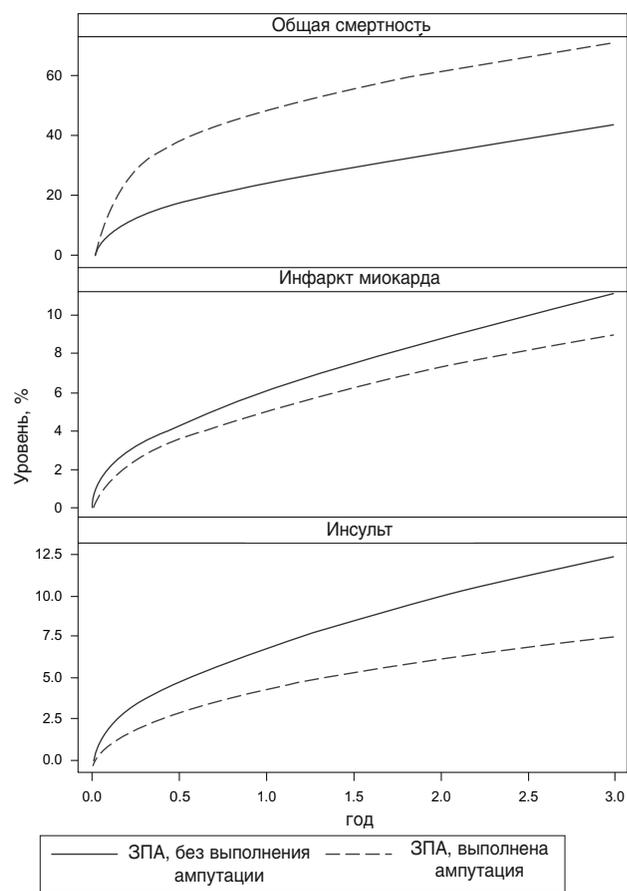


Рис. 2. Клинические исходы после ампутации нижних конечностей. Смертность, заболеваемость инфарктом миокарда и инсультом в двух группах пациентов с ЗПА: перенесших большую ампутацию и с сохраненной конечностью. Представлена кумулятивная частота общей смертности (верхний график), инфаркта миокарда (средний график) и инсульта (нижний график) после проведения большой ампутации

особенности пациента и специальность лечащего врача. Различные факторы риска со стороны пациента, такие как значительная выраженность симптомов, тяжесть состояния и продолжительность заболевания, склоняют врача к принятию решения в пользу ампутации. Степень проявления симптомов заболевания различна и зависит от особенностей пациента. Некоторые пациенты с КИНК предъявляют жалобы на боль в покое, локализованную в ступне или пальцах ног, которая уменьшается при опущенном положении конечности (таблица, категория 4 по классификации Резерфорда). Для других пациентов с аналогичной тяжестью заболевания характерно поражение тканей с появлением язв (таблица, категория 5 по классификации Резерфорда) и даже развитием гангрены (таблица, категория 6 по классификации Резерфорда).

Одним из важных критериев выбора тактики является анатомия артерий нижней конечности. Однако значение данного фактора изучено мало. На данный момент не существует шкалы оценки риска на основании анатомии артерий нижней конечности. Несмотря на это, данные, полученные в ходе исследования PREVENT III, можно успешно использовать перед выполнением реваскуляризации для оценки прогнозируемой продолжительности жизни пациентов с КИНК без ампутации [18]. В ходе анализа базы данных Medicare было установлено, что для пациентов, перенесших ампутацию, в отличие от тех, кому данная операция не была показана, более характерными были мужской пол, негроидная раса, наличие сахарного диабета и болезни почек [16, 17]. К факторам, ассоциированным с высокой смертностью после проведения ампутации, относятся пожилой возраст, наличие сердечной недостаточности, онкологических заболеваний, хронического обструктивного заболевания легких [16].

Географическое положение является одним из важных факторов. Данные Medicare свидетельствуют о значительных различиях в частоте ампутаций в зависимости от географического региона США (рис. 3) [17]. Вероятной причиной этого может быть отсутствие стандартизированного алгоритма лечения и определения показаний к операции и уровня ее выполнения. Ампутация выше колена ассоциирована с более высоким риском смертности в сравнении с таковым при ампутации, выполненной дистально. Смертность в течение 3 лет составляет 76,6% при выполнении АВК и 63,1% – при выполнении АНК [16]. Команда специалистов Goodney [19] провела анализ 18 тысяч страховых случаев из базы данных Medicare с целью определения среднего уровня годовых затрат на госпитальное лечение пациентов за год до выполнения ампутации. В результате анализа было установлено, что затраты существенно различались в зависимости от географического региона (от 11 077 до 42 613 долларов США). Более высокие затраты были ассоциированы с выполнением большего количества реваскуляризаций [19]. На основании этого исследования сложно сделать выводы о влиянии уровня затрат на лечение ЗПА на частоту последующих ампутаций, поскольку всем участникам данного исследования позже была выполнена операция.

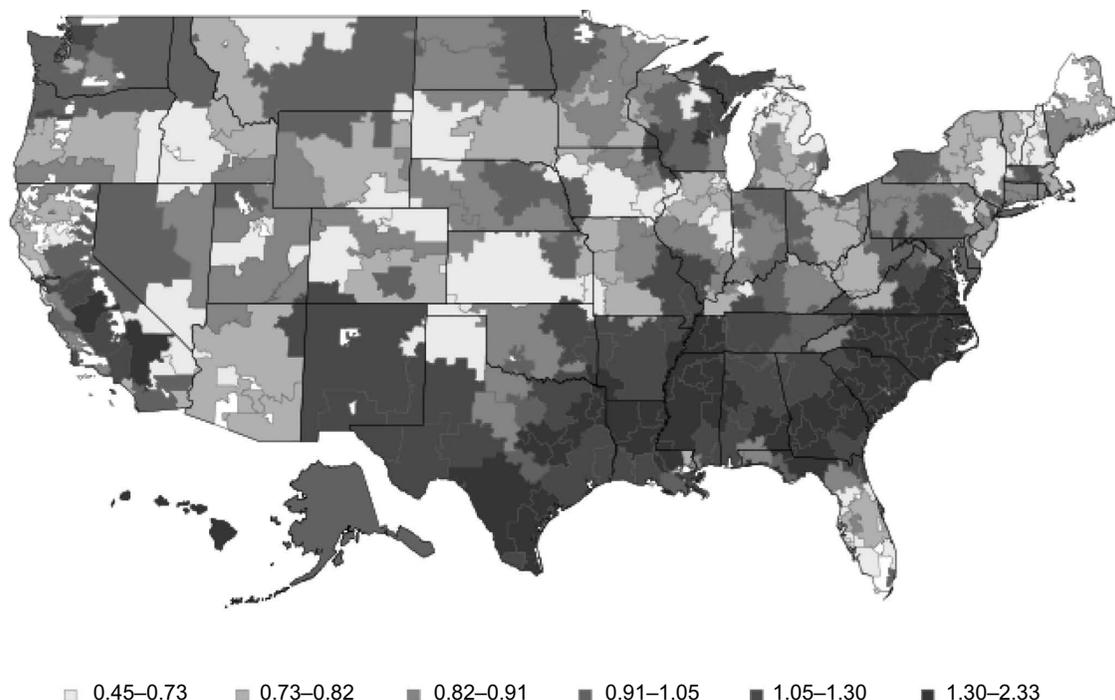


Рис. 3. Частота выполнения больших ампутаций нижних конечностей в зависимости от региона

Примечание: данные получены из госпитальной базы данных Medicare (2000–2008) относительно частоты больших ампутаций нижних конечностей в регионах.

Наличие показаний к ампутации скорее ассоциировано с высоким кардиоваскулярным риском и не связано непосредственно с высокой смертностью и заболеваемостью. Несмотря на это, высокие показатели смертности после выполнения АВК требуют пристального внимания клиницистов, финансовых учреждений и организаторов здравоохранения. Усилия клиницистов при ведении пациентов с риском потери конечности должны быть направлены на достижение эффективной терапевтической тактики с целью уменьшения показаний к ампутации. К сожалению, приведенные критерии оценки пациентов с ЗПА в действующих в настоящее время документах Американского кардиологического общества (ACC)/ Американской ассоциации сердца (АНА) не относятся к пациентам с риском проведения ампутации или перенесшим ее [20]. Исходя из этого, мы предлагаем несколько подходов, которые, по нашему мнению, помогут улучшить исход заболевания.

Меры по предотвращению ампутации нижних конечностей. Совершенствование диагностики

Первым шагом на пути к снижению частоты ампутаций является более тщательная диагностика ЗПА нижних конечностей непосредственно пациентом и врачом. Пациенты с КИНК обращаются к врачу на разных стадиях заболевания. Диагноз ставится на основании жалоб пациента на боль в нижних конечностях в покое либо зачастую уже на стадии изъязвления или гангрены. Причиной столь поздней диагностики заболевания является низкая осведомленность общества о признаках и симптомах ЗПА [11].

Напротив, осведомленность населения США о симптомах инфаркта миокарда достаточно высока благодаря соблюдению практических руководств ACC/АНА и проведению образовательных кампаний, в которых

подчеркивается значимость данного заболевания [21]. Аналогично, путем обучения пациентов мерам профилактики (уход за ступнями и пальцами ног) и объяснения необходимости обращения к врачу при появлении первых симптомов заболевания, можно снизить заболеваемость и смертность в результате КИНК. Учитывая результаты исследований, свидетельствующих о недостаточной настороженности пациентов в отношении ЗПА, Национальной коалицией заболеваний периферических артерий в сотрудничестве с 50 профессиональными сообществами сердечно-сосудистой и сосудистой медицины, медицинскими юридическими и правительственными организациями было принято решение предоставлять подробную информацию о заболевании пациентам, которые находятся в группе риска ЗПА.

На данный момент наблюдается общее снижение частоты ампутаций. В 2000 году данный показатель составлял 7258 на 100 тысяч пациентов, страдающих ЗПА, а в 2008 количество ампутаций снизилось до 5790 на 100 тысяч пациентов [17]. Объяснением такой динамики может служить повышение качества скрининга и диагностики заболеваний периферических сосудов [16, 22, 23], совершенствование эндоваскулярных техник реваскуляризации и прочих терапевтических подходов. Одновременно со снижением частоты ампутаций наблюдается снижение уровня общей смертности [15].

Необходимость проведения неинвазивной или инвазивной визуализации перед выполнением ампутации

На данный момент решение о проведении ампутации и о ее уровне принимает врач на основании личного опыта. Не существует единого алгоритма терапии

и четких показаний к ампутации, потому каждый врач самостоятельно определяет степень поражения, при которой необходимо выполнение операции. Этот факт позволяет объяснить географические различия в количестве ампутаций и ассоциированной смертности [16, 17]. Также существуют различия в количестве диагностических ангиографий, эндоваскулярных и хирургических реваскуляризацій за год до выполнения ампутации [22]. В одном из исследований было выявлено, что из 17 463 пациентов Medicare, которым была выполнена нетравматичная ампутация в период 2000–2010 гг., только у 68,4% в течение последних 24 месяцев были исследованы сосуды. Среди этих пациентов у 47,5% был измерен лодыжечно-плечевой индекс, у 38,7% – проведено дуплексное сканирование, у 31,1% – ангиография, у 6,7% – компьютерная томография, у 5,6% – магнитно-резонансная ангиография. У женщин и пациентов молодого возраста реже проводилось обследование сосудов до ампутации [24].

Стандартизированный подход к диагностике и методам визуализации перед выполнением ампутации может помочь снизить количество необоснованных операций и предоставить хирургу данные, на основании которых может быть принято решение об уровне ампутации. На данный момент согласно рекомендациям NICE 2012 не рекомендуется выполнение большой ампутации у пациентов с КИНК в случае, если команда сосудистых хирургов не рассмотрела все возможные варианты реваскуляризации [15]. Данные рекомендации не всегда соблюдаются в клиниках США. Необходимо разработать согласованный подход к определению уровня больших ампутаций для сохранения амбулаторного статуса пациента и уменьшения количества АВК ввиду высокой смертности и заболеваемости после данных операций. Для определения оптимальных методов диагностики и визуализации перед выполнением ампутаций необходимы дальнейшие исследования.

Совершенствование техники реваскуляризации

В последнее десятилетие наблюдается значительный прогресс в эндоваскулярных и хирургических техниках реваскуляризации при ЗПА. Для США характерно превалирование эндоваскулярной реваскуляризации над хирургической [25]. Благодаря увеличению частоты выполнения хирургической и эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с ЗПА в совокупности с улучшенными методами диагностики и скрининга удалось снизить частоту ампутаций нижних конечностей [26]. К достижениям эндоваскулярных технологий реваскуляризации, которые доказательно улучшают исход у пациентов с ЗПА, относятся использование баллонов с лекарственным покрытием, устройств для атерэктомии, устройств для реканализации хронической окклюзии, технологические улучшения стентов [27–32].

Для определения эффективности хирургической и эндоваскулярной реваскуляризации в контексте сохранения конечности требуются дальнейшие исследования. Последний метаанализ, включающий

23 исследования, в которых сравнивались эндоваскулярная и хирургическая реваскуляризация, не выявил различий в показателях смертности и частоты выполнения ампутаций у 12 800 пациентов с КИНК [33]. Единственное рандомизированное контролируемое исследование данного метаанализа – Шунтирование в сравнении с ангиопластикой при тяжелой ишемии нижних конечностей (BASIL) – не выявило различия между хирургической и эндоваскулярной реваскуляризацией [34]. Следует заметить, что выборка пациентов для данного исследования осуществлялась более 10 лет назад, и на тот момент при эндоскопической ангиопластике стентирование не выполнялось [27–32].

Новые подходы: клеточная и генная терапия

Применение доказательных методов для лечения атеросклероза, таких как терапия антиагрегантами, статинами, модификация факторов риска, являются основными направлениями в лечении ЗПА. На самом деле, ни одно из этих назначений напрямую не влияет на кровоток в нижних конечностях. В течение последнего десятилетия активно изучалось использование биологических методов (генная, клеточная, протеиновая терапия) при ЗПА с целью индукции ангиогенеза [35–40]. По причине короткого периода полураспада рекомбинантных протеинов современные исследования сосредоточены на изучении доставки ангиогенных факторов роста посредством клеточной или генной терапии. Несколько рандомизированных плацебо-контролируемых исследований II фазы продемонстрировали перспективные результаты. В последнем исследовании III фазы не было выявлено преимуществ в частоте ампутаций при внутримышечном введении невирусного фактора роста фибробластов I в сравнении с плацебо [35, 39, 40]. Несмотря на это, терапевтический ангиогенез остается многообещающей методикой, учитывая простоту введения препаратов и потенциальную пользу от паракринного/аутокринного эффекта биологических препаратов.

Дефицит доказательных данных

Существует дефицит качественных информационных данных для помощи в принятии решения относительно пациентов с КИНК. Данный факт подтвержден данными последнего метаанализа, включавшего 23 исследования, и рекомендациями NICE [15, 41]. Доказательность большинства исследований была оценена как низкая или недостаточная. Помимо нехватки доказательных данных для определения статистического различия между исследуемыми подходами, в большинстве исследований не оценивался функциональный исход, качество жизни, такие кардиоваскулярные последствия, как инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смертность. Более того, в нескольких исследованиях эффективность лечения оценивалась в подгруппах пациентов. При оценке результата терапии следует учитывать индивидуальные особенности каждого пациента, такие как тяжесть исходного состояния (боль в покое

или поражение тканей), наличие сопутствующих заболеваний/состояний (пожилой возраст, сахарный диабет, болезнь почек в терминальной стадии), анатомические особенности. Подобный подход может помочь в принятии клинического решения индивидуально для каждого пациента.

Одним из основных препятствий в изучении и накоплении опыта лечения ЗПА является отсутствие в клинических исследованиях установленной номенклатуры и классификации заболеваний. К тому же, в нескольких клинических исследованиях оценивались различные исходы, включая такие косвенные показатели, как успешность процедур и проходимость сосудов. Учитывая необходимость стандартизации определений и исходов ЗПА нижних конечностей, был организован Консорциум по исследованию заболеваний периферических артерий (PARC). Данная исследовательская группа объединяет представителей различных сфер (академических, промышленных, правительственных) и продолжает работу над достижением поставленных целей. Было предложено применять альтернативные аналитические методы с использованием в качестве критериев эффективности достижения установленных конечных результатов вместо оценки временных моделей событий и целевых действий [42]. Это потенциально позволяет более точно оценить эффект терапии, особенно на ранних этапах исследования. Таким образом, создается иерархия оцениваемых результатов, а их приоритет определяется клинической значимостью. Это позволяет включить в систему оцениваемых показателей такие критерии, как качество жизни.

Заключение

На сегодняшний день терапевтические, эндоваскулярные и хирургические методики продолжают совершенствоваться с целью улучшения исходов ЗПА. В связи с прогрессом в методиках реваскуляризации и терапии повышается потребность в точной оценке их эффективности и влияния на частоту ампутаций, смертность, заболеваемость инфарктом миокарда, инсультом и показатель качества жизни.

В своем последнем заявлении Национальный институт здоровья подчеркнул, что финансирование исследования сравнения эффективности эндоваскулярной и хирургической техники у пациентов с КИНК (BEST, NCT02060630) является значительным шагом вперед, но подобных подходов должно быть больше. Институт исследования исходов заболеваний и Институт Медицины определили ЗПА как приоритетное заболевание. Необходимы дальнейшие исследования для определения важных для пациента исходов заболевания и изучения эффективности и безопасности применения фармацевтических и биологических агентов и технологий при лечении пациентов с высоким риском ампутации.

На пути к улучшению исходов клиницистам и руководителям здравоохранения следует развивать новые подходы для оказания высококачественной медицинской помощи пациентам с ЗПА. Несмотря на то, что предложено много программ улучшения качества оказываемой помощи и проводится просветительная работа, основные усилия должны быть направлены на формирование «наилучшей клинической практики» в отношении пациентов с КИНК или риском ее развития. Возможным непредвиденным последствием публичного освещения симптомов и исходов КИНК может быть уменьшение количества реваскуляризаций, особенно у тяжелобольных лиц, для которых это имеет наибольшее значение. Подобная ситуация наблюдалась при выполнении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента *ST*: в регионах, в которых требовалось публично сообщать о смертности после ЧКВ, процедур выполнялось меньше [43, 44]. Поэтому нашей конечной целью является создание такой системы, при которой пациенту будет проводиться вмешательство, оптимально соответствующее его состоянию.

Список литературы находится в редакции.

*Статья впервые опубликована в журнале
Vascular Health and Risk Management. – 2014. – Vol. 10. –
P. 417–424.*

Перевод: Ирина Пономарева

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)

Продолжение.

Начало читайте в №1 (64)/2014 и №2 (65)/2014.

D7. Лечение критической ишемии конечностей

D7.1 Общая стратегия

Стратегия лечения критической ишемии (КИ) конечностей представлена на рисунке D4.

Первичными целями лечения КИ являются: купирование ишемической боли, заживление ишемических (нейроишемических) язв, увеличение активности пациента, улучшение качества его жизни и отдаленного прогноза. Первичным исходом – выживаемость без ампутаций. Для достижения этих целей большинство больных нуждается в срочной реваскуляризации, что требует обращения к сосудистому хирургу.

Остальные компоненты лечения: медицинские мероприятия, купирующие болевой синдром и инфекционный процесс на стопе, профилактика системного атеросклероза, оптимизация сердечной и дыхательной функций. Для некоторых больных с КИ с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или очень небольшим шансом выполнения успешной реваскуляризации единственным выходом может стать высокая ампутация. Контроль сердечно-сосудистых факторов риска – обязательный компонент лечения больных с КИ, так же, как и всех пациентов с ЗПА (см. раздел В).

D7.2 Основы лечения: обезболивание

Для увеличения подвижности больного и улучшения качества его жизни обезболивание является необходимым компонентом лечения. «Маркеры»

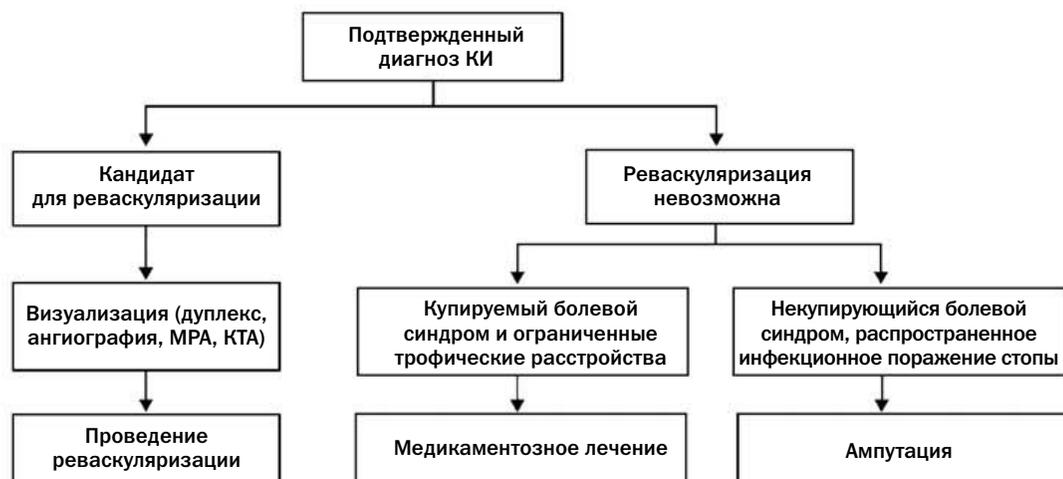


Рис. D4. Алгоритм лечения пациента с критической ишемией конечностей. Противопоказания: реваскуляризация противопоказана в связи с сопутствующими заболеваниями; реваскуляризация технически невозможна; в связи с распространенными трофическими расстройствами невозможно спасти стопу (см. раздел D7.5). КИ – критическая ишемия конечностей, МРА – магнитно-резонансная ангиография, КТА – компьютерно-томографическая ангиография

КИ – ишемическая боль покоя и болезненные язвы. Боль обычно локализована в коже и, возможно, вовлекает костные структуры. Обезболивание – ключевой аспект ведения таких больных. В идеале, обезболивание достигается путем восстановления кровотока в конечности. Тем не менее, при разработке плана реваскуляризации адекватное обезболивание должно являться главной целью лечения всех больных. У больных без возможности реваскуляризации необходимо проводить обезболивание наркотическими препаратами.

Врачи должны оценивать выраженность боли и адекватность обезболивания у всех пациентов при каждом визите. Попытки купировать болевой синдром должны начинаться с использования ацетаминофена/парацетамола или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), хотя последние редко оказываются эффективны и зачастую требуется наркотическое обезболивание. С осторожностью следует назначать наркотические препараты больным с артериальной гипертензией или почечной недостаточностью. Обезболивание эффективнее, когда анальгетики используются чаще, чем требуется. Опускание пораженной конечности может помочь частично уменьшить болевой синдром у части больных. Таким образом, опускание ножного конца кровати может стать хорошим дополнением к анальгезии. У больных с КИ часто развивается депрессивное состояние, и эффект от обезболивающих препаратов может быть усилен с помощью антидепрессантов.

Рекомендация 22. Раннее обращение пациентов с критической ишемией конечностей

- Пациенты с критической ишемией конечностей должны направляться к сосудистому хирургу в самой ранней стадии болезни для оценки возможностей для реваскуляризации конечности [С].

Рекомендация 23. Мультидисциплинарный подход к лечению критической ишемии конечностей

- Оптимальным способом контроля боли, модификации факторов риска и других сопутствующих заболеваний является мультидисциплинарный подход [С].

D7.3 Реваскуляризация

Естественное течение КИ таково, что реваскуляризация является необходимой мерой для сохранения функциональной конечности и конечности без боли. Выбор метода лечения зависит от состояния больного и конечности, а также от оценки риска вмешательства на основании сопутствующих заболеваний и ожидаемой проходимости реконструкции. В случае КИ можно ожидать многоуровневого поражения. Перед инфраингвинальной реконструкцией следует убедиться в проходимости артерий аорто-подвздошной зоны и при необходимости произвести коррекцию путей притока.

Для заживления язвы после реваскуляризации может потребоваться дополнительная терапия с привлечением специалистов по уходу за стопой.

D7.4 Местное лечение язв

Ведение больных с КИ и трофическими язвами на стопе хорошо иллюстрирует необходимость мультидисциплинарного подхода. Такие пациенты должны лечиться в соответствии со следующими принципами.

Восстановление кровотока

Успех лечения язвы стопы зависит от возможности увеличения перфузии конечности. Возможность реваскуляризации конечности определяет все дальнейшее лечение. Показаниями к выполнению реваскуляризации служат признаки КИ, а также те случаи, когда нейроишемические язвы не заживают, несмотря на оптимальную разгрузку стопы, лечение инфекции (при наличии) и интенсивный уход за стопой. После выполнения реваскуляризации рассматриваются возможности местного лечения и варианты сохранения стопы.

Местное лечение язв и разгрузка стопы

До выполнения реваскуляризации местное лечение язв может проводиться с помощью неприлипающих повязок, стопа должна быть разгружена, если есть зоны локального давления на стопу или касательного напряжения. Стопу можно разгрузить с помощью нескольких методик: изменения формы обуви, ортопедической обуви или специальных гипсовых повязок [16, 131, 132] – в зависимости от локализации язвы и тяжести ишемии. После улучшения перфузии адекватная разгрузка стопы приобретает еще большее значение, так как увеличение кровотока в некоторых случаях до конца не компенсирует повторяющуюся травматизацию стопы из-за плохо подогнанной обуви. Местное лечение реваскуляризированной стопы с язвенным дефектом может проводиться множеством способов, существуют самые различные перевязочные средства. Широкая дискуссия по поводу каждого из перевязочных средств не является целью этого Согласительного документа, но основные принципы местного лечения язв должны соблюдаться. Эти принципы включают: удаление некротических тканей и/или фибрина из язвы, сохранение влажной среды в ране и предотвращение возникновения инфекции, что будет обсуждаться ниже.

Лечение инфекционных осложнений

Местная инфекция является тяжелым осложнением нейроишемической язвы, так как присоединение инфекции ухудшает течение болезни, поэтому лечение должно начинаться немедленно. Признаки системной токсемии, такие как лихорадка или повышение уровня С-реактивного белка, встречаются нечасто. Выявлять инфекцию, оценивать ее выраженность и агрессивно лечить ее следует как можно раньше. Тяжелые инфекционные поражения стопы у больных сахарным диабетом – обычно полимикробного характера с грамположительной кокковой флорой, грамотрицательными

палочками и анаэробами [133]. После установления диагноза и взятия посевов из язвы эмпирическое противомикробное лечение должно начинаться немедленно. При уточнении вида возбудителя и его чувствительности начинают терапию антибиотиками широкого спектра. Беспокойство вызывает растущая встречаемость мультирезистентных штаммов золотистого стафилококка, частота выявления которого в некоторых исследованиях достигает 30% [134]. Обычно лечение глубоких язвенных поражений включает в себя дренирование и хирургическую обработку некротизированных тканей. Считается, что антибиотикотерапия играет важную роль в предотвращении распространения инфекции у больных с КИ. После купирования признаков острой инфекции вторым этапом проводится реваскуляризация.

Рекомендация 24. Оптимальная терапия у пациентов с критической ишемией конечностей (КИ)

- Реваскуляризация является оптимальным вариантом лечения больных с КИ [B].

Рекомендация 25. Лечение инфекции у пациентов с критической ишемией конечностей (КИ)

- У больных с КИ и целлюлитом или признаками распространения инфекции требуется системная антибиотикотерапия [B].

Местные вмешательства, направленные на сохранение стопы

Сохранение конечности после реваскуляризации определяется как сохранение всей стопы или ее части. Проводить вмешательства по сохранению стопы следует по возможности после реваскуляризации. Рекомендуется трехдневный промежуток, что позволяет восстановить перфузию тканей и дождаться появления демаркации.

При выборе уровня резекции стопы следует учитывать адекватность кровоснабжения стопы, распространение инфекции, сохранение ее функции. Вмешательства по сохранению стопы можно разделить на две большие группы. Первая включает различные виды резекции стопы. В таблице D4 указаны различные уровни резекции стопы.

Таблица D4. Различные уровни резекции стопы

Пальцы (весь палец или фаланга)
По «лучу» стопы (палец или плюсневая кость)
Средняя треть стопы (трансматарсальная, предплюсневая, поперечная предплюсневая)
Системная (надлодыжечная)

При выборе уровня резекции стопы также желательно учитывать возникающие изменения биомеханики и давления на оставшуюся часть стопы и их дальнейшее течение. К примеру, ампутация первого пальца стопы или резекция первой плюсневой кости приводят

к озрастанию вектора результирующей силы на второй «луч» стопы через метатарсальное сочленение. Это увеличение силы воздействия на второй луч может привести к контрактуре второго пальца, и, соответственно, возрастанию нагрузки на зону под головкой плюсневой кости и подошвенную поверхность дистальной фаланги пальца. Такие изменения в распределении давления на стопу требуют соответствующей обуви и стельки для профилактики осложнений. Высокий процент пациентов после ампутации большого пальца и/или первого «луча» стопы подвергается повторной ампутации той же стопы или контрлатеральной конечности.

Ампутация 4-го или 5-го пальцев или соответствующих «лучей» не вызывает вышеописанного повышения механического давления на прилегающие пальцы. Отсюда совершенно другие виды обуви и стелек.

При вовлечении в процесс медиальной части стопы или в ситуации, когда ишемические изменения вовлекают участки проксимальнее головок плюсневых костей, но дистальнее предплюсно-плюсневых суставов, следует рассматривать вариант резекции стопы в средней трети. Трансматарсальная резекция стопы формирует культю, достаточную для ходьбы с минимальными модификациями обуви и стелек.

Вторая группа вмешательств, сохраняющих стопу, включает хирургическую обработку раны, при необходимости с резекцией подлежащей кости. При этих операциях сохраняется внешняя форма стопы, при изменении внутреннего ее строения, что тоже приводит к возрастанию давления. В эту группу вмешательств, отличных от резекции стопы или ампутаций, входят экзостэктомия, артропластика, иссечение головки плюсневой кости и резекция пяточной кости.

Лечение сахарного диабета и сопутствующих заболеваний

Как и у всех больных сахарным диабетом, у больных с КИ необходимо нормализовать уровень гликемии. У пациентов с нейроишемической стопой часто отмечается крайне неудовлетворительное состояние здоровья. Следует выявлять и соответственно лечить факторы (к примеру, сердечная недостаточность или дистрофия), которые могут влиять на плохое заживление раны.

Рекомендация 26. Мультидисциплинарный подход к лечению пациентов с критической ишемией конечностей

- Для предотвращения потери конечности у больных с критической ишемией конечностей и трофическими расстройствами стопы необходим мультидисциплинарный подход [C].

D7.5 Ампутации

Высокие ампутации (выше голеностопного сустава) при КИ необходимы в случаях распространенной инфекции, угрожающей жизни больного, некупирующейся боли покоя или распространенных некрозов

с поражением всей стопы. Использование этих критериев в качестве показаний позволяет ограничить число высоких ампутаций конечности.

Первичной ампутацией считается ампутация ишемизированной конечности без предшествующей попытки ее реваскуляризации. В некоторых случаях ампутация является методом первичной терапии. Нереконструктабельное состояние артерий связано с прогрессирующим атеросклеротическим поражением.

У большинства же больных с гемодинамически значимым поражением артерий методом выбора остается реваскуляризация.

Нереконструктабельное состояние сосудистого русла является наиболее частой причиной вторичных ампутаций (приблизительно в 60% случаев). Вторичная ампутация показана в случаях невозможности выполнения сосудистой реконструкции или при прогрессирующем ухудшении состояния конечности, несмотря на функционирование шунта. Второй по частоте причиной вторичных ампутаций является персистирующая инфекция, несмотря на выполненную сосудистую реконструкцию.

Множество ампутаций можно предотвратить путем применения разностороннего подхода: местных вмешательств с антибиотикотерапией, реваскуляризаций и ступенчатого закрытия раны с использованием мышечных лоскутов на микрососудистых анастомозах для закрытия больших дефектов мягких тканей. С другой стороны, ампутация может явиться способом возвращения к приемлемым показателям качества жизни больного, особенно когда ожидается длительное течение заболевания с невысокими перспективами заживления раны. Такую группу больных представляют, к примеру, малоподвижные пожилые больные с КИ. У этих больных часто уже существуют сгибательные контрактуры, возникающие в связи с длительной, плохо купирующейся болью покоя. У таких пациентов даже выполнение сосудистой реконструкции не восстановит функциональность конечности, поэтому первичная ампутация может стать разумным выходом из ситуации [135]. Таким образом, необходимо выделить подгруппу таких больных с КИ, у которых ампутация будет лучшим методом лечения, чем попытки реваскуляризации.

Технические особенности и особенности заживления ран, а также сопутствующие заболевания тоже должны приниматься во внимание.

При выполнении ампутации на возможно низком уровне подразумевается, что рана культи заживет первичным натяжением. Энергетические расходы на передвижение после ампутации возрастают с повышением уровня ампутации от голени к бедру. Сохранение коленного сустава и достаточной длины берцовых костей позволяет пожилым и ослабленным больным использовать легкие протезы и самостоятельно передвигаться [136]. Таким образом, идеальным местом пересечения конечности является наиболее низкий уровень, на котором можно ожидать хорошего заживления культи.

Определение по клиническим признакам уровня ампутации приводит к первичному заживлению культи в 80% при ампутациях ниже колена и в 90% – при ампутациях выше колена [137]. Измерение $ТрО_2$ в сочетании с клинической оценкой позволяет предсказать ход заживления раны при ампутациях на различных уровнях [138]. Лучше ориентироваться на цифры из специализированных учреждений, чем общие цифры, приведенные на рисунке А6. Исходы ампутаций различны и тем лучше, чем ниже уровень ампутации. В таблице D5 показано состояние больных после ампутаций.

Высокая ампутация выше уровня стопы требует последующего протезирования. Требуется тщательная техника операции для создания нормально сформированной и хорошо кровоснабжаемой культи, где конец пересеченной кости укрыт мягкими тканями.

Высокие ампутации часто выполняются ниже (предпочтительней) или выше коленного сустава в зависимости от уровня окклюзии артерий конечности и ишемии мягких тканей. Главной проблемой больного после высокой ампутации является возвращение к самостоятельному передвижению. У пациентов с хорошо сформированной культей после ампутации ниже коленного сустава больше шансов возвращения к самостоятельному передвижению, чем у больных после высокой ампутации, шансы самостоятельно двигаться у которых не превышают 50%.

Таблица D5. Состояние больных после ампутаций через 6–12 месяцев

Авторы (год)	Число больных	Процент больных, пользующихся протезами	Процент передвигающихся больных*	Комментарии
Ruckley (1991) [139]	191	80%	74%	Рандомизированное исследование
Siriwardena (1991) [140]	267	–	63%	Данные US VAMC
Hagberg (1992) [141]	24	100%	96%	
Houghton (1992) [142]	193	–	16%	20% ВН
Stirnemann (1992) [143]	126	70%	70%	Первичные vs Тромбозы шунтов
McWhinnie (1994) [144]	61	66%	52%	
Nehler (2003) [145]	94	–	39%	11% ВН

Примечание: * – срок наблюдения 6–12 месяцев после ампутации ниже коленного сустава. Средняя двигательная активность связана с уровнем летальности; невозможностью заживления раны после ампутации ниже колена; невозможностью завершить программу реабилитации. ВН – выбыли из-под наблюдения; VAMC – Veterans Affairs Medical Center.

Рекомендация 27. Принятие решения об ампутации у пациентов с критической ишемией конечностей

- Решение об ампутации и ее уровне должно приниматься на основании шансов первичного заживления раны, возможностей реабилитации и возвращения к нормальному качеству жизни [С].

D7.6 Фармакотерапия критической ишемии конечностей

При невозможности выполнения эндоваскулярной или открытой операции или их неудаче возникает вопрос о применении лекарственного лечения. Приходится бороться с последствиями воздействия снижения перфузионного давления на дистальную микроциркуляцию. Фармакотерапия или любой другой вид терапии, позволяющий улучшить кровоток в конечности, успешней у больных, у которых отмечалось бессимптомное течение заболевания до развития трофических расстройств стопы, и у пациентов с ограниченными некрозами, когда степень ишемии погранична, т.е. с пограничными значениями перфузионного давления.

D7.6.1 Простагландины

Простагландины уменьшают активацию тромбоцитов и лейкоцитов и оказывают протективное воздействие на эндотелий, что может оказывать благоприятное влияние при лечении КИ. Эти препараты вводятся парентерально в течение нескольких недель. Побочные эффекты включают приливы, головную боль и переходящую гипотензию. Было опубликовано 9 двойных слепых рандомизированных исследований [146–154]. В трех исследованиях было показано, что применение ПГЕ1 уменьшает размеры язвы, но других клинических преимуществ показано не было. Было проведено 6 исследований с аналогом ПГИ2 илопростом, но не все из них продемонстрировали положительные результаты. Метаанализ этих исследований показал, что при применении ПГ значительно выше (55% в сравнении с 35%) выживаемость и вероятность сохранения обеих конечностей в течение периода наблюдения. При широком применении оказалось, что илопрост оказывается эффективным у 40% больных без возможности выполнения реваскуляризации. В недавнем исследовании липо-экрапроста по сравнению с плацебо не удалось снизить летальность и уровень ампутаций в течение 6 месяцев наблюдения [155]. Таким образом, трудно предсказать результат лечения, и в связи с этим простагландины редко используются.

D7.6.2 Сосудорасширяющая терапия

Не рекомендуется использовать сосудорасширяющие препараты, так как первично они увеличивают кровоток в ишемизированных зонах.

D7.6.3 Деагреганты

Несмотря на то, что длительное применение аспирина/АСК и тиклопидина может снизить темпы прогрессирования атеросклероза бедренных артерий и увеличить сроки функционирования периферических шунтов

(Кокрановский обзор литературы [156]), пока нет убедительных свидетельств, что эти препараты улучшают исходы КИ. Тем не менее, как и у других больных с ЗПА, у этой категории пациентов деагреганты снижают риск системных сосудистых событий.

D7.6.4 Антикоагулянты

Нефракционированный гепарин часто применяется при профилактике и в качестве дополнительной терапии к сосудистым реконструкциям, но пока не использовался для лечения симптомов КИ. В двух исследованиях испытывались низкомолекулярные гепарины (НМГ) для лечения КИ у больных с язвами, но эффективность их доказана не была. Антагонисты витамина К пока не применялись для лечения симптомов КИ.

Также не были доказаны улучшение процесса заживления язв или уменьшение числа ампутаций после использования дефибрирующих препаратов.

D7.6.5 Вазоактивные препараты

В одном из Кокрановских обзоров 8 исследований [156] оценивались эффекты внутривенного введения нафтидрофурила при КИ. Препарат оказался неэффективным. В двух плацебо-контролируемых исследованиях применялся пентоксифиллин у больных с КИ с неубедительными результатами [158, 159].

Рекомендация 28. Использование простагландинов при критической ишемии конечностей

- В предыдущих исследованиях было высказано предположение, что применение простагландинов при критической ишемии конечностей улучшает заживление ишемических язв и уменьшает число ампутаций [А].
- Тем не менее, последние исследования не продемонстрировали преимуществ применения простагландинов для увеличения выживаемости без ампутации [А].
- В настоящее время других препаратов, которые можно было бы рекомендовать для лечения критической ишемии конечностей, не существует [В].

D7.7 Другие виды лечения**D7.7.1 Гипербарическая оксигенация**

Кокрановский обзор [160] сделал заключение, что применение гипербарической оксигенации (ГБО) значительно снижает риск высоких ампутаций у больных с диабетическими язвами. Однако при рассмотрении результатов следует сделать поправку на методологические дефекты. Применение ГБО при другой форме болезни, связанной с ЗПА и сахарным диабетом, пока не оценивалось. Поэтому, учитывая отсутствие доказанной эффективности и высокую стоимость такого лечения, пока нельзя рекомендовать широкое применение этой методики. Однако можно рассматривать использование ГБО у некоторых больных с ишемическими язвами, у которых реваскуляризация оказалась неэффективной или невозможной.

D7.7.2 Спинальная нейростимуляция

В одном из Кокрановских обзоров шести исследований [161], в котором применялась спинальная нейростимуляция у больных с КИ, было сделано заключение, что эта методика значительно эффективнее консервативной терапии улучшает результаты сохранения конечности у пациентов без возможности сосудистой реконструкции.

D8. Экономические аспекты

Опубликованные исследования по стоимости лечения КИ включают исследования по хирургической реваскуляризации, чрескожной транслюминальной ангиопластике и стентированию, ампутациям [162–166].

Независимо от применяемого вида терапии, затраты на лечение увеличиваются в 2–4 раза в тех случаях, когда первоначально запланированная процедура не удается, например, после ангиопластики требуется срочное или отложенное бедренно-бедренное шунтирование, после шунтирования выполняется повторная операция или вторичная ампутация в связи с тромбозом или когда присутствуют или возникают почечные или дыхательные осложнения. Результаты совпадают в разных странах, несмотря на то, что индивидуальная стоимость каждой процедуры разнится. Порядок цен на ангиопластику – 10 000 долларов США (20 000 долларов США – при неудаче в ближайший или отдаленный период), на шунтирующую операцию – 20 000 долларов США (40 000 долларов США – при повторном вмешательстве), ампутация стоит около 40 000 долларов США. Дополнительная реабилитация обычно удваивает расходы.

D9. Будущее лечения критической ишемии конечностей

Самая удручающая черта КИ – это плохой прогноз для жизни и конечности вне зависимости от вида терапии. Связано это с тем, что у большинства больных наблюдается генерализованный атеросклероз. Можно предположить, какие реальные перспективы лечения существуют у больного. Успешная реваскуляризация позволяет уменьшить болевой синдром и улучшить качество жизни на ограниченный период жизни, но эти цели достигаются не всегда. Ампутация может помочь уменьшить боль, но у большинства лиц, перенесших ампутацию, сокращается продолжительность жизни. Медикаментозная терапия, модифицирующая факторы сердечно-сосудистого риска, рекомендуется всем больным, тогда как симптоматическое лечение заболевания сосудов конечности должно назначаться индивидуально.

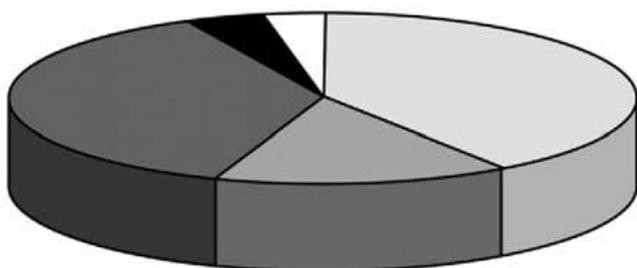


Рис. E1. Этиология острой ишемии конечностей (из Berridge et al. 2002 и Campbell et al. 1998 [172, 173])

Предварительные результаты внутримышечного введения гена rhVEGF165 с помощью плазмидной ДНК у больных с КИ выглядят многообещающими [167]; результаты других исследований были отрицательными. В нескольких исследованиях использовались вирусные векторы для увеличения эффективности трансфера генов. Помимо сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), в настоящее время исследуются фактор роста фибробластов, ангиопротектин и другие факторы роста [168]. Многообещающими были предварительные результаты внутримышечного введения аутологичных костномозговых мононуклеарных клеток для стимуляции роста сосудов [169]. Большая часть исследований находится в первой или второй фазах, поэтому роль генной терапии в сосудистой практике пока остается недоказанной.

В заключении следует сказать, что в отношении эффективности спинальной нейростимуляции у больных с КИ, когда проведение реваскуляризации невозможно, существует доказательства только низкого уровня. Возможно также применение простагландинов, но, как уже указывалось выше, только у ограниченной части больных такая терапия может оказаться эффективной. Результаты применения других фармацевтических препаратов далеки от хороших [170, 171]. Генная терапия показала свою эффективность пока только на ранних стадиях, поэтому необходимо проведение дальнейших исследований.

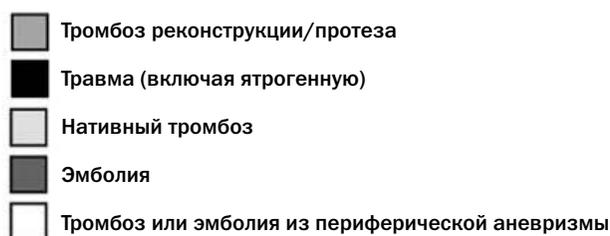
РАЗДЕЛ E. ОСТРАЯ ИШЕМИЯ КОНЕЧНОСТЕЙ

E1. Определение и номенклатура острой ишемии конечностей

E1.1 Определение/этиология острой ишемии конечностей

Острой ишемией (ОИ) конечности называется любое внезапное снижение перфузии конечности, что создает потенциальную угрозу ее жизнеспособности. Обычно симптоматика продолжается не более двух недель после острого события. На рисунке E1 показана частота встречаемости различных причин возникновения ОИ.

Длительность проявлений ОИ связана с тяжестью ишемии и доступностью медицинской помощи. У больных с эмболиями, травмами, периферическими аневризмами и дистальной эмболией, тромбозами шунтов заболевание проявляется в течение первых часов в связи с отсутствием коллатералей, распространенным тромбозом путей оттока или сочетанием того и другого. Напротив, группа больных с более поздними проявлениями (в течение дней) ограничена пациентами с тромбозами или реокклюзиями (рис. E2).



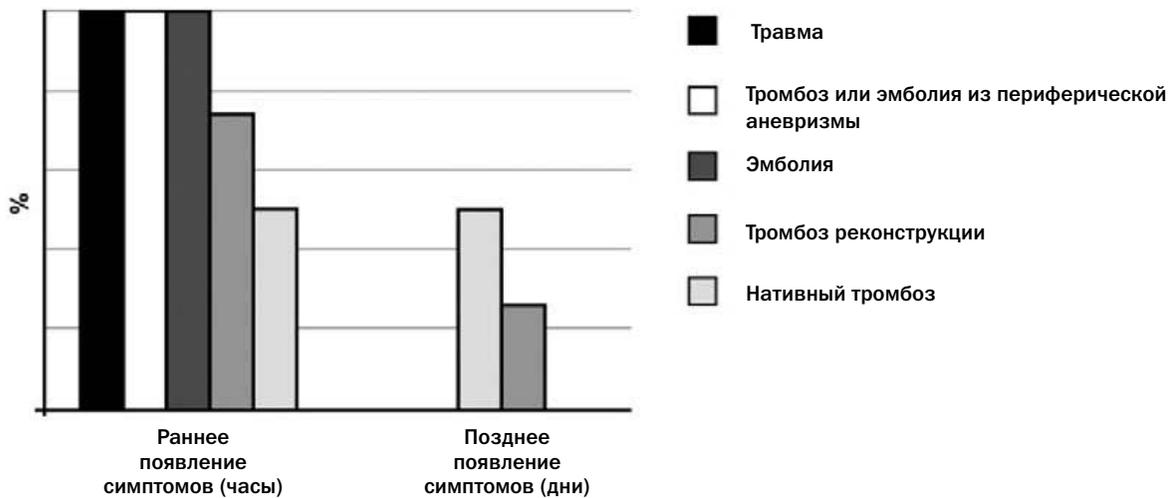


Рис. E2. Время появления симптомов острой ишемии в зависимости от этиологии

E2 Обследование

E2.1 Клиническое обследование пациентов с острой ишемией конечностей

E2.1.1 Анамнез

Выяснение анамнеза должно преследовать две цели: сбор жалоб, связанных с появлением и тяжестью ишемии нижней конечности, и сбор анамнеза, связанного с предшествующей историей заболевания, например, перемежающейся хромотой, недавним вмешательством на артериях или диагностической кардиологической процедурой, и указывающего на этиологию, дифференциальный диагноз и наличие сопутствующих болезней.

Ишемия конечности

Симптомы ОИ со стороны конечности связаны, в первую очередь, с болью. Необходимо выяснить время возникновения боли, ее локализацию и интенсивность, а также изменения ее выраженности с течением времени. Продолжительность и интенсивность болевого синдрома, присутствие моторной или сенсорной чувствительности – симптомы, необходимые для принятия решения о срочности реваскуляризации. К примеру, тромболитис менее эффективен через 2 недели после наступления ишемии из-за острого тромбоза (post hoc анализ данных исследования STILE [174]).

Анамнез заболевания

Необходимо выяснить, была ли у пациента боль в ноге ранее, например, перемежающаяся хромота, какие-либо вмешательства по поводу снижения кровотока в прошлом, были ли диагностированы у больного раньше заболевания сердца (например, трепетание предсердий) или аневризмы, т.е. возможные источники эмболии. Следует также опросить пациента на предмет серьезных конкурирующих заболеваний или факторов риска атеросклероза (артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, гиперлипидемия, семейный анамнез сердечно-сосудистых болезней, инсультов, тромбозов или ампутаций). Более полно тема факторов риска раскрыта в разделе А.

E2.1.2 Физикальный осмотр

Симптомы ОИ могут включать симптомокомплекс, который обычно называют «5 P»:

- **Pain (боль):** время возникновения, локализация и интенсивность, изменение с течением времени;
- **Pulselessness (отсутствие пульса):** точность методики определения пульсации переменна, поэтому отсутствие пульса позволяет предположить, но не подтвердить диагноз ОИ, и наоборот – пальпируемая пульсация не позволяет полностью исключить диагноз ОИ. Измерение лодыжечного давления должно быть произведено немедленно (техника описана в разделе С). Обычно обнаруживаются очень низкие значения давления или давление не определяется вообще. Если соблюдать правила измерения, обнаружение отсутствия доплеровского сигнала в артериях стопы указывает на ОИ;
- **Pallor (бледность):** обычно при ОИ выявляются изменения цвета и температуры кожи, хотя изменения температуры могут быть связаны с температурой окружающей среды; точность симптома повышается при сравнении с контрлатеральной конечностью. Кровенаполнение вен замедленно или полностью отсутствует;
- **Paresthesia (парестезия):** у более чем половины больных возникает ощущение онемения;
- **Paralysis (паралич):** плохой прогностический признак.

Рекомендация 29. Осмотр при острой ишемии конечностей

- В связи с неточностью методики определения пульсации на периферических артериях и физикального осмотра все больные с подозрением на острую ишемию конечностей немедленно должны быть подвергнуты доплерографии для определения наличия или отсутствия сигнала [С].

Е2.1.3 Клиническая классификация острой ишемии конечностей

Главный вопрос, на который нужно ответить после сбора жалоб, выяснения анамнеза и осмотра больного с ОИ, – это тяжесть ОИ, которая является определяющим фактором в принятии решения о ведении больного. Жизнеспособна ли конечность (если нет дальнейшего прогрессирования ишемии), находится ли жизнеспособность конечности под угрозой в настоящее время (если не восстановить быстро кровоток) или есть ли необратимые изменения конечности, которые препятствуют ее спасению (табл. Е1)?

Тремя признаками, которые помогают отличить жизнеспособную конечность от конечности, находящейся под угрозой, являются:

- наличие боли покоя;
- потеря чувствительности;
- парез мышц.

Напряжение и болезненность мышц, боли в конечности при пассивных движениях – поздние симптомы выраженной ишемии и возможного некроза тканей.

Измерение лодыжечного давления имеет большое значение. В тяжелых случаях ОИ скорость кровотока может быть столь низкой, что доплеровский сигнал отсутствует (см. раздел С для ознакомления с методикой). Определение того, откуда исходит сигнал (от артерии или вены), – жизненно важно: артериальный сигнал

обладает ритмом, синхронизированным с сердечным, тогда как венозный сигнал более постоянный и может быть связан с дыханием или усиливаться при дистальной компрессии (при компрессии нужно быть осторожным и не сдавить сосуды с помощью датчика).

Рекомендация 30. В случае подозрения на наличие острой ишемии конечностей

- Все пациенты с подозрением на острую ишемию конечностей должны быть немедленно обследованы сосудистым хирургом, который должен принять немедленное решение и выполнить реваскуляризацию, так как необратимые повреждения нервов и мышц могут возникнуть в течение нескольких часов[С].

На рисунке Е3 приведены данные регистров и клинических исследований, которые показывают, с ишемией какой категории поступают больные:

- категория III: все больные регистров, которые были подвергнуты первичной ампутации;
- категория II: все больные рандомизированных исследований, у которых при поступлении отсутствовала чувствительность;
- категория I: все больные рандомизированных исследований без потери чувствительности.

Таблица Е1. Отличия жизнеспособной конечности от конечности, находящейся под угрозой [175]

Категория	Описание/прогноз	Симптомы		Допплеровский сигнал	
		Потеря чувствительности	Парез мышц	Артериальный	Венозный
1. Жизнеспособная	Нет непосредственной угрозы	Нет	Нет	Есть	Есть
2. Угрожающее					
a. маргинальное	Спасение конечности возможно при правильном лечении	Минимальная (пальцы) или отсутствует	Нет	Отсутствует (часто)	Есть
b. немедленное	Спасение конечности возможно только при немедленной реваскуляризации	Больше, чем пальцы, и боль покоя	Умеренный	Отсутствует (обычно)	Есть
Необратимая	Повреждение большого объема тканей или необратимое повреждение тканей. Необратима	Потеря глубокой чувствительности, анестезия	Паралич (напряжение)	Отсутствует	Отсутствует

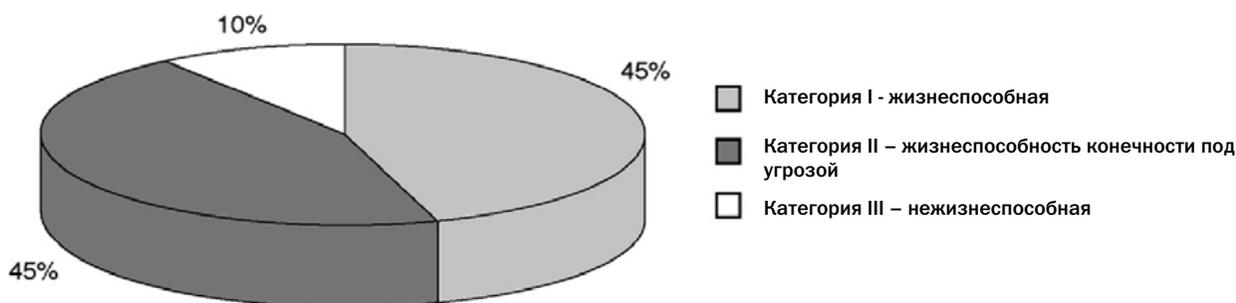


Рис. Е3. Категории острой ишемии на момент первичного осмотра. Некоторые из этих больных – умирающие, в некоторых исследованиях число больных этой группы достигает 15%

E2.1.4 Дифференциальный диагноз острой ишемии конечностей

Существует три уровня дифференциальной диагностики ОИ.

1. Что может маскироваться под артериальную окклюзию?
2. Существуют ли неатеросклеротические причины артериальной окклюзии? Если нет:
3. Чем вызвана ишемия: артериальным тромбозом или эмболией?

В таблице E2 перечислены состояния, которые могут вызвать или маскироваться под артериальную окклюзию.

Травма или диссекция артерий

Открытая травма артерий не вызывает трудностей для диагностики, но ятрогенная травма, особенно в результате недавней катетеризации артерий, часто пропускается. Ее следует иметь в виду у всех госпитализированных больных с окклюзией бедренной артерии, которым проводились инвазивные диагностика и лечение.

Диссекции грудной аорты могут распространяться дистальнее и вовлекать брюшную аорту, а также подвздошную артерию. «Разрывающая» боль в области лопатки или в спине, связанная с артериальной гипертензией, должна наводить на мысль о диссекции грудной аорты, которая может быть замаскирована другими состояниями, и невозможностью больного четко рассказать о своем заболевании. У пациентов с односторонней или двусторонней окклюзией подвздошных артерий необходимо помнить об этом.

Эрготизм

Эрготизм — редкое состояние, которое может поражать любую артерию и приводить к ее тромбозу, но редко сопровождается немедленной угрозой конечности.

Артериопатия при ВИЧ-инфекции

У больных с ВИЧ-инфекцией с выраженной иммунодепрессией и показателем CD4 менее 250/см³ может развиваться острая ишемия верхней или нижней конечности. Это состояние вовлекает дистальные артерии с острой или хронической клеточной инфильтрацией *vasa vasorum* и вирусным протеином в лимфоцитах.

Изредка обнаруживается гиперкоагуляция, но обычно окклюзия артерии возникает в связи с васкулопатией. Стандартные методики лечения включают тромбэктомию, шунтирование или тромболитис со сравнительно высокой частотой реокклюзий и ампутаций.

Подколенные адвентициальные кисты и синдром «ловушки» подколенной артерии

Адвентициальные кисты подколенной артерии и синдром «ловушки» подколенной артерии можно обнаружить и до наступления тромбоза, если они сопровождаются перемежающейся хромотой, но иногда первым симптомом заболеваний является именно тромбоз артерии. Как и при тромбозе аневризмы подколенной артерии, ишемия обычно выражена сильно. Синдром «ловушки» подколенной артерии встречается среди молодых людей, но адвентициальные кисты подколенной артерии наблюдаются у пожилых людей и иногда неотличимы от ЗПА. Отсутствие факторов риска развития атеросклероза, локализация окклюзии лучше всего выявляющаяся при дуплексном сканировании, может указывать на эту патологию.

Тромбоз аневризмы подколенной артерии

Тромбоз аневризмы подколенной артерии часто путают с эмболией артерий. Подколенная артерия — единственная артериальная магистраль в области коленного сустава. Выраженная ишемия развивается в результате двух причин: тромбоз случается без предшествующего сужения артерии и, соответственно, без развитого коллатерального кровотока, или ранее случившаяся асимптомная или симптомная эмболия закрыла берцовые артерии. Поскольку аневризмы подколенной артерии в 50% случаев бывают двусторонними, обнаружение пульсирующего образования в подколенной ямке с противоположной стороны помогает установить причину ишемии. У таких больных часто имеется расширение бедренных артерий и могут быть аневризмы брюшной аорты. Дуплексное сканирование помогает быстро подтвердить диагноз.

Тромбоэмболия

Эмболия артерий может быть заподозрена при предсердных аритмиях (трепетание/фибриляция),

Таблица E2. Дифференциальный диагноз острой ишемии конечностей

Состояния, схожие с острой ишемией конечностей*	<ul style="list-style-type: none"> • Шок (особенно если у больного есть хроническая ишемия) • Синяя болевая флегмазия • Острая компрессионная нейропатия
Дифференциальный диагноз острой ишемии конечностей (заболевания, отличные от острого ЗПА)	<ul style="list-style-type: none"> • Травма артерий • Диссекция аорты/артерии • Тромбоз при артериите (например, гигантоклеточный артериит, облитерирующий тромбангиит) • Артериопатия при ВИЧ-инфекции • Спонтанный тромбоз на фоне гиперкоагуляции
Острое ЗПА	<ul style="list-style-type: none"> • Тромбоз атеросклеротически стенозированной артерии • Тромбоз шунта • Кардиальная эмболия, эмболия из полости аневризмы, с поверхности бляшки, включая эмболию кристаллами холестерина или атеротромботическими эмболами при эндоваскулярных вмешательствах • Тромбоз полости аневризмы с эмболией или без нее

Примечание: * — при двух из трех состояний (тромбоз глубоких вен, нейропатия), которые могут маскироваться под артериальную окклюзию, можно ожидать отчетливую пульсацию артерий, за исключением тех больных, у которых уже существовало ЗПА до острого события. Низкий сердечный выброс усиливает симптомы хронической ишемии конечностей.

застойной сердечной недостаточности или пороках клапанов сердца. Редкой причиной может быть парадоксальная эмболия у больного с тромбозом и дефектом межпредсердной перегородки. Контралатеральная конечность обычно не изменена. У пациентов обычно нет предшествующих симптомов перемежающейся хромоты. При ангиографии выявляются множественные дефекты контрастирования (чаще в области бифуркаций), морфологически соответствующие эмболам, отсутствие развитой коллатеральной сети и признаков атеросклероза в непораженных участках артерий. Иногда для выявления источника эмболии бывает полезна эхокардиография (чреспищеводная).

Атероэмболия

Эмболия кристаллами холестерина и другими фрагментами распадающейся атеросклеротической бляшки из проксимально расположенных артерий может нарушать кровоток в дистальных отделах конечности и приводить к инфаркту тканей. Несмотря на то, что это состояние часто называют синдромом «голубого пальца» из-за появления участков болезненного цианоза пальцев, атероэмболия может поражать и проксимальнее расположенные органы, такие как почки, кишечник и поджелудочная железа.

Артериальный тромбоз

Артериальный тромбоз обычно развивается на месте атеросклеротического поражения. У таких больных может быть анамнез перемежающейся хромоты, другая конечность может быть тоже поражена. При некоторых гиперкоагуляционных состояниях, таких как антифосфолипидный синдром или гепарин-индуцированная тромбоцитопения, тоже может развиваться тромбоз *in situ*, что следует иметь в виду у больных без других факторов риска развития заболевания артерий.

Тромбоз шунта

У больных с тромбозами шунтов есть анамнез сосудистого заболевания, послеоперационные рубцы; при дуплексном сканировании обнаруживается тромбированный шунт.

Синдром «ловушки» подколенной артерии

См. раздел E3.7.1.

E2.2 Инструментальное обследование при острой ишемии конечностей

Больных с ОИ следует обследовать так же, как и пациентов с хронической ишемией (см. раздел C), но тяжесть и скоротечность ОИ редко позволяет выполнить все с самого начала. В идеале все больные с ОИ должны быть обследованы с помощью визуализационных методик, но часто состояние пациента и недоступность всего необходимого оборудования не позволяют это сделать.

E2.2.1 Другие рутинные лабораторные исследования

У больных с ОИ необходимы следующие исследования: электрокардиограмма, стандартный биохимический анализ крови, общий анализ крови, протромбиновое время, частичное тромбoplastиновое время и уровень креатининфосфокиназы. У больных с подозрением

на гиперкоагуляцию необходимы дополнительные лабораторные анализы на антитела к кардиолипину, антигену, повышенный уровень гомоцистеина и антитела к тромбоцитарному фактору IV.

E2.2.2 Визуализационные методики – ангиография

Ангиография – основной метод обследования, позволяющий уточнить место окклюзии и состояние дистального русла. Она также позволяет выявить пациентов, у которых чрескожные вмешательства окажут, возможно, больший эффект, чем эмболэктомия или открытая реконструкция.

При ишемии, угрожающей конечности, важно решить, есть ли у больного время на выполнение ангиографии. Если рассматривается вопрос эндоваскулярного катерного вмешательства, естественно, ангиография является необходимой.

E2.2.3 Другие методики визуализации

Компьютерно-томографическая ангиография/магнитно-резонансная ангиография

Компьютерно-томографическая (КТ) и магнитно-резонансная (МР) ангиография также могут оказаться полезными при ОИ в установлении диагноза и распространения заболевания. МР-ангиография может быть громоздким и трудоемким методом исследования, выполнение которого отложит начало лечения. Преимуществом КТ является скорость, удобство и возможность получения поперечного сечения сосуда. Главный недостаток КТ-ангиографии – необходимость использования йодсодержащего контрастного препарата. У больных с ОИ, которым также может потребоваться рентгенконтрастная ангиография и эндоваскулярное вмешательство, дополнительное введение контрастного вещества увеличивает риск почечной недостаточности.

Рекомендация 31. Антикоагулянтная терапия у больных с острой ишемией конечностей

- У всех больных с острой ишемией конечностей необходимо немедленно начать парентеральное введение антикоагулянтных препаратов. У пациентов, ожидающих ангиографию, следует начать введение гепарина [C].

E3. Лечение острой ишемии конечностей

Первичной целью лечения ОИ является предотвращение распространения тромбоза и ухудшения ишемии. Поэтому немедленная гепаринотерапия показана больным с ОИ. За исключением случаев наличия антител к гепарину, стандартный способ лечения заключается в введении нефракционированного гепарина (рис. E4). Проведенные рандомизированные исследования [172] не продемонстрировали отчетливого преимущества тромболизиса над хирургическим вмешательством в плане 30-дневной летальности или сохранения конечности. Основная проблема – доступность того или иного вида лечения, когда все решает время. Национальные регистры Европы

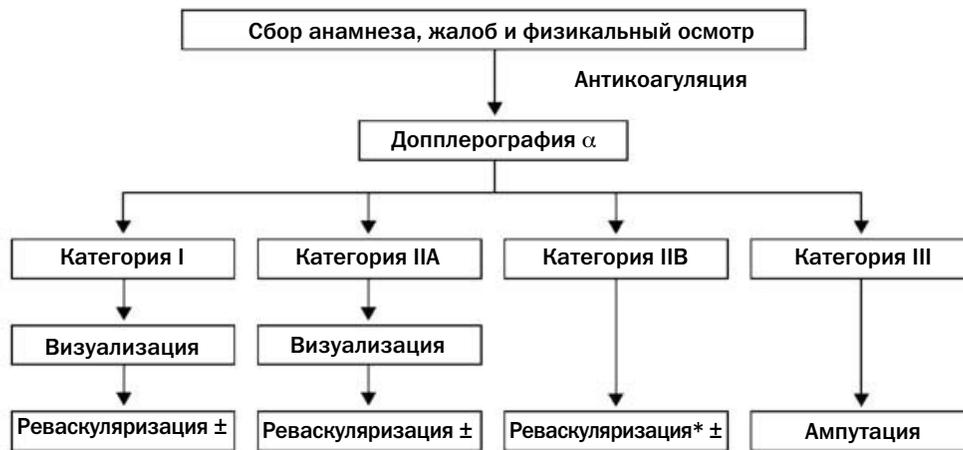


Рис. Е4. Алгоритм лечения острой ишемии конечностей: категория I – конечность жизнеспособна; категория IIA – жизнеспособность конечности под угрозой; категория IIB – жизнеспособность конечности под немедленной угрозой; α – подтверждает отсутствие или резко сниженное лодыжечное давление/сигналов; * – в некоторых центрах будет проведена визуализация.

[176] и США [177] показывают, что оперативное лечение используется в три или четыре раза чаще, чем тромболитическое.

Е3.1 Эндovasкулярное лечение пациентов с острой ишемией конечностей

Е3.1.1 Лекарственный тромболитический

В трех рандомизированных исследованиях была доказана роль катетерного тромболитического лечения в лечении больных с ОИ [174, 178, 179]. Менее инвазивная природа катетерной методики может снизить летальность и вероятность осложнений по сравнению с операцией. Следовательно, тромболитическое является методом выбора первичной терапии больных, у которых выраженность ишемии позволяет эту задержку (I и IIA степени ишемии). Появление новых эндovasкулярных устройств и методик, быстрее удаляющих тромб, разрешает применение эндovasкулярной хирургии и при более тяжелой ишемии. Преимущества тромболитической терапии над баллонной эмболэктомией заключаются в уменьшении риска нанесения травмы эндотелию и в возможности лизиса сгустка в мелких ветвях, недоступных для баллонов. Постепенная реперфузия, возможно, лучше внезапной реперфузии с высоким давлением после баллонной эмболэктомии. Системный тромболитический для лечения ОИ не применяется.

Выбор способа тромболитического зависит от множества факторов, таких как локализация и анатомия поражения, протяженности окклюзии, факторов риска сопутствующих заболеваний и риска самой процедуры. Эмбол до попадания в артерию мог образоваться и некоторое время существовать в проксимальном расположенном сосуде; такие «старые» эмболы хуже поддаются лекарственному тромболитическому, чем недавний тромбоз *in situ*. Следует также учитывать противопоказания к тромболитическому.

Е3.1.2 Противопоказания к проведению тромболитического

Противопоказания к проведению тромболитического представлены в таблице Е3.

Таблица Е3. Противопоказания к проведению тромболитического

Абсолютные	<ol style="list-style-type: none"> 1. Установленное цереброваскулярное событие, за исключением транзиторной ишемической атаки (ТИА), в ближайшие 2 месяца 2. Активно кровоточащие диатезы 3. Недавнее желудочно-кишечное кровотечение (в пределах 10 дней) 4. Нейрохирургическое вмешательство (внутричерепное, спинное) за последние 3 месяца 5. Внутричерепная травма за последние 3 месяца
Относительные противопоказания	<ol style="list-style-type: none"> 1. Сердечно-легочная реанимация за последние 10 дней 2. Несосудистое хирургическое вмешательство или травма за последние 10 дней 3. Неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое давление >180 мм рт.ст. или диастолическое давление >110 мм рт.ст.) 4. Пункция несжимаемых артерий 5. Внутричерепная опухоль 6. Недавнее хирургическое вмешательство на глазах
Малые противопоказания	<ol style="list-style-type: none"> 1. Печеночная недостаточность, особенно с коагулопатией 2. Бактериальный эндокардит 3. Беременность 4. Активная диабетическая пролиферативная ретинопатия

Эти противопоказания были установлены для системного тромболитического. У регионального тромболитического гораздо лучший профиль безопасности, и риск регионального тромболитического при различных вышеперечисленных состояниях в большей степени зависит от индивидуального опыта врача. Единственным противопоказанием в исследовании TOPAS была беременность.

Е3.1.3 Другие эндovasкулярные методики

Когда после тромболитического обнаруживается стенозное поражение артерий, очень привлекательной выглядит возможность использования методики эндovasкулярной катетерной реваскуляризации.

Стенозы или окклюзии редко становятся единственной причиной ОИ или даже выраженной хронической ишемии; часто в этих участках возникает тромбоз, а потому для предотвращения повторного тромбоза необходимо ликвидировать артериальное поражение.

Чрескожная аспирационная тромбэктомия и чрескожная механическая тромбэктомия являются альтернативными нехирургическими методиками, в которых не используются лекарственные препараты. Комбинация этих методик с лекарственным тромболитиком может существенно ускорить растворение сгустка, что очень важно при выраженной ОИ, когда время восстановления кровотока играет ключевую роль.

Чрескожная аспирационная тромбэктомия

Это методика, при которой используются тонкостенные, широкопросветные катетеры и 50 мл шприцы, позволяющие аспирировать эмболы или тромбы из артерий, шунтов и дистального русла. Техника применяется как совместно с фибринолизом, что сокращает время восстановления кровотока и дозировку фибринолитика, так и изолированно.

Чрескожная механическая тромбэктомия

Большинство устройств для механической тромбэктомии работают на принципе гидродинамической рециркуляции. Согласно этому принципу растворение тромба возникает в области так называемого «гидродинамического вихря». Здесь происходит захват, растворение и удаление тромба. Устройства, в которых используются принцип механического разрушения тромба, при ЗПА применяется реже в связи с высоким риском эмболизации и риском повреждения стенки сосуда. Эффективность механической тромбэктомии зависит, в основном, от возраста тромба: свежие тромбы растворяются лучше, чем старые и организованные. Небольшие клинические исследования приводят 80–90% 30-дневный уровень сохранения конечности.

Е3.2 Хирургическое лечение

Е3.2.1 Показания

Показанием к немедленной реваскуляризации служит глубокая ишемия (класс ПВ) (см. табл. Е1). Можно рассматривать вопрос немедленной реваскуляризации у больных с глубоким сенсорным и моторным дефицитом, если симптоматика возникла очень недавно, так как лишь восстановление кровотока в конечности в течение ближайших нескольких часов после наступления тяжелой ишемии может привести к улучшению. Если не уложиться в это временное окно, возникает необратимое повреждение мышечно-нервных структур. Выбор метода реваскуляризации (открытой операции или эндоваскулярного вмешательства) зависит от локализации окклюзии, этиологии ОИ, противопоказаний к тому или иному виду лечения и алгоритма лечения, принятых в данном медицинском учреждении. Ранее срочность сделала хирургическое лечение методом выбора. Однако сравнительно недавнее усовершенствование эндоваскулярных методик и осознание факта, что улучшение циркуляции конечности значительно улучшает и проходимость, сде-

лали фактор времени менее значимым в случае доступности рентгенхирургической службы.

При выборе между открытой операцией и чрескожной реваскуляризацией следует учитывать, что реальное время до восстановления кровотока в конечности будет больше, чем ожидаемое, из-за факторов, не зависящих от хирурга (например, доступность операционной, проведение анестезии, технические сложности операции).

Локализация острой окклюзии

В случае супраингвинального поражения (отсутствует пульс на бедренной артерии) открытая операция может быть методом выбора. К примеру, с помощью катетерной эмболэктомии можно удалить крупный эмбол из общей подвздошной артерии или дистального отдела аорты. К тому же, в большинстве случаев с помощью операции можно восстановить проходимость супраингвинального шунта. Эндоваскулярное вмешательство с доступом через бедренную артерию для лечения проксимального поражения (часто с тромбозом) может оказаться невозможным или неподходящим (см. ниже).

Наоборот, в случае инфраингвинальных поражений, таких как эмболия или тромбоз, часто используются эндоваскулярные способы. При лечении острых тромбозов на месте атеросклеротического поражения или тромбозов шунтов катетерный тромболитик является методом первичной терапии. При этом можно выявить исходное артериальное поражение и подобрать подходящий метод терапии.

В большинстве случаев травмы хирургическая операция является методом выбора по многим причинам. Тромбоз инфраингвинальных шунтов часто происходит в связи с ухудшением состояния путей оттока или притока, поэтому просто тромбэктомия не может решить проблему. Однако катетерный тромболитик, растворяя тромб, помогает выявить причину возникновения тромбоза. После этого можно использовать метод эндоваскулярной коррекции. При локальном поражении этого может оказаться достаточно; даже при диффузном и распространенном поражении эта мера позволяет получить отсрочку, например, для дальнейшего шунтирования.

Е3.2.2 Техника хирургических операций

Если эмбол расположен в проксимальных артериях или в артериях выше паховой связки, предпочтительнее удалить его хирургическим путем. Операция требуется, когда нет признаков атеросклеротического поражения артерий. После того, как все тромбы удалены, требуется интраоперационная оценка адекватности их удаления. Чаще всего это ангиография, иногда могут быть использованы ультразвуковые методы.

Интраоперационный тромболитик с введением высоких доз препарата на короткое время можно применить для дистально расположенного тромба с последующей дилатацией баллонным катетером. После восстановления кровотока необходимо оценить ее адекватность с помощью ангиографии и клинического обследования с применением ультразвуковой доплерографии на операционном столе. Если

условия позволяют, катетерный тромболитис может оказаться эффективнее (см. раздел Е3.2.1).

После тромбэктомии у больных с артериальными тромбозами необходимо выявить исходное артериальное поражение и резидуальный тромбоз. Часто можно заподозрить наличие участков стеноза по ощущениям при удалении катетера из артерии и необходимости в некоторых местах сдвигать баллончик катетера. В таких случаях необходима интраоперационная ангиография, помогающая определиться с выбором между шунтированием и ангиопластикой. К счастью, тромбоз, возникающий на месте уже существующего артериального поражения, приводит к не очень тяжелой ишемии из-за предшествующего развития коллатеральной сети. Поэтому первично можно не выполнять операцию, а произвести попытку катетерного тромболитиса.

У больных с поражением супраингвинальных артерий может потребоваться экстраанатомическое шунтирование.

Рекомендация 32. Интраоперационная ангиография

- Если нет четких доказательств адекватности восстановления кровотока, необходимо проведение интраоперационной ангиографии для выявления любого требующего лечения резидуального окклюзирующего поражения.

Е3.3. Результаты хирургического и эндоваскулярного лечения острой ишемии конечностей

Катетерный тромболитис стал широко использоваться в лечении ОИ. В период 1994–1996 гг. было проведено три крупных проспективных рандомизированных исследования [174, 178, 179], сравнивавших тромболитис и открытые реваскуляризации при лечении больных с ОИ. Наиболее важными исходами были сохранение конечности и летальность (табл. Е4) [172]. Сравнение этих исследований затруднено из-за очевидных различий в протоколах и включения больных с разной патологией (острой и хронической ишемией, или тромбозами и эмболиями артерий, или тромбозами шунтов и тромбозами артерий, или проксимальными и дистальными тромбозами). Первичные конечные точки в каждом исследовании тоже различались: исследование Rochester использовало «выживаемость без событий», STILE – «сочетанный клинический исход», TOPAS – «реканализация артерии и протяженность лизиса». Только в исследовании Rochester было показано преимущество катетерного тромболитиса при оценке первичных точек. Однако поздние конечные точки

исследований, связанные с сохранением конечностей, указывают на преимущество открытых операций, так как после тромболитиса часто выполнялось последующее эндоваскулярное вмешательство (пациент все это время находился в рентгенхирургическом кабинете). За исключением локальных поражений, ангиопластика не давала столь же длительного результата, как шунтирующая операция, поэтому в итоге больной подвергался хирургическому лечению. Такая связь в исследованиях, конечно, неизбежна, но на практике для лечения исходного поражения артерий следует выбирать наиболее длительно действующий вариант реваскуляризации.

Данные рандомизированных проспективных исследований ОИ дают основание предположить, что катетерный тромболитис может быть лучше хирургического вмешательства. Это преимущество заключается в снижении летальности и меньшей сложности в обмен на более высокий риск возникновения повторного тромбоза, соответственно, возобновления ишемии, появления осложнений и возрастания числа ампутаций. В дополнении к этому не следует забывать о том, что реперфузия при тромболитисе – менее стремительная, давление в конечности нарастает медленно, что снижает риск травматизации по сравнению с хирургической операцией. Таким образом, если нет немедленной угрозы конечности или необратимой ишемии, катетерный тромболитис позволяет восстановить кровоток в конечности с наименьшим риском. При использовании такого подхода можно обнаружить исходные артериальные поражения с помощью ангиографии, а затем ликвидировать их за счет чрескожной ангиопластики или открытой операции. В связи с этим катетерный тромболитис может быть рекомендован как метод первичной терапии в некоторых отдельных медицинских учреждениях с потенциальной возможностью дальнейшего хирургического вмешательства.

Е3.4 Тактика при тромбозах шунтов

В целом, необходимо произвести хотя бы одну попытку восстановления кровотока по шунту, хотя все зависит от конкретной ситуации. При лечении позднего тромбоза шунта основной целью будет удаление тромботических масс и коррекция артериального поражения, вызвавшего тромбоз. Как уже указывалось выше, поражение путей притока и оттока может быть ликвидировано с помощью ангиопластики и стентирования или шунтирующей операции. Изменения самого трансплантата зависят от его типа. В венозных шунтах могут развиваться стенозы, особенно на месте клапанов. После тромболитиса и выявления исходного

Таблица Е4. Сравнение катетерного тромболитиса и хирургической реваскуляризации у больных с ишемией конечностей

Исследование	Срок наблюдения	Катетерный тромболитис			Хирургическая реваскуляризация		
		Число больных	Сохранение конечности	Летальность	Число больных	Сохранение конечности	Летальность
Rochester [178]	12 месяцев	57	82%	16%	57	82%	42%
STILE [174]	6 месяцев	246	88,2%	6,5%	141	89,4%	8,5%
TOPAS [179]	12 месяцев	144	82,7%	13,3%	54	81,1%	15,7%

поражения можно использовать как ангиопластику со стентированием, так и открытую операцию для его устранения, но для получения лучших отдаленных результатов таких больных предпочтительнее оперировать. В протезах может развиваться интимальная гиперплазия, типичное место локализации — область дистального анастомоза. Гиперплазия по-другому отвечает на ангиопластику, чем типичная эксцентрическая атеросклеротическая бляшка, эффект ангиопластики недлительный. Многие хирурги считают, что методом выбора должны быть выделение дистального анастомоза, тромбэктомия из шунта и пластика суженного анастомоза заплатой или замена трансплантата. В последнем случае следует иметь в виду ожидаемую длительность функционирования нового шунта, т.е. неаутоинозного, если выполняется замена аутоины.

Е3.5 Тактика при тромбозе аневризмы подколенной артерии

У пациентов с тромбозом аневризмы подколенной артерии должна быть первично проведена ангиография. Если дистальное берцовое русло сохранено, таких больных нужно лечить так же, как и больных с хронической критической ишемией, — с помощью шунтирования берцовых артерий. Если нет проходимого дистального русла, методом выбора будет региональный тромболитис, позволяющий сохранить жизнеспособность конечности. Небольшие исследования показывают, что проходимость берцовых артерий обнаруживаются более чем в 90% случаев, и возможна успешная реваскуляризация.

Е3.6 Ампутация

Ампутация при ОИ может осложниться кровотечением из-за предшествующего лечения антикоагулянтами. В дополнение к этому часто выполняется проксимальная ампутация, так как бывают поражены мышцы голени. Отношение ампутаций бедра к ампутациям голени при ОИ составляет 4:1 по сравнению с 1:1 при хронической критической ишемии. Число высоких ампутаций достигает 25%: у 10–15% пациентов, у которых на момент осмотра предполагается, что конечность можно сохранить, выполняется высокая ампутация, и у 10% с ОИ конечность сразу признается нежизнеспособной.

Е3.7 Особенности ближайшего послеоперационного периода

Е3.7.1 Реперфузионный синдром

Компартмент-синдром

У 5,3% больных в США с 1992 по 2000 гг. после успешной реваскуляризации потребовалось выполнение фасциотомии. Фасциотомия по поводу более тяжелой ишемии (возможно) потребовалась в 25% случаев обращений в окружные госпитали. При восстановлении кровотока в конечности усиливается проницаемость капилляров, что приводит к локальным отеку и гипертензии. В свою очередь, это приводит к обструкции региональных венул, дисфункции нервов, затем к обструкции капилляров и артериол и

инфаркту мышц и нервов. Клинически это проявляется непропорционально сильной болью, которая не соответствует внешним проявлениям, парестезии и отеку. Можно измерить локальное давление в компартменте: если оно будет ≥ 20 мм рт.ст. — это является четким показанием к фасциотомии. Чаще всего вовлекается передний компартмент, но тяжелее проявления поражения глубокого заднего мышечного футляра, в котором проходит берцовый нерв.

Рекомендация 33. Метод выбора при лечении компартмент-синдрома

- При подозрении на компартмент-синдром методом выбора является четырехкомпартментная фасциотомия [С].

Рабдомиолиз

В 20% случаев наблюдаются лабораторные признаки миоглобинурии. У половины больных с уровнем креатининкиназы >5000 ед./л разовьется острая почечная недостаточность (ОПН). Еще одним предиктором развития ОПН является содержание миоглобина в моче >1142 нмоль/л (>20 мг/дл). Патофизиологическая картина характеризуется некрозом почечных канальцев из-за миоглобиновых преципитатов, продуктов перекисного окисления липидов и почечной вазоконстрикции, усиленной перемещением жидкости в мышечный компартмент. Клинически это проявляется темной окраской мочи в цвет чая, повышением уровня сывороточной креатининкиназы и положительным анализом мочи на миоглобин. Терапия заключается, в основном, в гидратации, ощелачивании мочи и эвакуации источника миоглобина. Не было доказано, что применение маннитола и плазмафереза эффективно.

Е4. Клинические исходы

Е4.1 Системные/локальные

Уровень летальности при ОИ колеблется от 15 до 20%. Причина смерти во многих исследованиях не приводится. Осложнения включают: 10–15% кровотечений, требующих переливания крови и/или оперативного вмешательства, до 25% высоких ампутаций, 5–25% фасциотомий и до 20% случаев почечной недостаточности. Функциональные исходы в настоящее время до конца не исследованы.

Относительно легко добиться улучшения артериального кровообращения в конечности, так как у большинства пациентов с ОИ при поступлении отсутствует доплеровский сигнал с артерий стопы или лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) $\leq 0,20$. Поэтому как успех может расцениваться любое улучшение этих показателей в послеоперационный период.

Е4.2 Ведение больных в отдаленный период

В ближайший послеоперационный период все пациенты должны получать гепарин с последующим переходом на варфарин в течение 3–6 месяцев или дольше. У пациентов после тромбоза требуется длительная, в течение лет или всей жизни, антикоагулянтная

терапия. Тем не менше, по поводу длительности терапии нет четких рекомендаций. В рандомизированных исследованиях риск возвращения ишемии в течение периода наблюдения был высоким [174, 178, 179]. Поэтому длительная терапия варфарином является подходящим вариантом лечения, за исключением высокого кумулятивного риска кровотечения. Очень важно попытаться найти источник эмболии после выполнения реваскуляризации – как сердечный, так и артериальный; однако удается это не всегда.

Конечно, если длительная антикоагулянтная терапия противопоказана в связи с наличием факторов риска кровотечения, необходима длительная дезагрегантная терапия. Необходима также уже упомянутая выше системная терапия факторов риска (см. раздел В).

Е5. Экономические аспекты острой ишемии конечности

По сравнению с первым TASC появилось очень мало новых публикаций. Когда тромболитисис используется

в сочетании с ангиопластикой, стоимость лечения достигает стоимости хирургической реваскуляризации – около 20 тысяч долларов США. Относительное преимущество хирургического лечения уже обсуждалось выше. Выбор метода лечения должен основываться, в первую очередь, на доступности и результатах, а не его стоимости [180].

Е6. Будущее в лечении острой ишемии конечностей

Современная тенденция лечения ОИ заключается во все возрастающем использовании чрескожных вмешательств с последующей хирургической реваскуляризацией или без таковой. Еще одна инновация – применение устройств, защищающих от эмболии, как и при ангиопластике сонных артерий. Многообещающе выглядит возможность использования пероральных антикоагулянтов.

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

Окончание читайте в следующем номере журнала.

АНОНС

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» спільно з ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харківською медичною академією післядипломної освіти МОЗ України, Харківським національним медичним університетом МОЗ України запрошують вас взяти участь у роботі науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті», яка відбудеться у м. Харків 27–28 листопада 2014 року згідно з Реєстром проведення з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій і наукових семінарів на 2014 рік (п. 213, стор. 106).

Пріоритетні програмні питання:

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

Місце проведення конференції:

Харківський національний медичний університет (пр. Леніна, 4, корпус «Б»).

Пріоритетні програмні питання: «Держпром», «Наукова».

Умови публікації матеріалів конференції

Файл у форматі MS Word 2003, обсяг тез – до 3 сторінок, А4, шрифт Times New Roman, кегль 14, інтервал 1,5, поля – 2,0 см з усіх боків, мови – українська, російська.

Усі скорочення (за винятком одиниць виміру) можуть бути використані лише після згадування повного терміна.

Тези надсилати до 25 вересня 2014 року на e-mail: org@iper.com.ua.

Тези структуровані строго за схемою: назва – великими літерами, з нового рядка – ініціали, прізвища авторів, курсивом – назва установи, міста; вступ, мета, матеріали та методи, результати, висновки. Обов'язково надати дані про авторів – ПІБ авторів (повністю), місце роботи, посада, контактні телефони, e-mail. Вказати – доповідь або публікація. Ім'я файлу, під яким будуть надіслані тези, повинно починатися з прізвища першого автора. Тези повинні містити результати власних спостережень, не включати рисунки та таблиці. Від одного автора – не більше двох тез, в автурі яких він на першому місці. Оргкомітет залишає за собою право на відмову в публікації, якщо надіслана робота не буде відповідати зазначеним вимогам. За зміст матеріалів відповідальність несуть автори.

Друк матеріалів у збірнику тез – безкоштовний.

Оргкомітет забезпечує:

- видання тез та рекламних матеріалів;
- ехнічними засобами демонстрації матеріалів доповідей.

Контактні телефони оргкомітету:

(057) 700-45-39, тел./факс: (057) 700-45-38
моб. тел. +38(067)576-20-04, +38(067)571-86-00,

Козаков Олександр Вікторович

моб. тел. + 38(050)838-13-05, Ільїна Ірина Михайлівна

УВАГА! ПЕРЕДПЛАТА НА 2015 РІК

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

Передплатний індекс — 94976

Періодичність виходу — 4 рази на рік
Вартість передплати на півроку — 80 грн,
на рік — 160 грн

Практична[©] АНГІОЛОГІЯ

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

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

Наші реквізити:

ТОВ «Медичні аспекти здоров'я людини» код ЄДРПОУ 38391849

П/р 26001052612749 у філії «РОЗРАХУНКОВИЙ ЦЕНТР»

ПАТ КБ «Приватбанк»,

МФО 320649



III НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС ІНСУЛЬТ ТА СУДИННО-МОЗКОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ

6–8 листопада
2014 року
м. Київ



Українська Асоціація
Боротьби з Інсультом



За підтримки:
ВСЕУКРАЇНСЬКЕ
ТОВАРИСТВО
НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ



Головні заходи конгресу

1–5 листопада 2014 Попередня реєстрація обов'язкова. Пільгова реєстрація до 1 жовтня	Спеціалізований тренінг «Ерготерапія в нейрореабілітації». Модуль 2. Модератор: Ольга Камаєва, Росія	МЦ «Універсальна клініка Оберіг», вул. Зоологічна, 3 корпус В, тренінговий центр
6–7 листопада 2014 Пільгова реєстрація до 1 жовтня.	3–й національний конгрес «Інсульт і судинно-мозкові захворювання»	НМАПО імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9
8 листопада 2014 Попередня реєстрація обов'язкова. Реєстрація до 1 жовтня	Мультидисциплінарний тренінг «Відновлення верхньої кінцівки у пацієнтів після інсульту: багато питань – декілька відповідей»	МЦ «Універсальна клініка Оберіг», вул. Зоологічна, 3 корпус В, конференц- зал

Захід проводиться згідно Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, затвердженого МОЗ і НАМН України в 2014 році.

Контактна інформація:

Гуляєва Марина Віталіївна. Тел.моб.: (067) 465-56-61, тел./факс (044) 222-78-31. Електронна пошта: mgulyayeva@gmail.com

Тези приймаються до 10 вересня 2014 року на електронну адресу: mgulyayeva@gmail.com

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 _____