Редакційна колегія

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

Долженко Марина Николаевна
Д.м.н, профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики КМАПО им. П.Л. Шупика (г. Киев)

Кобалава Жанна Давидовна
Д.м.н, профессор кафедры внутренних болезней и клинической фармакологии Российского университета Дружбы народов (г. Москва)

Маньковский Борис Никитович
Д.м.н, руководитель отдела профилактики и лечения сахарного диабета Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины (г. Киев)

Митченко Елена Ивановна
Д.м.н, профессор, руководитель отдела дислипидемий Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины (г. Киев)

Московко Сергей Петрович
Д.м.н, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова (г. Винница)

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

Панькив Владимир Иванович
Д.м.н, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Буковинского государственного медицинского университета (г. Черновцы)

Пархоменко Александр Николаевич
Д.м.н, профессор, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Института кардиологии им. Н.Д.Стражеско АМН Украины (г. Киев)

Сиренко Юрий Николаевич
Д.м.н, профессор, руководитель отдела артериальной гипертензии Института кардиологии им. Н.Д.Стражеско АМН Украины (г. Киев)

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

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

Учредитель
ООО „Видавничий дім „Здоров"я України"

Генеральний директор
Игорь Иванченко

Медицинский консультант
Валерий Кидонь

Издатель
ООО „Медіа-Агентство „Інфомедіа"

Шеф-редактор
Галина Липелис
lipelis@health-ua.com

Ответственный секретарь
Елена Плотник
plotnik@health-ua.com

Литературный редактор/ корректор
Евгения Святицкая,
Светлана Несчетная

Дизайн
Антон Клочко

Верстка
Валентин Тимофеев

Фотокорреспондент
Александр Дроздов

Маркетинг-директор
Наталья Воронина
n.voronina@health-ua.com

Директор по рекламе
Татьяна Артюнина
t.artunina@health-ua.com

Отдел распространения
(044) 246-10-94
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство
КВ №10332 от 30.08.2005

Подписано в печать 15.12.2005
Печать – ООО "Издательский дом "Авангост-Прим".
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3.

Тираж 10000 экз.

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов. За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы. Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель. Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции. Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Адрес редакции
03049 г. Киев, ул. Богдановская,10, офис 20

Главный внештатный невролог МЗ Украины, руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Тамара Сергеевна Мищенко:

– Сосудистые заболевания головного мозга занимают лидирующие позиции в структуре заболеваний нервной системы. В связи с этим в клинической неврологии в последние десятилетия выделилось отдельное направление – ангионеврология.

Современная ангионеврология включает комплекс междисциплинарных исследований в области кардиологии, терапии, эндокринологии, сосудистой хирургии, нейрохирургии, поэтому неврологи, которые занимаются лечением сосудистых заболеваний головного мозга, работают в тесной взаимосвязи с кардиологами, эндокринологами, ангиохирургами. Это связано с общностью механизмов повреждения сосудистой стенки при различных локализациях патологического процесса. Ярким примером этого могут служить цереброваскулярные нарушения у больных сахарным диабетом.

Эта категория пациентов требует особого внимания не только эндокринологов, но и смежных специалистов для более активного профилактического лечения, направленного на предотвращение развития сосудистых заболеваний.

Новый журнал «Практическая ангиология» будет полезен и интересен неврологам. Хотелось бы, чтобы в этом издании были представлены статьи, в которых освещались современные комплексные подходы к лечению и профилактике артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета, поражений периферических артерий и других распространенных патологических состояний.

Заместитель директора, руководитель отдела профилактики и лечения сахарного диабета Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, доктор медицинских наук Борис Никитович Маньковский:

– Ангиология в современном понимании, как с точки зрения науки, так и практики, представляет собой важную отрасль медицины: во всех развитых странах мира инфаркт миокарда, инсульт и нарушение кровообращения нижних конечностей являются основными причинами высокой смертности и инвалидизации. Задача врачей разных специальностей – предупредить развитие и прогрессирование этих заболеваний, не допустить критических ситуаций.

Общий враг и кардиологов, и неврологов, и эндокринологов, в частности диабетологов, – поражение сосудов, которое может быть различной локализации, поэтому абсолютно логично объединить усилия различных специалистов. Каждый из нас должен оказывать больному такую помощь, которая позволит нивелировать влияние факторов риска, тем самым не допуская развития поражения сосудов и как следствие – сердечно-сосудистых катастроф.

И в связи с этим появление журнала «Практическая ангиология» представляет особый интерес. Он поможет объединить врачей разных направлений: кардиологов, неврологов, эндокринологов, сосудистых хирургов и других специалистов, и от этого, в конечном итоге, выиграют наши пациенты.

Пользуясь случаем, хочу пожелать коллегам успехов в работе, хочу, чтобы в это трудное, но интересное время, мы могли оказывать эффективную помощь пациентам, чтобы они выполняли не только медикаментозные назначения, но и наши рекомендации в отношении изменения образа жизни. И самое главное – хочу пожелать, чтобы работа приносила удовлетворение.

Главный внештатный кардиолог МЗ Украины, руководитель отдела артериальной гипертензии Института кардиологии им. Н.Д.Стражеско АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко:

– Мы часто используем термин «сердечно-сосудистая патология», и именно слово «сосудистая» является ключевым, поскольку, когда мы говорим об ишемической болезни сердца, речь идет о повреждении сосудов сердца, об ишемии мозга – церебральных сосудов и так далее Мы часто говорим о поражении органов мишеней – сердца, почек, мозга, но при этом забываем, что поражаются, в первую очередь, сосуды этих органов. Поражение сосудов лежит в основе всей патологии сердечно-сосудистой системы, которая представляет собой единое целое. А на практике, к сожалению, получается, по принципу «кому как повезет»: если первым клинически проявляется поражение сосудов сердца, то больной попадет к кардиологу, если мозга – к неврологу, периферических сосудов – к хирургу и так далее. На самом деле способы влияния на сосуды очень мало зависят от их локализации, так как речь идет об одной и той же патологии. Где гарантия, что у пациента с поражением сосудов сердца, обратившегося к кардиологу, сосуды мозга чистые…

И поэтому, на мой взгляд, появление издания, которое помогает говорить на одном языке врачам разных специальностей, – это шаг навстречу друг другу. У нас, кардиологов, происходят свои конференции, мы принимаем классификации и рекомендации, которые никто, кроме нас, не читает. Наряду с этим проходит конгресс неврологов, где принимаются другие документы, подписываются определенные соглашения, с которыми, как правило, не знакомы мы. На самом деле, рекомендации должны быть универсальными – профилактические, диагностические, лечебные.

Я бы хотел пожелать читателям, в первую очередь, здоровья, а вторую – никогда не останавливаться на достигнутом. Врач должен стремиться знать и пытаться найти рациональное применение всему новому, что каждый день появляется в мире медицины. Завтра надо знать больше, чем знаешь сегодня.

С.П. Московко, д.м.н., профессор, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Винница

Сосудистая система человека: «Полинезия» или «Амазония»?

Вопрос, вынесенный в заголовок, сегодня представляется далеко не праздным. Высокий уровень специализации в медицине (оправданный ее развитием либо искусственный), скорее, поляризует врачей в вопросах медицинской доктрины, чем объединяет в понимании общих процессов, происходящих в патологии у человека. Внутренняя медицина напоминает уже не унитарное, а федеративное государство, в отдельных регионах которого главенствующую роль играют свои, специфические законы, иногда конфликтующие с общими для всех правилами. Вульгарно воспринимая аналогию К. Вирхова об организме как «клеточном государстве», мы представляем тело в виде совокупности органов и систем, «управлять» которыми «назначены» различные медицинские специальности. Нет смысла оспаривать все преимущества специализации в медицине, но сегодня некоторые аспекты разграничения на зоны врачебной ответственности представляются абсурдными.

Прежде всего, это касается сосудистой системы человека. Единая по своему происхождению, организации и физиологической функции, она действительно напоминает «Амазонию» – общую структуру с крупными руслами и мелкими разветвлениями, притоками и дельтой, наполненную одним содержимым и живущую по единым экологическим законам. Однако существующий и устоявшийся взгляд на сосудистую систему представляет ее, скорее, некой «Полинезией» – совокупностью подобных и близких островов, на каждом из которых все-таки имеются уникальные особенности культуры, быта, языка и других составляющих жизненного пространства.

Казалось бы, какое значение имеют мелкие разногласия в трактовке вопросов сосудистой патологии между кардиологами и неврологами, специалистами в области хирургии артерий и вен, эндокринологами и окулистами? Уже этот (далеко не полный) перечень специалистов, к которым вынужден обращаться больной с «сосудистой патологией» и у которых он вынужден лечиться, впечатляет. А незначительные разногласия в трактовке выльются во внушительный список «неприкасаемых» схем терапии, невыполнение которых не снимает ответственность с врача за конечный результат. Однако в реальности за «конечный результат» у больного с сосудистой патологией никто ответственности не несет: «своя» органная патология или синдром дисфункции того или иного органа сосудистой природы формулируют приоритет терапии с акцентом на «орган», но не сосудистую систему в целом.

В качестве примера проанализируем ситуацию в неврологии. Изначально, в первой половине XIX века, неврология формировалась как самостоятельная наука в условиях, когда сосудистая патология нервной системы не была актуальной. В виду низкой средней продолжительности жизни цереброваскулярные заболевания (в основном – инсульты) являлись раритетными, а усилия врачей и ученых концентрировались на дегенеративных, воспалительных и токсических поражениях нервной системы. Сложилось устойчивое мнение о вторичности сосудистых поражений мозга, что в целом неоспоримо и сегодня. Однако стремительное возрастание в структуре населения людей старшего и пожилого возраста привело не только к увеличению абсолютного числа острых сосудисто-мозговых катастроф, но и выявило новые формы патологии, формирующиеся на основе главных сосудистых процессов – артериальной гипертонии и атеросклероза сосудов. Синдром Бинсвангера, сосудистая деменция и вероятное предшествующее состояние – синдром мягкой, прогрессирующей когнитивной недостаточности – вот главные, помимо инсульта, дискутируемые проблемы современной неврологии. В их основе лежат сложные и не до конца изученные механизмы, остаются непонятыми причины индивидуальной предрасположенности к тому либо иному варианту развития событий, однако несомненна объединяющая патогенетическая роль патологии сосудистой системы. Можно спорить (а в дальнейшем – это жизненно необходимо!) о «священной корове» практикующих неврологов – диагнозе «хронической недостаточности мозгового кровообращения», диагностические признаки и критерии которого так удачно размыты, что он стал удобной униформой для любого пациента старше 50 лет, а зачастую и 40. Но суть в ином. Сама формулировка диагноза, невербально признавая наличие системной патологии сосудов, все внимание направляет на гипотетический механизм, присущий в данном конкретном случае исключительно и специфично мозгу, – недостаток кровотока. И хотя известно о существовании действительно уникального механизма ауторегуляции мозгового кровотока, настолько мощного и надежного, что он способен сохранять стабильность гомеостаза мозга в самых критических ситуациях (от почти троекратного прыжка давления у атлета, пересекающего финишную черту, до асимптомности у лиц с полным стенозом одной из сонных артерий), мы, забывая обо всем, стремимся этот кровоток «улучшить». Да, мы признаем, что происходящее с мозгом вторично, что это следствие общих, системных процессов в сосудистом русле, сердце, в свойствах самой крови. Однако предметом нашего исключительного интереса остается лишь мозговой синдром, на уровень системности не поднимаемся. И это не только наш порок, наше заблуждение. Подобное происходит и в других областях медицины, достаточно проанализировать перечень и структуру диагнозов в амбулаторной карте соответствующего больного и, как следствие, – назначаемую терапию. Особое внимание следует обратить на ее сроки. Привычка (и страсть!) к курсовому лечению, амбулаторному или стационарному, пока неистребима. Трепетная вера в магию курса лечения (это при состояниях, которые по определению развиваются годами, если не десятилетиями) объединяет и пациентов, и врачей.

В то же время современная медицинская наука на основании убедительных доказательств дает повод для обсуждения нескольких новых и важных постулатов, которые уже входят в практику, не ограничиваясь рамками какой-либо отдельной специальности. Во-первых, сам способ получения доказательств и выводы, которые следуют из этого. Медицина, основанная на доказательствах, признает только доводы, полученные в масштабных, хорошо и тщательно спланированных рандомизированных двойных слепых исследованиях. И дело не только в объективности, незаангажированности исследований. Суть в том, что уже при планировании исследования определяются все возможные варианты развития событий и даже, казалось бы, случайные эффекты лишь получают статистическое подтверждение и значимость в жестких рамках программы исследования. Это делает выводы очень конкретными и позволяет четко, однозначно обнажать механизмы, лежащие в основе того либо иного эффекта. Во-вторых, критерии отбора больных в исследования и критерии конечных результатов все более приближаются к реалиям практической медицины.

Анализируя десятки проведенных и продолжающихся исследований в области сосудистой патологии в рамках разных специальностей, можно сделать одно весьма важное наблюдение. Конечными точками оценки динамики состояния больных, как правило, являются *все сосудистые события* (курсив авт.). Это уже не зависит от специальности или конкретных (часто фармакологических) задач исследования. Поскольку воздействие на какой-либо аспект развития сосудистой патологии неизбежно оказывает влияние на все органные проявления (более или менее – в зависимости от специфики воздействия). Оказывается, что решающее значение для прогноза имеет состояние совокупности факторов риска, которые, что не удивительно, оказались идентичными для любой органоспецифичной группы сосудистых больных – кардиологической, неврологической, с патологией магистральных сосудов конечностей, диабетом и т. п.

В этом смысле показательно текущее исследование PROFESS, проводимое с целью изучения эффективности вторичной профилактики инсультов. Исследование осуществляется в десятках стран мира и более 650 центрах, в т. ч. в 12 научных центрах Украины. При этом в качестве конечных событий учитываются все сосудистые проявления – инсульты, инфаркты миокарда, обострения ИБС, проявления патологии магистральных сосудов конечностей (артерий и вен), сахарный диабет и его органные осложнения, ретинопатия, внезапная сосудистая смерть и пр. Реально формулируется универсальный подход к прогнозу у сосудистого больного, хотя исходной точкой является перенесенный инсульт. Можно утверждать, что изменение начальной категории больных (например, перенесших инфаркт миокарда) никоим образом не изменит перечень вероятных клинических исходов в прогностическом смысле. Цель длительного (более 4 лет) наблюдения за больными – не только достоверно показать преимущества того либо иного вида профилактики сосудистых событий, но и подтвердить эффективность самого принципиального подхода, а именно постоянного воздействия на определенные факторы риска. В конце концов, факторы риска зачастую действительно постоянны (возраст, пол, артериальная гипертония, дислипидемия, диабет и др.), что требует и постоянной терапии. Не длительной, а именно постоянной. Такой подход пока непривычен и для больного, и для врача. Кроме того, мы до сих пор ограничены рамками своих «специальных» сосудистых доктрин.

Итак, назрела необходимость в формулировании единых принципов понимания сосудистого патологического процесса и единых принципов ведения сосудистого больного. К сожалению, диагноз «атеросклероз», или «гипертоническая болезнь», еще не стал генеральным, объединяющим в понимании главных причин происходящего с больным, его разнообразных «органных» проблем. И не стал основанием для применения общих принципов базисной терапии, кто бы ни был инициатором ее введения – терапевт, невролог, эндокринолог либо иной специалист. Пусть это не воспринимается как призыв к введению еще одной, универсальной сосудистой специальности в медицине либо немедленному пересмотру принципов формулировки диагноза в пользу некой общей, эклектичной сущности. Но процесс выделения сосудистой патологии в трансспециальную проблему развивается уже объективно, также неуклонно и объективно формируются общие принципы ведения подобных больных. Вопрос лишь в том, когда мы это поймем и примем, обратимся ли к нуждам больного как индивидуального целостного явления либо по-прежнему в зараженном вредителями лесу будем пытаться спасать каждый свое конкретное дерево?

Одним из необходимых условий изменения системы взглядов и системы действий является общность взглядов, мотивация и общий язык в работе разных специалистов. Например, таким языком может стать новый журнал, призванный объединять и формулировать общие принципы, а не заострять внимание пусть на очень важных, но частных и специальных вопросах. То, что принято именовать «стыком наук», признается во всем мире наиболее перспективным и динамично развивающимся. Именно здесь рождаются новые идеи, а уже сформулированные подвергаются многократной и всесторонней проверке на выживаемость. Важно также, чтобы специалисты разного профиля с помощью нового журнала имели возможность посмотреть на проблемы коллег со стороны и увидеть те возможные решения, которые найдут в дальнейшем применение в различных отраслях медицины. И, наконец, чрезвычайное значение имеют научно обоснованные подходы к организационным проблемам, формирование концептуальных направлений, разработка единых критериев диагностики и лечения. Ведь понятие стандарта не означает упрощения либо примитивизации, напротив, это квинтэссенция достижений медицинской мысли в настоящий момент. С надеждой и оптимизмом ожидаем, что столь актуальный в медицинском и социальном плане вопрос, как сосудистая патология у человека, все же будет рассматриваться в едином ключе, в рамках единой концепции, включая и концепцию ведения больных.

P.S. *Эту статью следует рассматривать, скорее, как эссе, чем как строго научное исследование. Результат определенного опыта и размышлений, изложение позиции не только невролога, но также исследователя, сталкивающегося со смежными проблемами и работающего в сфере (и методами) доказательной медицины. Возможно, призыв к единству взглядов и единым принципам постоянного ведения сосудистых больных покажется излишне радикальным либо, напротив, будет восприниматься как примитивная эклектика. Но можно сослаться на единый во всех отношениях пример: какова продолжительность жизни и ее качество там, где эти принципы уже начинают применяться, и что мы сегодня можем противопоставить в качестве аргумента?*

Б.И. Голобородько, к.м.н., Городская клиническая больница № 3, г. Одесса

Тромболитическая терапия инфаркта миокарда – современный взгляд на проблему

Заболевания сердечно-сосудистой системы по распространенности занимают одно из первых мест в развитых странах мира, а ишемическая болезнь сердца и ее острые формы являются основной причиной смерти как в Европе, так и в Украине. Наиболее тяжелое проявление ишемической болезни сердца – инфаркт миокарда (ИМ). Несмотря на то что в течение последнего десятилетия достигнуты значительные успехи в лечении ИМ (снижение летальности, ускорение восстановления трудоспособности, сокращение трудовых потерь) распространенность и заболеваемость инфарктом миокарда существенно не изменились. Поэтому большое внимание привлекают те методы, которые могут быть использованы в целях ограничения зоны некроза, предотвращения тяжелых осложнений и смерти. В последнее время доказано, что в развитии ИМ у большинства больных определяющим является тромбоз коронарных артерий, который развивается в месте дестабилизации атеросклеротической бляшки. Под ИМ подразумевают смерть клеток миокарда вследствие длительной ишемии. Обычно это сопровождается высвобождением кардиальных ферментов из поврежденных миоцитов и электрокардиографическими признаками ишемии миокарда.

ИМ является острым состоянием в результате внезапного уменьшения кровотока по коронарным артериям из-за формирования тромба. Причиной, приводящей к острому ИМ, в большинстве случаев является коронарный атеросклероз. Накопление холестерина и атерогенез в коронарных артериях продолжается в течение всей жизни, постепенно сужая артерии, питающие сердечную мышцу. При сужении просвета свыше 50% кровоток в сердечной мышце может быть достаточно ограничен для возникновения субъективного ощущения загрудинной (ангинальной) боли при физической нагрузке либо эмоциональном стрессе.

Как патофизиологический процесс, ИМ является последовательностью событий, происходящих в коронарной артерии на протяжении определенного времени. Обычно развивается при повреждении поверхности атероматозной бляшки в коронарной артерии, подвергая воздействию подэндотелиальный слой и инициируя агрегацию и активацию тромбоцитов, а также формирование тромба на разрушенной бляшке. Если этот тромб, связанный сетью фибрина, полностью перекрывает артерию, ток крови по артерии блокируется, что ведет к ишемии и последующему некрозу части миокарда.

Клинический инфаркт миокарда, вызванный полной окклюзией коронарной артерии, развивается через 15-30 мин тяжелой ишемии; при продолжительности окклюзии более 30 минут начинается необратимое повреждение миокарда. Продолжающаяся коронарная окклюзия приводит к прогрессирующему увеличению размеров инфаркта. Гибель функционального миокарда влечет за собой снижение левожелудочковой функции, что влияет на качество жизни больного и, как правило, приводит к сердечной недостаточности и преждевременной смерти.

С этих позиций методы раннего восстановления кровотока в инфарктобусловившей коронарной артерии (ИОКА) с помощью фармакологических и механических воздействий являются наиболее перспективными, т. к. предполагают ограничение зоны некроза миокарда, уменьшение количества осложнений и увеличение выживаемости больных.

Из консервативных подходов к раннему восстановлению кровотока в ИОКА наиболее эффективным является метод системной тромболитической терапии (ТЛТ). В исследованиях по изучению эффективности ТЛТ тромболитической терапии показано, что фибринолитические препараты обладают способностью восстанавливать проходимость коронарных артерий за счет растворения свежего тромба. Такой эффект действия раскрывает новые перспективы в лечении острого инфаркта миокарда. Восстановленная проходимость коронарной артерии требует дальнейшего лечения для поддержания этого состояния и предотвращения повторных тромботических окклюзий. Международные исследования последних лет имели своей целью не только поиск наиболее эффективных фибринолитических препаратов и режимов их введения, но и выявление оптимальных путей предотвращения ретромбозов коронарных артерий, т. е. адъювантной антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии. Также существует ряд организационных и экономических проблем, специфичных для Украины, которые связаны с выбором оптимальной методики реперфузионной терапии в первые часы развития ИМ как для транслюминальной коронарной ангиопластики со стентированием, так и для проведения ТЛТ тромболитической терапии с дальнейшим антитромботическим лечением. В литературе приведены подробные обзорные материалы по ТЛТ, однако организационных рекомендаций по адаптации имеющегося опыта к условиям практического здравоохранения в Украине мы до настоящего времени не имеем. Со времени первой прижизненной диагностики В.П. Образцовым и Н.Д. Стражеско, описания ими клинической картины в 1910 г. и до сегодняшнего дня ИМ остается одним из главных объектов исследований кардиологов всего мира.

В 1976 г. сотрудниками Всесоюзного кардиологического научного центра во главе с Е.И. Чазовым впервые в мире было применено внутрикоронарное введение тромболитического агента больному острым ИМ. Последующие исследования показали, что кровоток в окклюзированной тромбом коронарной артерии восстанавливается в 60-90% случаев при внутрикоронарном введении стрептокиназы в дозе 200 000-300 000 МЕ в течение 1-1,5 час с давностью ИМ до 6 час. В исследовании J. Kennedy et al. летальность от ИМ удалось снизить до 2,5%. Возобновление кровотока в инфаркт-обусловившей артерии способствовало уменьшению зоны некроза, улучшению сократительной способности миокарда левого желудочка, увеличению выживаемости.

Благодаря применению ангиографических методов исследования в 1980 г. De Wood M.A. и его сотрудники окончательно сформировали представление о причинно-следственной связи коронарного тромбоза и некроза миокарда, где острая тромботическая окклюзия коронарной артерии лежит в основе развития инфаркта миокарда.

С этого момента началась новая эра в лечении острого ИМ. Усилия кардиологов всего мира были направлены на восстановление проходимости коронарной артерии путем тромболизиса. Возможность применения внутрикоронарного тромболизиса

была ограничена сложностью самой процедуры и осложнениями, связанными с ангиографией и действием фибринолитического препарата. Кроме того, фактор потери времени при подготовке к процедуре и ее проведении не благоприятствовал широкому распространению внутрикоронарного тромболизиса в клинической практике.

Первые клинические исследования по системному и внутрикоронарному тромболизису проводились со стрептокиназой, которая является непрямым фибринолитиком. Она активирует как свободно циркулирующий, так и связанный с фибрином плазминоген, переводит его в плазмин и вызывает системную плазминемию с развивающимся в результате этого истощением запасов фибриногена, плазминогена и V и VIII факторов свертывания. Это «системное литическое состояние» создает состояние гипокоагуляции, что уменьшает риск ретромбоза. Так, в начале 80-х годов R. Schroder с группой исследователей разработал методику системного тромболизиса при остром ИМ с применением стрептокиназы в дозе 1500 000 ЕД путем внутривенной инфузии в течение 60 мин. Эта методика оказалась столь же эффективной, как и внутрикоронарное введение тромболитических препаратов. Более того, системный тромболизис открыл новые перспективы в лечении ИМ благодаря значительному сокращению времени от появления первых симптомов болезни до начала лечения. Важным преимуществом системного тромболизиса является то, что исчезла необходимость в коронарографии.

История изучения коронарного тромбоза прошла путь от патологоанатомической диагностики без прижизненного распознавания (в связи с единичными случаями самостоятельного выживания больных) до тонких специфичных, информативных методов диагностики и высокотехнологичных методов лечения.

В дальнейшем были развернуты крупные стандартизированные рандомизированные многоцентровые исследования по изучению эффективности системного тромболизиса при ИМ, результаты которых показали очевидность и необходимость раннего лечения. Обзор ранних рандомизированных исследований показал, что:

- 65 жизней на 1000 пациентов могут быть спасены при назначении лечения в течение первого часа от начала симптоматики;
- 37 жизней на каждую 1000 пациентов спасают при 1-2-часовом интервале от начала симптоматики до лечения;
- 26 жизней на каждую 1000 пациентов спасают при 2-3-часовом интервале от начала симптоматики до лечения;
- 29 жизней на каждую 1000 пациентов спасают при 3-6-часовом интервале от начала симптоматики до лечения;
- 20 жизней на каждую 1000 пациентов спасают при 7-12-часовом интервале от начала симптоматики до лечения.

Зависимость между временем лечения и количеством спасенных жизней не совсем линейная. Это частично может отражать тот факт, что время задержки до обращения пациента варьирует в зависимости от личных характеристик: более тяжелые пациенты, с наиболее обширными инфарктами обращаются раньше, в то время как пациенты старшего возраста обращаются поздно.

Целью лечения инфаркта миокарда является предотвращение смерти и ограничение степени повреждения миокарда для уменьшения последующей заболеваемости и смертности от повреждений сердца.

Важнейшим фактором, определяющим выбор тактики лечения и эффективность (ТЛТ), является продолжительность временного интервала от появления первых признаков ИМ до начала лечения. Учитывая определяющую важность сокращения данного временного интервала, значительные усилия предпринимаются для «приближения» начала ТЛТ к больному. Работа проводилась в двух направлениях: внедрение на догоспитальном этапе и сокращение потерь времени до начала ТЛТ непосредственно в стационаре – так называемого периода «дверь – игла» и «дверь – баллон» – при механической реперфузии. Проблеме догоспитального тромболизиса были посвящены несколько крупных исследований. Метаанализ их данных показал, что догоспитальная ТЛТ возможно начинать в среднем на 55 мин раньше, при этом наблюдается дополнительное (на 15%) снижение летальности. Она достаточно безопасна, и при наличии соответствующего оборудования машины «скорой помощи» и подготовленного медицинского персонала может быть рекомендована к широкому применению на практике.

В зависимости от организации оказания медицинской помощи больным с ИМ в стационаре время между доставкой больного и началом тромболитической терапии может значительно варьировать. Считается, что время на принятие решения о проведении реперфузионной терапии в стационаре не должно превышать 30 мин.

С появлением на фармакологическом рынке тенектеплазы (метализе) стало возможным осуществление догоспитального тромболизиса однократным болюсом в течение 5-10 сек. Проведенные исследования показали, что при оптимальной организации оказания помощи больным с ИМ может быть предотвращен посредством механической либо фармакологической реперфузии до возникновения необратимого повреждения миокарда. Поскольку применение первичной ангиопластики часто ограничено реальной доступностью специализированных центров для больных в течение короткого промежутка времени, а фармакологическая реперфузия с помощью тромболитических средств не требует специального оборудования, шире начали применять раннюю ТЛТ.

До появления тенектеплазы непрерывная инфузия альтеплазы (актилизе) рассматривалась как золотой стандарт фармакологической реперфузионной терапии. Тенектеплаза является генетически модифицированным тканевым активатором плазминогена с профилем эффективности, аналогичным альтеплазе, но с улучшенным профилем безопасности.

При лечении ИМ аксиомой является то, что сохраненное время эквивалентно сохраненной мышце. Следовательно, возможность применения дозы тенектеплазы за 5-10 сек предлагает опцию для проведения быстрого тромболизиса в догоспитальных условиях и, таким образом, для максимального спасения миокарда.

Клиническая фармакология тенектеплазы у пациентов с острым ИМ оценивалась в двух исследованиях – «Тромболизис при инфаркте миокарда» (TIMI) и в исследовании «Оценка безопасности и эффективности нового тромболитика: TNK-tPA» (ASSENT-1). Результаты исследования показали, что однократный болюс тенектеплаза показывает плазменный профиль концентрации, подобный таковому для инфузии альтеплазы.

Ангиографические исследования свидетельствуют о том, что тенектеплаза в дозе 30-50 мг ассоциируется с уровнем кровотока 3 степени (по TIMI) в течение 90 мин у 57-64% пациентов с острым инфарктом миокарда. В этих дозах тенектеплаза очень незначительно влияет на степень системной коагуляции по сравнению с альтеплазой. Также наблюдается зависимость «доза/масса тела пациента». Уровень кровотока 3 степени (по TIMI) составлял 62-63% для доз приблизительно равных 0,53 мг/кг и более против 51-54% при более низких дозировках по весу. Большое исследование, разработанное для оценки безопасности, показало, что суммарная частота инсультов при использовании тенектеплазы соответствует таковому в других исследованиях тромболитической терапии. Тенектеплаза ассоциировалось с меньшим количеством осложнений с внемозговыми кровоизлияниями, чем альтеплаза. Следовательно, на основании ангиографических данных и данных о безопасности тенектеплазы в одной дозе в 0,53 мг/кг оказывается так же эффективно, как и непрерывно вводимая альтеплаза, но с лучшим профилем безопасности. Реперфузия, определяемая как TIMI кровоток 2-3 степени, была достигнута у 85% общего числа пациентов и не отличалась во всем диапазоне проверенных доз.

Анализ клинической эффективности и безопасности тенектеплазы в исследовании ASSENT-2 показал, что на основании изучения результатов 30-дневной смертности в крупных рандомизированных исследованиях дозируемое по весу введение

тенектеплазы в виде однократного болюса является единственной фибринолитической процедурой, эквивалентной непрерывной инфузии альтеплазы. Сходные показатели внутричерепных кровоизлияний и более низкий риск нецеребральных кровотечений подтвердили, что тенектеплаза также безопаснее непрерывной инфузии альтеплазы. Эти свойства наряду с простотой применения делают тенектеплазу наиболее привлекательным фибринолитиком в клинике.

Уменьшение временного интервала до начала лечения повышает шансы пациентов. Учитывая факт постоянных задержек от начала симптоматики до начала реперфузионной терапии, зависящих от пациента и больницы, догоспитальный тромболизис с помощью одного болюса тенектеплазы предлагает уникальную клиническую возможность для раннего назначения терапии.

Метаанализ шести рандомизированных исследований показал, что «догоспитальный тромболизис» значительно сокращает время до начала лечения и уменьшает общую смертность.

Показатели общей 30-дневной смертности в ASSENT-3 были наиболее низкими, из когда-либо регистрируемых в исследовании фибринолитиков значительных масштабов. Возможно, это следствие отбора пациентов и улучшение сопутствующей медицинской помощи и вмешательств. Следовало ожидать, что исходы среди пациентов будут даже лучше при сокращении времени до лечения благодаря догоспитальному назначению терапии.

Это предположение изучалось во вспомогательном исследовании ASSENT-3 PLUS, первом крупном рандомизированном исследовании с целью оценки возможности проведения и эффективности догоспитального тромболизиса в многонациональной среде. Исследование сравнивало назначение тенектеплазы на догоспитальном этапе с двумя когортами в исследовании ASSENT-3, когда лечение полной дозой тенектеплазы проводилось в стационаре. Выводы оказались обнадеживающими как для тенектеплазы, так и для эноксапарина.

В то время как сниженные показатели внутригоспитального повторного инфаркта либо внутригоспитальной рефрактерной ишемии при использовании эноксапарина в ASSENT-3 были обнадеживающими и выдвигалось предположение, что эноксапарин должен быть полезным дополнением тромболитической терапии, исследование ASSENT-3 PLUS показало проблемы с безопасностью эноскапарина в рабочей дозе в старшей возрастной группе.

Выводы ASSENT-3 PLUS подтвердили значимость догоспитальной терапии:

- время от начала симптоматики до лечения было сокращено на 47 мин по сравнению с пациентами, получавшими лечение в стационаре;
- 53% пациентов получали терапию в течение 2 час, что представляет значительное улучшение по сравнению с ASSENT-3, в котором только 29% из свыше 4000 пациентов, находившихся на стационарном лечении, получали терапию в такой же временной период;
- раннее лечение было связано с улучшенными исходами, так, 30-дневная смертность в ASSENT-3 PLUS составляла 4,4% среди пролеченных в течение 0-2 час, 6,2% – в течение 2-4 час и 10,4% – 4-6 час.

В исследовании ASSENT-3 PLUS не было значительных различий во временных задержках между двумя проводимыми сочетанными режимами. Однако неожиданно в анализе подгрупп было обнаружено увеличение частоты внутричерепных кровоизлияний в группе эноксапарина среди пациентов в возрасте старше 75 лет (6,7% против 0,8%, p=0,04).

Эти пациенты представляли популяцию более высокого риска, что может объяснить статистически незначительную тенденцию к увеличению крупных кровотечений в группе эноксапарина (4,04% против 2,8%, p=0,168).

ASSENT-3 PLUS показало, что в догоспитальных условиях лечение тенектеплазой плюс нефракционированный гепарин является безопасным и сокращает период до начала лечения. Однако применение эноксапарина в уменьшенной дозировке либо дозировке по весу может быть оправдано у пациентов старшего возраста и небольшой массой тела.

Поэтому в настоящее время рекомендации Европейского кардиологического общества не рекомендуют рутинное использование низкомолекулярных гепаринов в дополнение к тромболизису до получения результатов исследования ExTRACT-TIMI 25.

Но при всей привлекательности результатов исследований сегодня в Украине еще не созданы организационные и экономические предпосылки для практического воплощения в жизнь специалистами уже наработанных оптимальных схем лечения больных острым инфарктом миокарда. Работа осуществляется отдельными энтузиастами в единичных клиниках страны, где в ургентном режиме больным круглосуточно можно проводить тромболитическую терапию, еще менее доступно ургентное инвазивное внутрикоронарное вмешательство. Выход из этой ситуации возможен, но только при тесном сотрудничестве специалистов и организаторов здравоохранения, а также структур, обеспечивающих финансирование.

Литература

1. Амосова Е.Н., Дыкун Я.В., Мишалов В.Г. Руководство по тромболитической терапии. – Киев: 1998. – 162 с.
2. Дзяк Г.В., Коваль Е.А. Тромболитическая терапия при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST: необходимо ли изменить стандарт реперфузионной терапии? // Укр. кардіол. журн. – 2004. – №1. – С.15-21.
3. Серцево-судинні захворювання / За ред. чл.-кор. АМН України, проф. В.М. Коваленка та проф. М.І. Лутая // Довідник «VADEMECUM info ДОКТОР «Кардіолог». – К.: ТОВ «ПРА «Здоров'я України», 2005. – 542 с.
4. Чазов Е.И., Матвеева Л.С., Мазаев А.В. и др. Внутрикоронарное введение фибринолизина при остром инфаркте миокарда // Тер. арх. – 1976. – № 4. – С. 8-19.
5. Braunwald E. The open-artery theory is alive and well-again // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329.-P. 1650-1652.
6. Braunwald E. Myocardial reperfusion limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction and improved survival. Should the paradigm be expanded? // Circulation. – 1989. – Vol.79. – P. 441-444.
7. Califf R.M., Topol E.J., Stack R.S. et al. Evaluation of combination thrombolysic therapy and timing of cardiac catheterization in acute myocardial infarction: results of Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction phase 5 randomized trial // Circulation. – 1991. – Vol. 83. – P. 1543-1546.
8. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction // N. EngI. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 673-682.
9. Grunewald M., Seifried E. Meta-analysis of all available published clinical trials (1958-1990) on thrombolytic therapy for AMI: Relative efficacy of different therapeutic strategies // Fibrinolysis. – 1994. – Vol.8. – P. 67-86.
10. Cannon C.P., Gibson C.M., Lambrew C.T. et al. Longer Thrombolysis Door-to-Needle Times are Associated With Increased Mortality in Acute Myocardial Infarction: An Analysis of 85,589 Patients in the National Registry of Myocardial Infarction 2 + 3 // Suppl. to Journal of the American College of Cardiology. – Febr. 2000. – Vol. 35, Issue 2, Suppl. A. – P. 376.
11. Weaver W.D., Cerqueira M., Hallstrom A.P. et al. Prehospital-initiated vs hospital-Initiated thrombolytic therapy the Myocardial Infarction. Triage and Intervention Trial // JAMA. – 1993. – Vol. 270. – P. 1211-1216.
12. Clemmensen P., Grande P., Nielsen W.B. et al. Evolving non-Q-wave vs. Q-wave myocardial infarction after thrombolysis: a high risk population benefitting from early revascularization. Results from the DANAMI study // Europ. Heart Journ. – Aug/Sept. 2000. – Vol. 21, Abstr. Suppl. – P. 504.
13. Goldstein P. Pre-hospital triage (How to organize and conduct) // International Experts Workshop on early treatment strategies for MI. Mallorka; April 16TH – 18TH, 2005.
14. Van de Werf F. Combination therapy of any of the above. Facilitated PCI: Combination Therapy // International Experts Workshop on early treatment strategies for MI. Mallorka; April 16TH – 18TH, 2005.

Б.Н. Маньковский, д.м.н., Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Профилактика сахарного диабета и его осложнений: достижения и перспективы

Проблема сахарного диабета (СД) приобретает в последние годы все большую актуальность, что обусловлено постоянно возрастающим числом людей, страдающих этим заболеванием, хроническим характером течения болезни, частым развитием микро- и макрососудистых осложнений, ведущих, в свою очередь, к существенному сокращению продолжительности жизни больных при ухудшении качества жизни. Одной из важнейших задач современной медицины является разработка методов эффективной профилактики СД и предупреждения осложнений болезни – микро- и макроангиопатий. В последние годы были опубликованы результаты крупных исследований, в которых была изучена возможность предотвращения развития СД как 1, так и 2 типа, а также доказано, что осложнения диабета возможно предотвратить.

К сожалению, несмотря на большие надежды медицинской общественности, возлагавшиеся на исследования по разработке подходов к профилактике СД 1 типа, они завершились неудачей. В последние годы появилась возможность предсказывать развитие болезни до появления клинических симптомов. Этот метод заключается в проведении анализа на наличие повышенных титров антител к ряду антигенов, таких как островковые клетки поджелудочной железы, тирозин фосфатаза и декарбоксилаза глютаминовой кислоты. Показано, что при выявлении повышенного титра всех перечисленных антител можно с высокой степенью достоверности предсказать клиническую манифестацию СД 1 типа в течение ближайших месяцев либо лет. При этом особенно высокая вероятность заболеть диабетом отмечается у лиц с отягощенным анамнезом по данному заболеванию, т. е. у близких родственников, а также при наличии определенных генетических маркеров, связанных с системой HLA. Эти исследования привели к пересмотру превалировавшей ранее точки зрения о том, что СД 1 типа развивается остро в течение непродолжительного времени. Действительно, клиническая картина болезни формируется достаточно быстро, однако разрушение островковых клеток поджелудочной железы без развития клинических симптомов и гипергликемии происходит в течение от нескольких месяцев до нескольких лет, и гипергликемия развивается только при разрушении около 80% островковых бета-клеток. Таким образом, появляется «окно возможности» для профилактики диабета. Исходя из этих соображений в странах Западной Европы и Северной Америки были проведены крупные исследования, цель которых – изучение возможности предотвращения развития клинически выраженного СД 1 типа у лиц с нормогликемией, но при этом с высоким риском диабета согласно описанным выше критериям. В одном исследовании (DPT-1) таким людям назначалось введение небольших, не вызывающих снижения уровня гликемии доз инсулина, – как парентерально, так и перорально. На основании экспериментальных данных предполагалось, что введение небольших доз инсулина будет способствовать уменьшению аутоиммунной агрессии и предотвращению развития диабета. Во втором крупном исследовании изучалась возможность протективного действия никотинамида как средства профилактики СД 1 типа. К сожалению, в обоих этих исследованиях не удалось показать снижение риска развития заболевания благодаря профилактическим подходам. Таким образом, в ближайшее время говорить о реальной возможности предотвратить развитие клинически явного СД 1 типа нельзя. Повидимому, необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на выяснение этиологических факторов развития заболевания (в т. ч. внутриутробных, вирусных, связанных с воздействием внешней среды). Далее, уже на основании полученных данных, следует разрабатывать новые принципы профилактики болезни. В настоящее время основные усилия эндокринологов необходимо сосредоточить на достижении стойкой длительной компенсации углеводного обмена у пациентов, страдающих СД 1 типа, с помощью интенсивной инсулинотерапии и предотвращении таким образом осложнений заболевания.

Вместе с тем результаты исследований, в которых изучалась возможность предотвращения СД 2 типа, являются весьма обнадеживающими. Это представляется особенно важным, поскольку в последние годы в большинстве стран мира отмечается неуклонная тенденция к увеличению заболеваемости и распространенности именно СД 2 типа. Такие исследования стали возможными после получения убедительных данных, свидетельствующих о том, что СД 2 типа представляет собой стадийно развивающийся патологический процесс, в основе которого лежат нарушение чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентность) и снижение секреции инсулина бета-клетками островковых клеток поджелудочной железы. Формированию клинически явного диабета 2 типа предшествует стадия предиабета, характеризующаяся нарушением толерантности к глюкозе (выявляется при проведении теста на толерантность к глюкозе) либо некоторым повышением гликемии натощак (при исследовании гликемии только натощак – согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации), однако значения гликемии при этом не достигают уровней, позволяющих диагностировать диабет. С другой стороны, определены группы лиц, у которых значительно повышен риск развития СД 2 типа. Прежде всего, это люди старшего и пожилого возраста, с ожирением или избыточной массой тела, имеющие отягощенный семейный анамнез по диабету.

Особый интерес в этом плане представляют результаты опубликованных в последнее время крупных интервенционных проспективных исследований.

В исследовании, завершенном в Финляндии, лица с нарушением толерантности к глюкозе были разделены на 2 группы. Пациентам первой группы было рекомендовано существенно изменить свой образ жизни, прежде всего, снизить массу тела и увеличить физическую нагрузку. Вошедшие во вторую группу продолжали придерживаться обычного режима питания и физической активности. Через 3,2 года наблюдения было показано, что модификация образа жизни приводила к снижению риска развития клинически явного СД 2 типа в первой группе лиц на 58%. Схожее по дизайну исследование (DPP) проводилось в Соединенных Штатах Америки. Лица, включенные в это наблюдение, были несколько моложе, с большей массой тела и представляли различные этнические группы по сравнению с исследованием в Финляндии. При этом все имели нарушенную толерантность к глюкозе и были разделены на 3 группы. В первой проводилась коррекция образа жизни, во второй – назначался бигуанид метформин, а третья группа являлась контрольной. Срок наблюдения составил 2,8 года. При этом было показано, что наименьший риск развития клинически явного СД 2 типа отмечался в группе лиц, у которых проводилась только модификация образа жизни, – риск диабета у них снижался на 58% по сравнению с контрольной группой. В группе людей, получавших метформин, риск формирования СД 2 типа снижался на 31% по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что модификация образа жизни в первой группе приводила к снижению массы тела на 7% от исходной у 50% лиц, а 74% в этой группе следовали рекомендациям относительно увеличения физической активности до 150 мин нагрузки умеренной интенсивности в неделю, что явилось наиболее эффективным профилактическим подходом даже по сравнению с приемом метформина. Данные о положительном влиянии диеты и физических упражнений, как методов профилактики диабета 2 типа, были получены и в исследовании, проведенном в Китае (Da Qing Study). Так, 6-летнее наблюдение показало, что в группах с нарушенной толерантностью к углеводам следование диете снижало риск развития диабета на 31%, увеличение физической активности – на 46%, сочетание диеты и физических упражнений – на 42%. Отмечалось также, что блокада ренин-ангиотензиновой системы после назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АТФ) или блокатора рецепторов к ангиотензину II снижают риск развития СД 2 типа, однако эти данные требуют подтверждения в крупных специально спланированных исследованиях.

Исходя из результатов приведенных исследований можно заключить, что наиболее эффективным, с медицинской и экономической точки зрения оправданным подходом к предотвращению СД 2 типа является модификация образа жизни, направленная на снижение массы тела на 5-10% от исходной и поддержание умеренной физической активности – 30 мин в день. В то же время назначение медикаментозных средств для профилактики манифестации диабета 2 типа не представляется оправданным.

С другой стороны, поражение сосудов является превалирующей причиной инвалидности и смертности у больных диабетом, особенно у лиц, страдающих СД 2 типа (ведь именно пациенты с этим типом заболевания составляют 90-95% больных). Основными направлениями профилактики микрососудистых и сердечно-сосудистых осложнений у больных СД, эффективность которых подтверждается с позиций «доказательной медицины», являются: контроль и коррекция гипергликемии, дислипидемии, артериальной гипертензии, воздействие на реологические свойства крови, нормализация массы тела, адекватная физическая нагрузка, борьба с курением.

Принимая во внимание убедительно доказанное положительное влияние нормализации гликемии в плане предотвращения развития и прогрессирования микрососудистых осложнений сахарного диабета, следует стремиться к достижению нормогликемии при проведении комплексного лечения пациентов, страдающих СД 2 типа, несмотря на отсутствие в настоящее время убедительных данных о возможности предотвратить таким образом сердечно-сосудистые заболевания.

Сегодня в результате завершенных многоцентровых клинических исследований не вызывает сомнений роль нормализации артериального давления – одного из важнейших направлений предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом. При этом было показано, что агрессивная терапия артериальной гипертензии приводит к существенному снижению риска развития инфаркта миокарда и церебрального инсульта и позволяет снизить уровень сердечно-сосудистой смертности у больных диабетом до показателя, соответствующего общей популяции лиц, не страдающих этим заболеванием. С другой стороны, учитывая повышенный исходный риск сердечно-сосудистых катастроф на фоне сахарного диабета, проведение активной антигипертензивной терапии зачастую оказывается более эффективным, т. е. уменьшает вероятность заболеваемости и смертности по сравнению с аналогичным лечением людей, не болеющих диабетом. Согласно результатам указанных исследований разработаны требования к проведению антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом. Антигипертензивную терапию у больных с СД 2 типа следует проводить при показателях артериального давления 140/90 мм рт. ст. и выше. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (2005) оптимальное артериальное давление у больных сахарным диабетом не должно превышать 130/80 мм рт. ст.

Коррекция развивающейся при этом дислипидемии, прежде всего снижение содержания в крови общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), является одним из приоритетов как в первичной, так и во вторичной профилактике кардиоваскулярных заболеваний при сахарном диабете. В последние годы появилось много данных, полученных при проведении крупных многоцентровых интервенционных исследований, убедительно доказывающих эффективность агрессивной гипохолестеринемической терапии в плане снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных сахарным диабетом. При этом эффективность лечения оказалась независимой от исходного уровня холестерина крови.

Таким образом, пока предотвращение СД 1 типа остается «недостижимой мечтой», профилактика диабета 2 типа является реальной возможностью. Для этого необходимо выявлять лиц с высоким риском развития заболевания, прежде всего людей с «предиабетом», нарушением толерантности к глюкозе и мотивировать их к изменению образа жизни, режима, характера питания и физической активности, что позволит значительно уменьшить риск развития явного СД 2 типа, будет иметь важное медицинское, экономическое и социальное значение. С другой стороны, комплексное лечение пациентов, страдающих сахарным диабетом, направленное на коррекцию показателей гликемии, артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушений реологических свойств крови, приводит к существенному снижению риска развития микро- и макрососудистых осложнений болезни.

Литература

1. Atkinson M.A., Eisenbarth G.S. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment // Lancet. – 2001. – V.358 (9277). – P. 221-229.

2. Pozzilli P. The DPT-1 trial: a negative result with lessons for future type 1 diabetes prevention // Diabetes Metab Res Rev. – 2002. – V.18 (4). – P. 257-259.

3. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial GrouP. Intervening before the onset of Type 1 diabetes: baseline data from the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) // Diabetologia. – 2003. – V.46 (3). – P. 339-346.

4. Sicree R., Shaw J., Zimmet P. The global burden of diabetes. In: Gan D., ed. Diabetes Atlas, 2nd ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2003: P. 15-71.

5. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G., Valle T.T., Hamalainen H., Ilanne-Parikka P., Keinanen-Kiukaanniemi S., Laakso M., Louheranta A., Rastas M., Salminen V., Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // N. Engl. J. Med. – 2001. – V. 344. – P. 1343-1350.

6. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A., Nathan D.M. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // N. Engl. J. Med. – 2002. – V..346. – P. 393-403.

7. Pan X.R., Li G.W., Hu Y.H., Wang J.X., Yang W.Y., An Z.X., Hu Z.X., Lin J., Xiao J.Z., Cao H.B., Liu P.A., Jiang X.G., Jiang Y.Y., Wang J.P., Zheng H., Zhang H., Bennett P.H., Howard B.V. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study / Diabetes Care. – 1997. – V. 20. – P. 537-544.

8. Buchanan T.A., Xiang A.H., Peters R.K., Kjos S.L., Marroquin A., Goico J., Ochoa C., Tan S., Berkowitz K., Hodis H.N., Azen S.P.: Preservation of pancreatic β-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women // Diabetes. – 2002. – V. 51. – P. 2796-2803.

9. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R., Hanefeld M., Karasik A., Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial // Lancet. – 2002. – V. 359. – P. 2072-2077.

10. Yusuf S., Gerstein H., Hoogwerf B., Pogue J., Bosch J., Wolffenbuttel B.H., Zinman B. Ramipril and the development of diabetes // JAMA. – 2001. – V. 286. – P. 1882-1885.

11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) GrouP. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. – 1998. – V. 352. – P. 837-853.

12. UK Prospective Diabetes Study GrouP. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // BMJ. – 1998. – V.317. – P. 703-713.

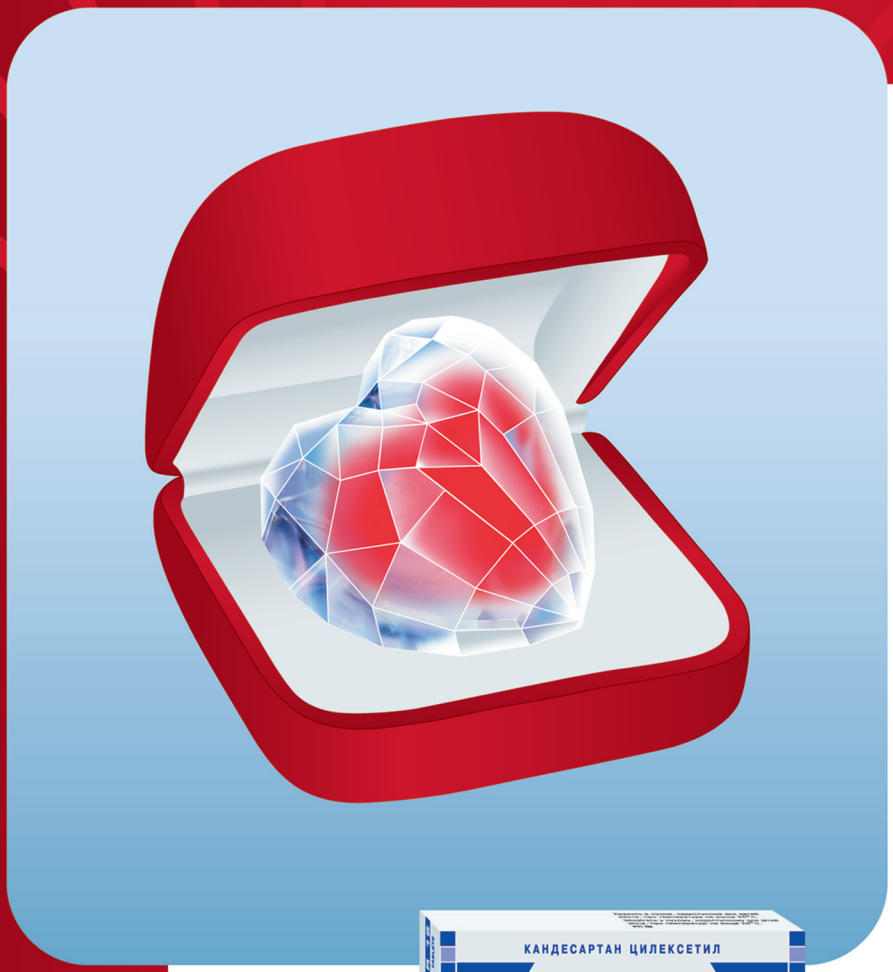
13. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes // Diabetes Care. – 2003. – V.26, Suppl.1. – P. S80-S82.

14. Heart Protection Study Collaborative GrouP. MRC/BHF Heart protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // Lancet. – 2002. – V.360. – P. 7-22.

15. Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular diasease in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2003. – V.348. – P. 83-93.

КАНДЕСАР

кандесартану цилексетил



Виражений антигіпертензивний ефект

Відмінний профіль безпеки і переносимості

Органопротекторні властивості

Препарат першого ряду для лікування діабетичної нефропатії у хворих цукровим діабетом 2 типу

Нова стратегія в лікуванні артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності

Реєстраційний номер: Р.07.02/04963

RANBAXY

www.ranbaxy.com.ua

Е.И. Митченко, д.м.н., профессор, Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, г. Киев

Метаболический синдром: состояние проблемы и лечебные подходы

В начале третьего тысячелетия для человечества, преодолевшего на протяжении многовековой истории эпидемии опасных для жизни инфекций, на первое место по актуальности среди всех причин заболеваемости и смертности вышла проблема сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Существенную роль в этом сыграла модификация образа жизни, связанная с ограничением физической активности, увеличением калорийности пищевых продуктов и неуклонным ростом эмоционально-стрессовых нагрузок. Все это потенцирует основные факторы риска возникновения ССЗ, которые являются «отрицательным достоянием прогресса», а именно повышение артериального давления (АД), дислипидемии, сахарный диабет (СД) и ожирение. С 1988 г., после Бантинговской лекции G. Reaven, взаимосвязанное сочетание указанных патологий принято обозначать единым термином «метаболический синдром Х» [17].

Основная идея создания концепции метаболического синдрома (МС) заключается в выделении популяции пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, у которых проведение профилактических мероприятий, включающих модификацию образа жизни и применение адекватных лекарственных средств, может значимо повлиять на основные показатели здоровья. Выделение пациентов с МС имеет также большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, т.е. при соответствующем лечении можно добиться исчезновения либо, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, с другой – оно предшествует возникновению таких патологий, как сахарный диабет (СД) 2 типа и атеросклероз, что неразрывно связано с возрастанием смертности в популяции [3].

Ключевым моментом формирования МС является инсулинорезистентность (ИР), которая запускает порочный круг симптомов, приводящих в итоге к появлению тяжелых сердечно-сосудистых осложнений – инфаркта миокарда, мозгового инсульта и недостаточности кровообращения [28]. В то же время ИР не возникает спонтанно, а по современным представлениям, инициирующим моментом, как ИР, так и всего метаболического каскада, чаще всего служит ожирение, которое, в свою очередь, предрасполагает к развитию АГ и способно вызвать снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и последующее накопление избыточной массы тела. Согласно современным представлениям инициирующим моментом всего метаболического каскада является ожирение, которое располагает к развитию АГ и способно вызвать снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, а также последующее накопление избыточной массы тела. По данным Фремингемского исследования, вероятность развития АГ и всей сердечно-сосудистой патологии у лиц с избыточной массой тела на 50% больше, чем с нормальной. Исходя из критериев ВОЗ, выявление и определение степени избыточной массы тела осуществляются согласно индексу массы тела (ИМТ). Нормативные величины составляют 18,5-24,9 кг/м^2. Имеются убедительные данные, что ожирение может быть как независимым фактором риска, так и отягощающим моментом, существенно ухудшающим течение и прогноз как артериальной гипертензии, так и ишемической болезни сердца (ИБС). Отмечается, что риск развития кардиоваскулярной и общей смертности увеличивается даже при достижении массы тела в пределах верхней границы нормы. По результатам исследования здоровья медицинских сестер (Nurses Health Study), у женщин с ИМТ в пределах верхних границ нормы (от 23 до 24,9) риск развития ИБС в 2 раза выше, нежели у коллег с ИМТ менее 21 кг/м^2 [7].

Установлено, что у больных артериальной гипертензией, страдающих ожирением, риск развития ИБС повышен в 2-3 раза, а риск инсульта – в 7 раз. Согласно результатам Фремингемского исследования и систолическое, и диастолическое АД повышалось в среднем на 1 мм рт. ст. при увеличении массы тела на 1 кг [2].

Степень кардиоваскулярного риска при ожирении зависит от распределения жировой ткани в организме и значительно выше при так называемом центральном, или «андроидном», типе, т. е. при преимущественном расположении жира в области туловища по сравнению с бедрами и ягодицами. У пациентов с ожирением отмечается увеличение сердечного выброса с целью восполнения возросших метаболических потребностей, что достигается не за счет увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), а за счет увеличения ударного объема. Высокий сердечный выброс ведет к развитию эксцентрической гипертрофии левого желудочка и диастолической дисфункции. Если же утолщение стенки желудочка происходит не синхронно с дилатацией его полости, то создаются условия для формирования систолической дисфункции с последующим развитием «кардиомиопатии ожирения» и застойной сердечной недостаточности на фоне увеличения внутрисосудистого объема. Предшествование или присоединение к клинической картине артериальной гипертензии усугубляет прогрессирование структурно-функциональных нарушений в миокарде. Формирование же гипертрофии левого желудочка является самостоятельным предиктором развития внезапной смерти. Причем, по данным Фремингемского исследования, половина мужчин старше 45 лет с ЭКГ-признаками гипертрофии левого желудочка умирали в последующие 8 лет.

Известно, что адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют свободные жирные кислоты, попадающие в воротную вену печени. Высокие концентрации свободных жирных кислот подавляют поглощение инсулина

печенью, что приводит к гиперинсулинемии и относительной ИР, это сочетается с гипергликемией и гипертриглицеридемией [6]. В свою очередь, гиперинсулинемия приводит к развитию АГ посредством усиления реабсорбции натрия в нефронах и задержке жидкости; стимуляции симпатоадреналовой системы; повышению содержания внутриклеточного кальция и ремоделирования артерий с утолщением медии [1]. Согласно современным представлениям объединяющая основа всех проявлений МС – первичная ИР и сопутствующая системная гиперинсулинемия. При этом ИР – это снижение реакции инсулиночувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации [4]. Для диагностики ИР наиболее простым является определение соотношения тощаковых глюкозы и инсулина в процессе проведения перорального глюкозотолерантного теста [4]. Наличие СД значительно усиливает патогенное влияние основных факторов риска и предъявляет более жесткие требования к максимально допустимым величинам АД, с другой стороны, контроль АД, гиперлипидемии и гипергликемии положительно отражаются на прогнозе жизни больного [14].

Как уже упоминалось, наиболее патогенным в развитии МС является абдоминальный тип ожирения. Компьютерная и магнитно-резонансная томография позволяет изучить особенности распределения жира при абдоминальном ожирении. На основании полученных данных различают висцеральную (интраабдоминальную) и подкожную жировую ткань. Именно повышение количества висцерального жира, как правило, сочетается с гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, артериальной гипертонией и липидными нарушениями. Строение висцеральной жировой ткани характеризуется морфологическими и функциональными особенностями. Интраабдоминальные адипоциты имеют большую плотность кортикостероидных, андрогенных и β-адренорецепторов и относительно меньшую плотность рецепторов к инсулину и α_2-адренорецепторов. Это определяет высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую – к антилиполитическому действию инсулина. Интенсивный липолиз в интраабдоминальных адипоцитах приводит к высвобождению большого количества свободных жирных кислот, которые поступают по воротной вене в печень, а затем в системный кровоток. Печень подвергается мощному и постоянному воздействию свободных жирных кислот, что приводит к целому ряду метаболических нарушений, развивается инсулинорезистентность, а затем системная гиперинсулинемия.

Свободные жирные кислоты в печени утилизируются двумя путями: либо активируют глюконеогенез, способствуя тем самым увеличению продукции глюкозы и снижению активности фосфатидилинозитол-3-киназы инсулинового рецептора, нарушая транспорт глюкозы внутрь клеток, что приводит к развитию гипергликемии (эффект липотоксичности); либо используются для синтеза триглицеридов (ТГ). Характер распределения жировой ткани оценивается отношением окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) пациента, измеренных с помощью сантиметровой ленты. При наличии абдоминального ожирения этот показатель превышает 1,0 у мужчин и 0,8 – у женщин. Распределение жировой ткани в теле человека подвержено генетическому контролю.

Возникающая благодаря избыточному накоплению адипозной ткани инсулинорезистентность является связующим звеном между ожирением, нарушением толерантности к глюкозе, артериальной гипертензией и дислипидемией.

Следует указать, что предрасположенность к ИР – это исторически сложившийся механизм адаптации организма человека к изменению внешних условий для поддержания энергетического баланса и нормального функционирования всех органов и систем. Для объяснения этой генетической предрасположенности к ИР J. Neel в 1962 г. выдвинул теорию «сохранного генотипа». Согласно этой теории организм человека во времена благополучия и достатка в питании накапливал жиры и углеводы, а в периоды дефицита пищи сохранял нормогликемию и экономнее расходовал энергию за счет снижения уровня утилизации глюкозы в мышечной ткани, усиления глюконео- и липогенеза. Таким образом, ИР способствовала выживанию человека в периоды голода. ИР в течение определенного времени поддерживает организм в состоянии между здоровьем и болезнью. Однако в настоящее время в условиях гиподинамии и хронического переедания жиров, а также наличии других неблагоприятных факторов этот механизм становится патологическим и приводит к развитию СД 2 типа, АГ, атеросклероза (H. Himsworth, 1936; J. Warram et al., 1990; G. Reaven, 1988).

В современной литературе принято указывать, что G. Reaven в 1988 г. ввел термин «синдром Х», или «метаболический синдром», критерии которого были уточнены в 2001 г. в рекомендациях Национального института здоровья США. Его также называют «смертельным квартетом», поскольку он подразумевает:

- ожирение;
- артериальную гипертензию;
- инсулинорезистентность;
- дислипидемию.

В соответствии с рекомендациями ATP-III диагноз метаболического синдрома (2001 г.) устанавливают при обнаружении трех и более критериев:

1. Окружность талии > 102 см у мужчин, > 88 см – у женщин.
2. Сывороточные триглицериды ≥ 1,7 ммоль/л (≥ 150 мг/дл).
3. Холестерин ЛПВП < 1 ммоль/л (< 40 мг/дл) у мужчин и < 1,3 ммоль/л (< 50 мг/дл) – у женщин.
4. Артериальное давление ≥ 130/85 мм рт. ст.
5. Глюкоза плазмы ≥ 6,1 ммоль/л (≥ 110 мг/дл).

Однако рассмотрение проблемы МС началось гораздо раньше. В 1966 г. J. Camus предположил наличие взаимосвязи между развитием гиперлипидемии, СД 2 типа и подагры. Подобный вид нарушений обмена он назвал «метаболический трисиндром» (trisyndrome metabolique). В 1968 г. H. Mehnert и H. Kuhlmann описали взаимосвязь факторов, приводящих к обменным нарушениям при артериальной гипертонии и сахарном диабете, и ввели понятие «синдром изобилия». А уже в конце 1980-х годов несколько авторов (A.R. Christlieb et al., M. Modan et al., 1985; L. Landsberg, 1986; E. Ferranini et al., 1987; H. Lithell et al., 1988) независимо друг от друга отметили взаимосвязь между развитием у пациентов артериальной гипертонии, гиперлипидемии, инсулинорезистентности и ожирения.

И лишь спустя несколько лет, в 1988 году, G. Reaven в своей Бантинговской лекции, впоследствии опубликованной в журнале «Diabetes», впервые предложил термин «синдром Х», в который включил тканевую инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемию, снижение ХС ЛВП и артериальную гипертонию. В следующем, 1989 г., N. Kaplan показал, что у большинства пациентов с данным синдромом имеется центральное ожирение, а для

развернутой клинической картины подобных метаболических нарушений предложил термин «смертельный квартет» (ожирение, АГ, сахарный диабет, гипертриглицеридемия). Позднее был выявлен целый ряд состояний, которые ассоциируются с синдромом инсулинорезистентности: гипертрофия левого желудочка с нарушением диастолической дисфункции, повышение внутрисосудистой свертываемости крови и др. В настоящее время чаще всего применяют термин «метаболический синдром». Учитывая ведущий патогенетический механизм его развития, нередко в качестве синонима используют термин «синдром инсулинорезистентности».

«Золотым» стандартом выявления инсулинорезистентности является эугликемическая клэмп-методика с использованием биостатора. Суть ее заключается в том, что пациенту в вену одновременно вводят растворы глюкозы и инсулина. Количество инсулина постоянное, а количество глюкозы изменяется, чтобы поддерживать определенный (нормальный) уровень глюкозы крови. Значения вводимой глюкозы оценивают в динамике. Скорость ее введения отражает биологическую эффективность инсулина. Определение инсулинорезистентности этим методом возможно лишь при наличии соответствующего оборудования. Косвенными показателями инсулинорезистентности можно считать:

- уровень базальной инсулинемии;
- индекс Саго – отношение глюкозы (ммоль/л) к уровню инсулина натощак (мЕд/дл) в норме превышает 0,33;
- критерий HOMA – [инсулин натощак (мЕд/дл) × глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5] в норме не превышает 2,77.

M.N. Duncan et al. установили, что можно использовать также следующий индекс:

- индекс инсулинорезистентности = (гликемия натощак) × (базальный уровень иммунореактивного инсулина)/ 25.

Повышенное поступление свободных жирных кислот в печень и инсулинорезистентность гепатоцитов приводят к повышению синтеза триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП). При инсулинорезистентности снижается активность липопротеидлипазы, которая контролируется инсулином. Возникает характерный тип дислипидемии, связанный с висцеральным ожирением: повышение концентрации ЛОНП и ТГ, уменьшение концентрации ХС ЛВП и увеличение числа мелких плотных частиц ХС ЛНП. Таким образом, ожирение и инсулинорезистентность способствуют развитию нарушений липидного профиля, которые наряду с гипергликемией и гипертензией приводят к более раннему и быстрому развитию атеросклероза у больных с нарушениями углеводного обмена и висцеральным ожирением.

По результатам Фремингемского исследования, увеличение массы тела на 10% сопровождается повышением концентрации холестерина в плазме на 0,3 ммоль/л.

В то же время сама концепция МС (как кластера факторов риска сахарного диабета и кардиоваскулярных заболеваний) претерпела за прошедшие годы ряд эволюционных преобразований. До 2005 г., согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов, верификация МС проводилась в соответствии с критериями, изложенными в 2001 г. в программе ATP-III. Однако полученные в последнее время данные внесли существенные коррективы в профилактическую концепцию МС. Новая редакция определения МС была представлена в апреле 2005 г. на I Международном конгрессе по предиабету и метаболическому синдрому в Берлине, который проводился Международной федерацией по сахарному диабету, и на 75-м Конгрессе Европейского общества по атеросклерозу в Праге.

Основной мотивацией для выдвижения нового консенсуса по МС послужило желание примирить специалистов с различными точками зрения, определить совместный рабочий диагностический алгоритм и подчеркнуть те области, где необходимо накопление научных знаний. Принципиально новой позицией было утверждение абдоминального ожирения как основного критерия диагностики МС с ужесточением нормативных параметров объема талии (< 94 см для мужчин, < 80 см – для женщин), липопротеинов высокой плотности (< 0,9 ммоль/л для мужчин, < 1,1 ммоль/л – для женщин) и гипергликемии натощак (> 5,6 ммоль/л). Еще раз подчеркивалось, что макрососудистые осложнения (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, церебральный инсульт) являются главной причиной смерти больных с МС и сахарным диабетом. Риск развития смерти больного с МС без клинических проявлений коронарной недостаточности от основных сердечно-сосудистых осложнений такой же, как у больных, ранее перенесших инфаркт миокарда без МС на момент включения в исследование. Кроме того, еще раз акцентировалось внимание на необходимости адекватного выбора патогенетически обоснованного антигипертензивного лечения, способного защитить органы-мишени. Поскольку именно контроль артериального давления является первостепенной задачей для лечения данного контингента больных, это позволяет на 51% уменьшить число основных сердечно-сосудистых событий, в то время как контроль гиперлипидемии снижает риск смертности от ИБС только на 36%, а коррекция уровня гипергликемии может уменьшить частоту развития инфарктов миокарда всего на 16%.

Отдельным аспектом данной проблемы являются гендерные особенности развития МС. Распространенность МС среди взрослого населения, которая оценивалась по критериям 2001 г., довольно высока, и в США составляет 23,7% (24% среди мужчин и 23,4% – среди женщин). При этом в возрастных группах от 20 до 49 лет МС чаще наблюдается у мужчин, в группах 50-69 лет распространенность МС практически одинакова у мужчин и женщин, но у лиц старше 70 лет чаще наблюдается у женщин. Увеличение по сравнению с мужчинами частоты МС у женщин в старших возрастных группах обусловлено наступлением менопаузы. Этот вывод подтверждается данными интересного исследования, проведенного в США среди женщин-эмигранток из бывшего СССР. В соответствии с критериями Национальной образовательной программы по холестерину у 25% таких женщин наблюдается МС, при этом частота выше у женщин в постменопаузе. При многофакторном анализе с учетом возраста и менопаузального статуса только постменопауза была независимым предиктором компонентов МС.

Впервые концепция менопаузального метаболического синдрома (ММС) была выдвинута C. Spencer в 1997 г. На основании тщательного анализа работ, посвященных влиянию менопаузы на чувствительность к инсулину, показатели липидного и углеводного обмена, распределение жировой ткани и систему гемостаза, а также данных о влиянии заместительной гормональной терапии на перечисленные параметры было предложено выделять менопаузальный МС как комплекс факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), в основе которого лежит дефицит эстрогенов.

Следует отметить, что единой концепции метаболического синдрома для лиц мужского и женского пола не существует, поскольку формирование МС у мужчин находится в прямой зависимости от выраженности абдоминального ожирения, а у женщин подобная зависимость от ожирения появляется только с наступлением менопаузы и гипоэстрогенемии. ММС мы сознательно выделяем потому, что 50% пациентов с АГ составляют женщины в период менопаузы, частота выявления СД 2 типа у женщин 40-50 лет – 3-5%, в возрасте 60 лет – 10-20%, то есть с возрастом прогрессируют нарушения углеводного обмена. Различия в степени риска, связанного с возникновением фатальных сердечно-сосудистых заболеваний, нашло свое отображение в системе SCORE, представленной в 2003 г. на конгрессе Европейского общества кардиологов. Так, у мужчин ССЗ начинают прогрессировать с достижением 40 лет, у женщин такая закономерность возникает лишь в возрасте 50-55 лет и наступлением менопаузы. В исследовании DECODE показано, что повышение АД и нарушение чувствительности к инсулину увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе даже при незначительных изменениях АД и чувствительности к инсулину. Наиболее уязвимым периодом переходного возраста женщин является пременопауза, т. е. начальный период снижения функции яичников (в основном после 45 лет и до наступления менопаузы), что сопровождается критическим снижением уровня эстрогенов. Реализация дефицита эстрогенов в период менопаузы включает влияние на метаболизм липопротеинов, прямое влияние на биохимические процессы в стенке сосудов через специфические рецепторы к эстрогенам, а также опосредованное влияние через метаболизм глюкозы, инсулина, гомоцистеина, систему гемостаза и т. д. [18].

Логическим продолжением подобных взглядов явилась презентация в рамках секционных заседаний «Женщины в сердце» в сентябре 2005 г. на ежегодном Конгрессе Европейского общества кардиологов гипотезы о гендерном различии в патогенезе МС у мужчин и женщин. Идея этой гипотезы основана на постулате, что у мужчин ведущим предиктором МС является абдоминальное ожирение независимо от возраста, у женщин основными пусковыми моментами формирования МС служат сахарный диабет и менопауза. Высказана мысль о том, что менопауза – это естественная модель иммунорезистентного состояния и эндотелиальной дисфункции.

В связи с этим первостепенной задачей, стоящей перед врачами, является своевременное лечение, включающее медикаментозные и немедикаментозные методы коррекции метаболических нарушений и ожирения, а при выборе лекарственных препаратов необходимо учитывать их метаболические эффекты и органопротективное действие. Лечение метаболического синдрома подразумевает выполнение пяти основных задач: нормализация массы тела, увеличение физической активности, антигипертензивная терапия, применение липидоснижающих препаратов и дезагрегационная терапия с использованием аспирина.

Первостепенными и патогенетически обоснованными являются мероприятия, направленные на снижение массы тела и нормализацию метаболических нарушений [11, 19]. Эффект от уменьшения массы тела на уровень АД был продемонстрирован в ряде крупных многоцентровых исследований, таких как TOHP-1, TAIM, TOMHS, XENDOS.

Антигипертензивными препаратами выбора у этих больных являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), поскольку в ряде крупных многоцентровых исследований достаточно убедительно доказано их метаболически нейтральное и органопротективное действие. Результаты исследований UKPDS, ABCD, CAPPP, FACET продемонстрировали нейтральное действие иАПФ на углеводный и липидный обмен [10].

В исследованиях HOPE, CAPPP, LIFE продемонстрирован положительный эффект использования ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину II при длительном применении, выражающийся в снижении риска развития СД 2 типа. Такое действие можно связывать с их возможностью блокировать образование и действие ангиотензина на функцию эндотелия, чувствительность периферических тканей к инсулину и уменьшение ИР.

В недавно полученных данных субисследованиия PERSUADE у пациентов с ИБС и СД, проведенного в рамках EUROPA (март 2004), периндоприл в дозе 8 мг в течение 4 лет позволил снизить риск возникновения первичной конечной точки на 19%, инфаркта миокарда на 23%, нефатального инфаркта миокарда на 34%, сердечной недостаточности – на 46%. Отмечено, что абсолютная эффективность ингибитора АПФ периндоприла была больше у пациентов с СД в 2 раза, что подтверждает эффективность и обоснованную целесообразность лечения пациентов с наличием большего сердечно-сосудистого риска.

Важное место занимают антагонисты кальция пролонгированного действия для лечения АГ у больных МС, поскольку доказано их метаболически нейтральное действие на углеводный и липидный обмен (амлодипин в исследовании ALLHAT), а также кардио- и ренопротективный эффекты. β-Блокаторы с высокой селективностью, способные блокировать лишь β_1-адренорецепторы, такие как бетаксолол, бисопролол, небиволол, могут успешно использоваться в лечении МС. Применение диуретиков показано больным МС в связи с участием в патогенезе АГ задержки натрия и гиперволемии. Однако не все диуретики безопасны и эффективны у больных с метаболическими нарушениями. В настоящее время широкое применение получили новые препараты – тиазидоподобные, но существенно отличающиеся от них по своим свойствам, например индапамид. Больным с МС показано применение препаратов центрального действия, а именно активатора I_1-имидазолиновых рецепторов (моксонидин). Эта группа препаратов обладает свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину и выраженным кардиопротективным действием, способностью уменьшать ГЛЖ, уступающую лишь иАПФ. Поскольку в развитии МС основную роль играют активация симпатической нервной системы, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, а также наличие выраженных метаболических нарушений одним из рекомендуемых классов гипотензивных препаратов являются препараты центрального типа действия, в частности моксонидин, который приводит к нормализации уровня глюкозы крови, снижению инсулинорезистентности, улучшению показателей липидного обмена. Экспериментальные и клинические исследования показали, что моксонидин действует на ключевые элементы метаболического синдрома [15]. В настоящее время проводится несколько исследований с применением моксонидина у пациентов с МС. Преимуществами моксонидина является простой режим применения, хорошая эффективность и переносимость как в монотерапии, так и в комбинированной терапии, улучшение метаболических показателей [16].

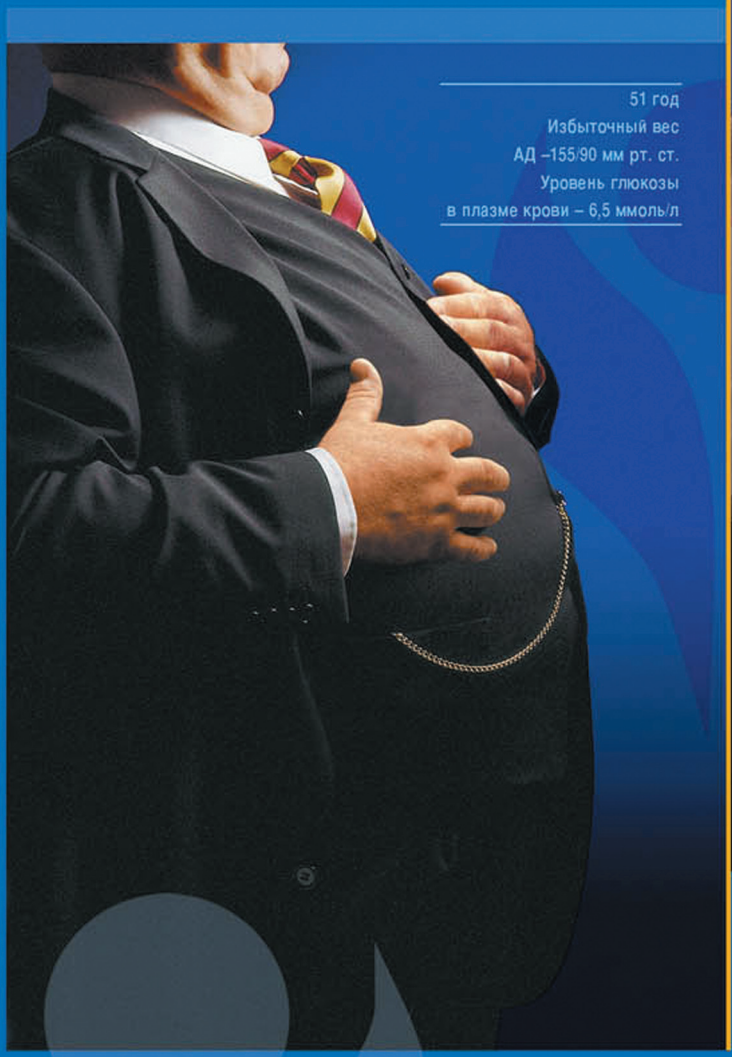
Больным с выраженной дислипидемией, неподдающейся коррекции диетотерапией, назначаются *гиполипидемические препараты:* статины (симвастатин, правастатин, аторвастатин) или фибраты [5, 8, 9]. Решение о медикаметозном лечении дислипидемии базируется на данных определения уровня липидов после соблюдения гиполипидемической диеты не менее 3-6 мес, а также данных по определению суммарной степени риска развития атеросклероза. При отсутствии эффекта от немедикаментозных методов лечения и сахароснижающей терапии, а в некоторых (уже упомянутых) случаях одновременно с этими мероприятиями используются гиполипидемические средства. Сегодня нет данных об эффективности таких препаратов в специально запланированных многоцентровых исследованиях у пациентов с СД 2 типа. Но завершен целый ряд исследований, в которых проанализированы результаты применения липидоснижающих средств, прежде всего статинов, в подгруппе больных СД 2 типа. Так, в исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) симвастатин значительно уменьшал число осложнений ИБС у пациентов с СД 2 типа и высоким уровнем ЛПНП. Общая смертность под влиянием симвастатина уменьшилась на 45% в группе больных СД 2 типа (на 29% в группе больных без СД 2 типа), а риск ИМ – на 55% (на 32% в группе больных без СД 2 типа). В исследовании CARE (Cholesterol and Recurrent Events) другой ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы – правастатин – у больных ИБС и СД 2 типа с умеренным повышением ЛПНП также достоверно на 25% предупреждал осложнения ИБС. В исследовании HPS (Heart Protection Study), в которое бы ли включены свыше 4000 пациентов с СД 2 типа без ИБС, симвастатин на 25% уменьшал риск развития острого коронарного синдрома, инсульта и необходимости в реваскуляризации. И, наконец, в 2004 году были получены результаты исследования CARDS, которое является первым исследованием статинов для первичной профилактики, выполненным исключительно у пациентов с диабетом 2 типа, и представляет собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование аторвастатина в дозе 10 мг/день у пациентов с повышенным риском СС заболеваемости и смертности, но без установленного ССЗ. При этом средний исходный уровень ХС ЛПНП был 3,0 ммоль/л (117 мг/дл). Согласно полученным результатам аторвастатин обеспечил положительное влияние у пациентов с диабетом 2 типа, у которых не было анамнеза ССЗ и были нормальные либо немного повышенные уровни холестерина, при этом наблюдалось: на 37% снижение частоты серьезных СС событий (p=001); на 48% снижение частоты инсультов (p=016); на 27% снижение смертности от всех причин (p=059). При этом положительный эффект не зависел от исходного уровня липидов, пола либо возраста. Доклад, посвященный исследованию CARDS, завершался риторическим высказыванием: «Дебаты относительно того, для всех ли пациентов с диабетом 2 типа оправдано лечение статинами, ныне должны сфокусироваться на том, существуют ли пациенты с достаточно низким риском, чтобы не назначать им лечение статинами». Таким образом, статины являются сегодня единственными гиполипидемическими препаратами, зарекомендовавшими себя в качестве эффективных препаратов в нескольких многоцентровых контролируемых исследованиях по предупреждению сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа.

Важнейшим лечебным мероприятием по предупреждению тромботических осложнений МС является назначение аспирина (HOT, USPHS, ETDRS), достоверно снижающее риск развития основных сердечно-сосудистых осложнений [12, 13]. Полноценная реализация всех перечисленных выше терапевтических подходов может существенно повлиять на качество жизни пациентов и предотвратить возникновение опасных для жизни пациента кардиоваскулярных осложнений.

Литература

1. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. J. Hypertension 1999; 17 (2): 151-183; 30(Suppl. 2): 1-7.
2. Ackroff K., Sclafani A. Effects of the lipase inhibitor orlistat on intake and preference for dietary fat in rats. Am J. Physiol, 1996; 271(1Pt2): R48-54.
3. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med, 1998; 15 (7): 539-53.
4. Alessi M.C., Perietti F., Morange P., Henry M., Nalbone G., Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. Diabetes, 1997, May; 46(5): 860-7.
5. Best J., Nicholson G.O., Neal et al. Atorvastatin and simvastatin reduce elevated cholesterol in non-insulin dependent diabetes. Diabetes Nutr Metab, 1996; 9: 74-80.
6. Bjorntop P. «Portal» adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. Aterosclerosis, 1990; 10: 493-496.
7. Borkan G.A., Sparrow D., Wisnrewski C., Vokonas P.S. Body weight and coronary disease risk: patterns of risk factor change associated with lon-term weight change. The normative ageing study. Am J. Epidemiol, 1986; 124: 410-9.
8. Broun A. Treating patients with documented atherosclerosis to national cholesterol education program – recommended low-density-lipoprotein cholesterol goals with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin and simvastatin. JACC, 1998; 32: 665-72.
9. Collins R., Yusuf S. HPS – Simvastatin and anti-oxidants. Americal Heart Association Scientific Sessions; November 11-14, 2001; Anaheim, California, Plenary Session VII: Late – Breaking Clinical Trials.
10. Fogari R., Preti P., Banderali A. et al. ACE – inhibition but not angiotensin II antagonism improves fibrinolisis and sensitivity in hypertensive post-menopausal women. J. Hypertens, 1999; 17 (Suppl. 3): S. 143.
11. Frithz G. Influense on plasma – insulin and blood – glucose by treatment with bisoprolol in hypertensive, non-diabetic patients. J. Clin Basic Cardiol, 2001; 4:229-30.
12. Grimm R.H., Grandits G.A., Culter J.A., Stewart A.L. et al. Relationship of quality of life measures to long – term lifestyle and drug treatment in the treatment of mild hypertension study (TOMHS). Arch Intern Med, 1997; 157: 638-48.
13. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet, 1998; 351: 1755-62.
14. Mallion J.M., Gaudemaris R.D. et al. Day and night blood pressure values in normotensive and essential hypertensive subjects assessed by twenty-four-hour ambulatory monitoring. J. Hypertens, 1990; 8: 49-55.
15. Prichard B.N.S., Simmons R., Rooks M.J. et al. A double – blind comparison of moxonidine and atenolol in the management of patients with mild – to – moderate hypertension. J. Cardiovsc Pharmacol, 1992; 20 (Suppl. 4): S45-16 Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 1988; 37: 1595-607.
16. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. Drug safety, 2001; 24: 1155-65.
17. Мітченко О.І. Патогенетичні основи метаболічного синдрому // Нова медицина. – 2004. – № 4. – С. 20-24.
18. Мітченко О.І. Менопаузальний метаболічний синдром // Нова медицина. – 2005. – № 4. – С. 18-23.
19. Мычка В.Б., Богиева Р.М., Чазова И.Е. Акарбоза – средство профилактики множественных сердечно-сосудистых факторов риска метаболического синдрома // Клин. фармакол. и тер. – 2003. – № 12(2). – С. 80 № 3.
20. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. № 3. – С. 32-8.

Регистрационное свидетельство № UA/0315/01/01, UA/0315/01/02, UA/0315/01/03.



Этому пациенту Вы назначите

Физиотенз®
моксонидин 0,4 мг

РАЗРЫВАЕТ ЗАМКНУТЫЙ КРУГ:
нормализует артериальное давление,
снижает инсулинорезистентность

SOLVAY PHARMA

Представительство компании Солвей Фармацевтикалз ГмбХ в Украине:
01133, г. Киев, ул. Щорса, 31 этаж, тел.: (044) 252-8790, 230-2098, 230-2984
www.solvay-pharma.com.ua www.cardiopractic.com.ua

Консигнационный склад:
ООО "ЮЛГ", 04070, г. Киев, ул. Сковороды, 2, тел.: (044) 238-6567 www.yulg.kiev.ua

П.И. Никульников, д.м.н., А.В. Ратушнюк,
Институт хирургии и трансплантологии АМН Украины, г. Киев

История развития хирургии сонных артерий

Роль окклюзии сонных артерий в развитии неврологических заболеваний пытались выяснить на протяжении более двадцати веков. Некоторые представления о болезнях, связанных с поражением сонных артерий, известны со времен Древней Греции. Гиппократ (конец IV века до н. э.) не только использовал термин «апоплексия», но дал точное описание клиники инсульта, продромальных симптомов нарушения мозгового кровообращения и транзиторных ишемических атак [1]. Он утверждал, что повреждения сонной артерии приводят к контралатеральной гемиплегии [2].

По мнению Руфа Эфесского (около 100 г. н. э.), термин «сонная» означает «оглушенный ударом, пораженный либо впадший в сон». Это связывают с тем, что сдавливание артерии вызывало у человека потерю сознания – «сон». Подобное описание встречается и в работах Амбруаза Паре: «...артерии, которые называются сонными, или сопорозными, являются артериями сна» [3].

Впервые значимое описание церебральных сосудов, включая и вертебро-базилярную систему, сделал швейцарский врач Ехан Якоб Вепфер. В своем трактате об апоплексии, изданном в 1658 году в Шаффхаузине, он писал, что именно сонные артерии обеспечивают кровоснабжение мозга. Он же первым отметил связь между патологическими изменениями в церебральных сосудах и симптомами церебральной ишемии [4].

Томас Виллис, руководствуясь работами Вепфера, Кассарио и других, в 1664 году создал свою анатомию мозга [5]. Хотя он не был первым, кто описал сосудистый круг основания мозга и который сейчас носит его имя, но его трактат, иллюстрированный Кристофером Вреном, признан истинным шедевром [6].

Хронология изучения заболеваний каротидной бифуркации

В 1809 году известный британский хирург Астли Купер высказал мнение о возможности развития инсульта после лигирования сонной артерии [7]. Спустя 20 лет Аберкромби отметил аналогию между патогенезом церебральной ишемии и гангреной нижних конечностей [8]. Взаимосвязь между поражением экстракраниальных артерий и инсультом изучена Гулом в 1855 году [9]. Спустя год Р. Вирхов описал каротидный тромбоз с развившейся ипсилатеральной слепотой [10].

Первые предложения по восстановлению кровоснабжения мозга представил Т. Глюк в своем трактате «Die moderne Chirurgie des circulations Apparates», который был опубликован в Германии в 1898 году [11]. Он также был первым, кто заменил в экспериментах на животных сегмент общей сонной артерии графтом вены. В 1881 году Ф. Пензольд [12] довольно точно описал клиническую картину тромбоза внутренней сонной артерии, но синдром, состоящий из временного гемипареза, афазии и кратковременной потери сознания, впервые отнес к окклюзионной болезни сонной артерии Г. Чиари (1905 год) [13].

Значительную роль в изучении окклюзий экстракраниальных артерий сыграл Хант. В 1914 году он детально охарактеризовал клинические синдромы контралатеральной гемиплегии и ипсилатеральной кратковременной потери зрения, возникновение которых связывал с окклюзионной болезнью сонной артерии, подчеркивая, что последнее – типичная причина «размягчения мозга» и инсульта. Ученый продемонстрировал случай, связывающий экстракраниальную цереброваскулярную болезнь с инсультом, и был убежден, что «во всех случаях, характеризующихся церебральными симптомами сосудистого происхождения, главные артерии шеи необходимо тщательно исследовать на возможность уменьшения либо отсутствия пульсации».

В 1914 году Р. Матас предложил компрессионный тест, позволяющий оценить возможности коллатерального кровообращения головного мозга [14-15].

В 1927 году на сессии Общества неврологов в Париже первый доклад о церебральной ангиографии сделал Эгас Мониц (Лиссабон, Португалия) [16]. Он показал пять удовлетворительных ангиограмм пациентов, где в качестве контраста использовали бромид стронция и йодид соды, вводимые интракаротидно [17].

В 1936 году О. Сьеквистом впервые с помощью ангиографии была диагностирована каротидная окклюзия [18]. Год спустя Э. Мониц представил 4 пациентов, которым диагноз «окклюзия внутренней сонной артерии» был поставлен с помощью ангиографии, отметив при этом, что «когда клинические симптомы предполагают окклюзию внутренней сонной артерии, церебральная ангиография всегда обеспечивает высокую диагностическую надежность» [19]. Исследования в период с 1944 по 1948 годы показали, что симптомы каротидной болезни могут быть вызваны не только полной окклюзией, но и стенозом артерий в одном или нескольких местах, что прослеживалось в довольно большой группе пациентов [20].

В 1950-х годах атеросклеротическую окклюзию характеризовали как часто возникающее и клинически диагностируемое явление. В 1955 году К. Милликан описал синдром «транзиторной недостаточности артериальной системы сонных артерий» [21], признаки синдрома были похожи на «церебральную перемежающуюся хромоту»; о последней еще в 1914 году говорил Д. Хант [22]. Особое значение придавалось взаимосвязи между атаками, состоянием коллатеральной циркуляции мозга и изменениями кровяного давления. Это также было продемонстрировано в клинических наблюдениях Д. Мейера и его

помощников в 1956 году; они воспроизвели клинику недостаточности мозгового кровообращения у пациентов с окклюзионно-стенотическим поражением сонных артерий, изменяя их положение на наклоненном столе [23].

В 40-50-х годах прошлого века Карл Фишер и Рамси Хан сделали, возможно, самые важные открытия в выявлении и объяснении клинической картины заболеваний, вызванных стенозом сонной артерии [19, 22, 24, 25]. К. Фишер возродил теорию Чиари, согласно которой бляшки каротидной бифуркации с изъязвленной поверхностью вызывают эмболию церебральных сосудов. К. Фишер также настаивал на том, что «сосудистая хирургия должна искать способ реконструкции пораженной сонной артерии уже в период транзиторных неврологических нарушений» [24]. Э. Хатчисон и П. Ейтц особое значение придавали эффективности коллатеральных связей между наружной и внутренней сонными артериями. В 1957 году они доказали, что эти коллатерали являются более эффективными, чем компенсаторный кровоток через позвоночные артерии [26].

Нереконструктивная каротидная хирургия

Первые операции на сонных артериях выполнялись в основном при их травме и ограничивались только лигированием. Жан Льюис Петит первым отметил, что «окклюзия сонной артерии – это состояние, совместимое с жизнью». Подобное заключение он сделал на основании наблюдения за пациентом с аневризмой сонной артерии, лечение которого продолжалось 7 лет, а после его смерти при вскрытии обнаружилось, что просвет сосуда полностью закупорен «старым» тромбом [29].

Первый доклад, посвященный лигированию общей сонной артерии, сделал Амбруаз Паре еще в 1552 году. Однако у его пациента после операции развились афазия и контрлатеральная гемиплегия [3]. Выборочное лигирование общей сонной артерии, которое имело положительный результат, провел Хебенстрайт, сообщив об этом в 1793 году [30]. А первый случай, опубликованный в английской литературе, был описан Джоном Абернати в 1811 году. Д. Абернати, ученик Хантера, оперировал мужчину с прободением сонной артерии рогами коровы. Пациент пережил операцию без осложнений, но на следующий день у него развилась гемиплегия с последующим летальным исходом. И хотя событие произошло в 1798 году, о нем не сообщалось до 1811 года [31-32]. В 1843 году А. Твичел объявил об удачной операции по сшиванию сонной артерии после колотой травмы [33].

Первые операции при аневризмах сонных артерий заключались в лигировании артерии дистальнее и проксимальнее аневризматического мешка. Такие операции были выполнены М. Когсвелом в 1803 году [34], А. Купером – в 1809-м [35]. Первый пациент А. Купера умер от кровотечения, второй – от инфекционных осложнений. 22 июня 1809 года А. Купер повторил операцию. На этот раз послеоперационный период протекал благополучно, а пациент прожил после операции еще 13 лет [35].

Лигирование оставалось методом выбора в лечении аневризм сонной артерии почти до начала XX века и проводилось не только при аневризмах и повреждениях сонных артерий, но и при опухолях с прорастанием в стенку сосуда, артериовенозных соустьях и пр. до тех пор, пока опасность такой процедуры не стала очевидной.

На протяжении 30-40-х годов XX века основным методом выбора при окклюзии экстракраниальной части внутренней сонной артерии оставалось удаление окклюзированного сегмента и лигирование проксимального и дистального сегментов для предотвращения дистальной эмболизации артерий мозга. В нескольких случаях отмечался благоприятный исход [37-39].

Для полноты описания истории развития каротидной хирургии необходимо отметить деятельность Г. Скиарони. В 1948 году он провел операцию, которую назвал «инверсия циркуляции мозга». Операция заключалась в создании анастомоза между общей сонной артерией и внутренней яремной веной. Ожидалось, что артериовенозная фистула увеличит церебральный поток крови, смягчит симптомы паралича и эпилептических приступов, излечит гипертонию. Вскоре примеру Г. Скиарони последовали и другие, получая разные, порой отличные, результаты. Благодаря восторженным заявлениям данная методика использовалась несколько лет, пока полностью не дискредитировала себя в виду нарастания числа неблагоприятных исходов [40].

Реконструктивная хирургия неокклюзионных заболеваний экстракраниальных артерий

В 1898 году Т. Глюк в Германии [11], в 1902-м – М. Жабулай во Франции [36], а А. Карел и Гетри в США экспериментально доказали возможность восстановления кровотока в поврежденной сонной артерии путем вшивания венозного графта [41-43].

Первые успешные реконструкции сонных артерий были проведены пациентам с аневризмами задолго до подобных операций при их окклюзионно-стенотическом поражении. Причина очевидна – хирургам, оперировавшим аневризмы, это удавалось благодаря возможности диагностики поражения артерии с помощью простейших методик – осмотра и пальпации. Они не ожидали развития ангиографии, без которой наличие окклюзии или стеноза сонной артерии практически невозможно установить.

Первым хирургом, который восстановил целостность сонной артерии после резекции аневризмы или фактически после любого повреждения сонной артерии, был Паржевский. В 1916 году он резецировал артериовенозную аневризму общей сонной артерии и восстановил целостность артерии с помощью ее анастомоза по типу «конец в конец» [44]. Его примеру успешно последовал Г. Хаберер, который в 1918 году выполнил резекцию поврежденного участка общей сонной артерии с дальнейшим наложением анастомоза по типу «конец в конец» раненному в шею солдату. В последующие годы Лексер и Денк сообщили об успешных подобных оперативных вмешательствах при ложных аневризмах общей сонной артерии после различных ранений [45].

Редко упоминается о том, какую важную роль в развитии хирургии экстракраниальных артерий сыграли онкологи. Хирургические вмешательства с возможным радикальным удалением опухоли, в которую часто были вовлечены сонные артерии, требовали их резекции с последующим лигированием либо реконструкцией. Лигирование сонной артерии на начальных этапах приводило к неприемлемому уровню смертности и развитию инсультов.

Онкохирургам, как и их коллегам, оперирующим аневризмы, не мешало отсутствие соответствующих диагностических технологий и оборудования для диагностики.

Это стало большим преимуществом во времени по сравнению с теми, кто занимался лечением окклюзий сонных артерий. Первым сообщением о реконструкции сонной артерии был доклад Гарри Слоана (Великобритания), который в июле 1920 года оперировал пациента с рецидивным раком губы с метастазами в области шеи. Он писал: «Мы повредили сонную артерию, поскольку она находилась в рубцовой ткани, окружающей опухоль. Кровотечение было приостановлено зажатием пальцем артерии над и под дефектом стенки, который имел длину 3-4 см. Мы решили удалить поврежденную часть и наложить анастомоз по типу «конец в конец». Используя москитный гемостатический зажим в качестве держателя иголки, нам удалось наложить швы, применяя метод Кареля» [46]. Пациент полностью выздоровел без неврологических осложнений.

В 1938 году Э. Эндерлен в своей статье об опухоли сонной артерии описал аналогичный случай, произошедший 20 лет назад [47].

Очень важной, но не очень известной фигурой в области хирургии сонных артерий был Джон Конли, работающий в госпитале Св. Винсента в Нью-Йорке в начале 50-х годов прошлого века. Специализация Д. Конли – онкологическая хирургия шеи. В ходе операций он иногда резецировал сегменты внутренних и общих сонных артерий. Помня, с одной стороны, о «чрезвычайном риске прекращения кровотока по сонным артериям», а с другой – «о надежде на спасение пациентов, которые все равно умрут от рака или смертельного каротидного кровотечения», Д. Конли разработал методику операции. Смысл ее состоял в наложении анастомоза между дистальными сегментами наружной и внутренней сонных артерий, которые позволяли крови течь по коллатеральным соединениям наружной артерии с контралатеральной стороны в наружную сонную артерию на стороне поражения. Описывая в 1952 году эту отнюдь не гениальную технику, Д. Конли отметил, что сосудистые трансплантаты окажутся даже более выгодными для поддержания нормального кровотока в мозг. Год спустя он впервые сообщил о случае, прежде неизвестном в хирургической литературе, когда часть сонной артерии, разорванная в результате облучения, была замещена сегментом аутогенной подкожной вены. Кроме того, в этом докладе были представлены истории болезней, в которых описывалась группа пациентов, прооперированных по поводу опухолей каротидного тела или рака шеи. При выполнении этих операций удаление сонной артерии являлось необходимостью. Благодаря разработанной методике Д. Конли успешно заменил общие и внутренние сонные артерии у 11 пациентов. Первого пациента он оперировал в марте 1951 года, скорректировав дефект внутренней и общей сонных артерий путем «немедленного анастомоза сегмента большой подкожной вены в эту область» [48]. Успешные операции значительного количества пациентов, безусловно, говорят о том, что Д. Конли – хирург будущего.

Развитие хирургии окклюзионно-стенотических поражений сонных артерий

Как и многие другие хирургические операции, хирургия окклюзионных поражений сонных артерий развивалась неоправданно длительный период времени, но широкое развитие получила только сегодня. Это особенно справедливо, если учесть, что сложные оперативные вмешательства на сонных артериях, включая резекцию артерии с последующим анастомозированием «конец в конец», либо замещением при аневризмах сонных артерий и удалении опухолей шеи с вовлечением каротидных артерий, выполнялись еще за 30 лет до первых операций по каротидной окклюзии.

Определенные сложности существуют в установлении хронологии основных достижений в хирургии окклюзий сонной артерии. Например, первая каротидная реконструкция в виде резекции пораженного сегмента и формирования анастомоза между дистальным и проксимальным сегментами была выполнена в 1951 году, но о ней не сообщали вплоть до 1954 года. Первая успешная каротидная эндартерэктомия проведена в 1953 году, но доложили и подробно описали ее лишь 19 лет спустя [49].

История восстановительной хирургии в лечении окклюзий сонных артерий начинается в первой половине 50-х годов прошлого века с отчаянных попыток помочь пациентам с острыми инсультами. Для диагностики широко применялась и совершенствовалась ангиография, разрабатывались методики по восстановлению кровотока в сонных артериях, которые позднее привели к использованию каротидной эндартерэктомии с или без использования ангиопластики заплатой, как основной процедуры для большинства случаев лечения каротидных окклюзий и стенозов.

Гордон Мюррей (Торонто, Канада) был, видимо, первым, кто в 1950 году провел успешную операцию по восстановлению кровотока в окклюзированной общей сонной артерии. Первая реконструкция окклюзированной внутренней сонной артерии была выполнена в Буэнос-Айресе (Аргентина) в 1951 году 41-летнему мужчине, который обратился в Институт экспериментальной медицины с жалобами на судороги, потери сознания, афазию, слепоту левого глаза и с правосторонним гемипарезом. Перкутанная каротидная ангиография слева показала выраженный стеноз устья внутренней сонной артерии. Пациента оперировали Р. Кэреа, М. Молина, Д. Мерфи. Во время операции внутреннюю сонную артерию пересекли на 5 мм выше измененного участка, наружную сонную артерию – на таком же уровне, затем артерии анастомозировали «конец в конец» с дистальным сегментом общей сонной артерии. Явления гемипареза и афазии были полностью купированы, однако пациент остался слепым на левый глаз. Ангиография подтвердила проходимость сосудов. О случае сообщили четыре года спустя [50-52].

Хотя техника эндартерэктомии была предложена для лечения атеросклеротических окклюзий аортоповздошного сегмента Д. Дос Сантосом еще в 1947 году, прошло 15 лет, прежде чем Струлли, Хурвитт и Бланкенберг 28 января 1953 года в госпитале Монтефиоре в Нью-Йорке попытались использовать ее для лечения каротидной окклюзии [53]. У их пациента, 52-летнего мужчины, диагностировали окклюзию внутренней сонной артерии из-за выраженного атеросклероза с тромбозом просвета. Во время операции «убрали часть тромба с интимой, ...но ретроградного тока крови добиться не удалось». Процедура завершилась резекцией сонной артерии, но кровоток не был восстановлен. Авторы сделали вывод, что «если бы диагноз был установлен раньше, то оперативное вмешательство было бы успешным» [54].

Первую успешную эндартерэктомию 7 августа 1953 года выполнил М. ДеБэки 53-летнему мужчине с транзиторными ишемическими атаками. Диагноз установили без проведения ангиографии, поскольку «опубликованные доклады показали, что атеросклеротические повреждения наиболее часто локализуются в области бифуркации общей сонной артерии». Обследовали левую каротидную бифуркацию и удалили «хорошо ограниченную атеросклеротическую бляшку, вызывающую выраженный стеноз устья внутренней и наружной сонной артерии», и «частично организованный свежий тромб, который частично выполнял просвет общей сонной артерии» [55-56].

Операцию, которая стала толчком к развитию каротидной хирургии, провели Г. Исткот, Д. Пикеринг и Чарли Роб 19 мая 1954 года, сообщив об этом в ноябрьском номере журнала «Ланцет» [57]. Их пациенткой была женщина, которая страдала транзиторными ишемическими атаками и чья левая каротидная бифуркация была сильно стенозирована артериосклеротической бляшкой. В ходе операции, которую проводили в условиях умеренной гипотермии, общая сонная артерия была выделена и лигирована, а каротидная бифуркация, содержащая стенозирующую бляшку, – резецирована. Кровоток по сонным артериям восстановили наложением прямого анастомоза между общей и внутренней сонными артериями. Пациентка полностью выздоровела после операции, в дальнейшем проявлений церебральной ишемии у нее не наблюдалось.

В последующие годы значительное влияние на развитие хирургии окклюзионно-стенотических повреждений сонных артерий оказывали такие ученые, как М. ДеБэки, Г. Исткотт, Ч. Роб, Д. Томпсон, О. Мур, Бейкер и Е. Вейли [55, 56, 58].

7 июля 1954 года Ф. Денман, Д. Эйни и В. Дьюти провели операцию, которая включала резекцию сонной артерии и замену удаленных сегментов лиофилизованными гомографтами. Особое значение придавалось восстановлению кровотока в наружной сонной артерии из-за коллатеральных связей глазной артерии и Виллизиева круга [59].

В 1956 году П. Лин, Г. Джавид и Е. Дойл в военном госпитале Мэдиджэн (Вашингтон) использовали аутогенный подкожный венозный графт для восстановления кровотока во внутренней сонной артерии после резекции окклюзированного сегмента [60].

В литературе первое сообщение о успешной каротидной эндартерэктомии с использованием временного шунтирования сделали 4 марта 1956 года Д. Кули, Аль-Нааман и К. Картон из госпиталя в Хьюстоне. «Поливиниловый шунт использовали для поддержания церебрального кровотока на момент пережатия сонных артерий и удаления из последних атеросклеротических бляшек» [61].

В августе 1956 года К. Леонс и Д. Галбреит применили метод подключично-сонного шунтирования при окклюзии начального отдела общей сонной артерии для исключения возможной каротидной окклюзии, используя аллопротез, изготовленный из нейлона [62]. Анастомоз «бок в бок» между внешней и внутренней сонными артериями при окклюзиях начального отдела внутренней и наружной сонных артерий был использован Вагнером в 1958 году. В этом же году В. Филдз, Э. Крауфорд и М. ДеБэки провели замену сонной артерии дакроновым аллографтом. Подобную операцию выполнили Ван Ален и его сотрудники с помощью гомографтов [63-64]. В следующем, 1959-м, году Г. Бансон провел первую операцию шунтирования от дуги аорты до общей сонной артерии. Транспозицию подключичной артерии в общую сонную артерию выполнил и описал Д. Паррот в 1964 году [67-68].

Ретроградное давление внутренней сонной артерии (давление, измеряемое во внутренней сонной артерии после проксимального пережатия), как гемодинамический индикатор коллатерального церебрального кровотока, в 1960 году описал Э. Кроуфорд и соавт.

Временное внутрипросветное шунтирование крови по обходному пути применяли Микал, Хежнал и Фест во время каротидных реконструкций в институте экспериментальной хирургии в Праге в 1966 году [69]. Они использовали небольшие пластиковые трубки, внедренные через артериотомный разрез дистально и проксимально в артерию для поддержания церебральной перфузии.

В начале 1960-х годов Д. Томпсон и соавт. настаивали на выборочном применении временного шунтирования сонной артерии. Тактика определялась измерением величины ретроградного давления во внутренней сонной артерии. Это же рекомендовал в 1969 году О. Мур и соавт., а на основании электроэнцефалографического мониторинга в 1980-м Келлоу и соавт. [70-73].

Конец XX века ознаменовался значительным ростом числа хирургических вмешательств при окклюзионно-стенотических поражениях сонных артерий. Это, видимо, связано не с разработкой и внедрением новых методик и технологий оперативного лечения, а с проведением широкомасштабных рандомизированных исследований в США и Европе. Последние пытались с позиций доказательной медицины выявить преимущества хирургического лечения у асимптомных и симптомных неврологических пациентов, а также выработать четкие показания к хирургическому лечению. Самые крупные из них – ECST (1996), NASCET (1991), ACAS (1995) – продемонстрировали преимущество хирургического лечения у асимптомных и симптомных пациентов с высокой степенью стеноза внутренней сонной артерии (70-99%) по сравнению с консервативным лечением [74-77].

Каротидная ангиопластика

Ангиопластика внутренней сонной артерии впервые была выполнена и описана в 1967 году Д. Моррисом, А. Летчером и М. ДеБэки при лечении фибромускулярной дисплазии. Они применяли открытую технику с использованием дилататора, который ранее использовали для расширения желчных протоков. У 12 пациентов, у которых был применен этот метод лечения, отсутствовали неврологические осложнения [78].

В 1977 году К. Матиас доложил об перкутанной ангиопластике внутренней сонной артерии [79]. В 1994 году Маркс и его коллеги из Станфордского университета опубликовали опыт использования стента Palmaz для дилатации и стентирования внутренней сонной артерии двух пациентов, у которых консервативное лечение было неэффективным. Полагаясь на удачный результат, авторы заявили, что стентирование сосуда можно использовать наряду с ангиопластикой экстракраниальных артерий, и этот вид вмешательств обеспечивает более длительный положительный эффект, позволяет избежать осложнений [80].

Э. Дитрих, Ндиае и Рейд с 1993 до 1995 годы провели дилатацию и стентирование 117 артерий 110 пациентам. Положительный эффект на протяжении 30 дней составлял 89,1%. Однако авторы сознавали, что уровень серьезных неврологических осложнений в 10,9% и транзиторных ишемических атак был слишком высоким, чтобы рекомендовать широкое применение метода. Позже выяснилось, что причиной возникновения неврологических осложнений являлась дистальная эмболизация фрагментами атеросклеротичекой бляшки и пристеночными тромбами. Это стало предпосылкой для разработки нейропротекторных систем – «ловушек», использование которых позволило приблизить уровень осложнений при эндоваскулярных интервенциях на сонных артериях к такому же, как и при выполнении каротидной эндартерэктомии [81-84].

В настоящее время применение как открытых хирургических вмешательств на сонных артериях, так и рентгенэндоваскулярных возможно только в высокоспециализированных ангиохирургических центрах, с современным оборудованием, квалифицированным персоналом, где уровень летальности и послеоперационных неврологических осложнений достаточно низок.

Мы попытались как можно полнее изложить эволюцию современного понимания каротидной болезни и ее лечения – с античных времен до наших дней. Однако никакая история не является полной, поэтому приносим наши извинения тем, кого ввели в заблуждение возможными ошибками и неточностями.

Неоспоримо и то, что лечение каротидной болезни продолжает эволюционировать. Процедуры, которые 50 лет назад считались нереальными, сейчас получили широкое распространение. Эндоваскулярные вмешательства являются многообещающими, и, вне сомнения, они внесут изменения в хирургическую практику завтра. По мнению авторов, как эндоваскулярные, так и открытые хирургические вмешательства имеют полное право на жизнь при адекватном выборе показаний, они должны не конкурировать, а дополнять друг друга. И поскольку каждое поколение привносит свой вклад, прежние «истины» будут подвергаться сомнениям, а новые технологии окажутся более успешными.

Литература

1. Adams F. The genuine works of Hippocrates. New York: William Wood, 1886.
2. Dandy W. Results following ligation of the internal carotid artery. Arch Surg 1942; 45:521-533.
3. Pare A. The works of that famous chirurgion Ambrose Parey, Translated out of Latin and compared with the French by Thomas Johnson: From the first English edition, London, 1634. New York: Milford House, 1968.
4. Wepfer J. Observatio Anatomica. Zurich; 1704.
5. Wolpert S.M. The circle of Willis. AJNR Am J. Neuroradiol 1997; 18:1033-1034.
6. Dalley II A.F. Thomas Willis 1621-1675. Clin Anat 2002; 15:2-3.
7. Cooper A. Account of the first successful operation performed on the common carotid artery for aneurysm in the year 1808, with post-mortem examination in 1821. Guy's Hosp Rep 1836; 1: 53-59.
8. Abercrombie J. Pathological and practical researches on disease of bran and cor. Edinburgh. 1828.
9. Thompson J. The development of carotid artery surgery. Arch Surg 1973; 107:643-648.
10. Virchow R. Thrombose and Embolie: Gefassen Zundung und septische Infektion in gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt: A.M. Meidinger, 1856.
11. Gluck T. Die moderne chirurgie des circulations apparates. Berl Klin 1898; 129:1-29.
12. Penzoldt F. Uber thrombose (autochtone oder embolische) der carotis. Dtsch Arch Klin Med 1881; 28:80-93.
13. Chiari H. Uber das Verhalten des Teilungswinkels der carotis bei der endarteritis chronica deformans. 1905.
14. Matas R. Testing the efficiency of the collateral circulation as a preliminary to the occlusion of the great surgical arteries. JAMA, 1914; 63:1441-1447.
15. Bailliart P. Circulation arterielle retinienne: essais de la determination de la tension arterielle dans les branches del'artere centrale de la retine. Ann Ocul 1917; 154:257-271.
16. Moniz E. L'encephalographie arterielle; son importance dans la localization des tumeurs cerebrales. Rev Neurol 1927; 2: 72-90.
17. Babinski M. Discussion of Moniz, E: L'encephalographie arterielle; son importance dans la localisation des tumeurs cerebrales. Rev Neurol (Paris), 1927; 2:72-90.
18. Sjoqvist O. Uber intrakranielle aneurysmen der arteria carotis und deren beziehung zur ophthalmoplegischen migraine. Nervenarzt, 1936; 9:233-241.
19. Fisher C. Clinical syndromes in cerebral arterial occlusion. In:Fields W., ed. Pathogenesis and treatment of cerebrovascular disease.Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1961.
20. Dandy W. Surgery of the brain. Hagerstown, P.A:W.F. Prior, 1945.
21. Millikan C., Siekert R., Whisnant J. Cerebral vascular diseases. New York: Grune and Stratton, 1955.
22. Hunt J. The role of the carotid arteries in the causation of vascular lesions of the brain, with remarks on certain special features of the symptomatology. Am J Med Sci, 1914; 147:704-713.
23. Meyer J., Leiderman H., Denny-Brown D. Electroencephalographic study of insufficiency of the basilar and carotid arteries in man. Neurology 1956; 6:455-477.
24. Fisher C., Adams R. Observations on brain embolism with special reference to the mechanism of hemorrhagic infarction [abstr.]. J Neuropathol Exp Neurol 1951; 10:92-93.
25. Fisher C., Gore I., Okabe N., White P. Atherosclerosis of the carotid and vertebral arteries; extracranial and intracranial. J Neuropathol Exp Neurol 1965; 24:455-476.
26. Hutchinson E., Yates P. Cortico-vertebral stenosis. Lancet 1957; 1: 2-8.
29. Cutter I. Ligation of the common carotid artery: Amos Twitchell. Surg Gynecol Obstet (Internat Obstet Surg) 1920; 48:1-3.
30. Hamby W. Intracranial aneurysms. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1952.
31. Abernathy J. Surgical observations on injuries of the head. Philadelphia: Dobson, 1811.
32. Abernathy J. Surgical works. London: Longman, 1815.
33. Twitchell A. Gunshot wound of the face and neck treated by ligation of the carotid artery. N Engl Q J Med Surg 1843; 1: 188-193.
34. Cogswell M. Account of an operation for the extirpation of a tumour, in which a ligature was applied to the carotid artery. N Engl J Med 1824; 13:357-360.
35. Cooper A. Second case of carotid aneurysm. Me Chir Trans 1809; 1:222-233.
36. Jaboulay M. Chirurgie des arteres, ses applications aquelques lesions de l'artere femoral. Semin Med 1902; 22:405-406.
37. Leriche R. Arterectomy in the treatment of localized arterial obliteration. Am J Surg 1931; 14:55-67.
38. Chao W., Kwan S., Lyman R., Loucks H. Thrombosis of the leftт internal carotid artery. Arch Surg 1938; 37:100-111.
39. Hurwitt E., Carton C., Fell S., Kessler L., Scidenberg B., Shapiro J. Critical evaluation and surgical correction of obstructions in the branches of the aortic. Ann Surg 1960; 152: 472-484.
40. Sciaroni G. Reversal of circulation of the brain. Am J Surg 1948; 76:150-164.
41. Carrel A. Results of transplantation of blood vessels, organs and limbs. JAMA 1908; 51:1662-1667.
42. Carrel A. Uniterminal and biterminal venous transplantations. Surg Gynecol Obstet 906; 2:266.
43. Carrel A., Morel B. Anastomose bout a bout de la jugulaire et de la jugulaire et de la carotide primitive. Lyon Med 1902; 99: 114-116.
44. Gurdjian E., Webster J. Thrombosis of the internal carotid artery in the neck and in the cranial cavity: symptoms and signs, diagnosis and treatment. Trans Am Neurol 1951; 241: 242-254.
45. Monig S., Walter M., Erasmi H., Pichlmayer H., von Haberer H. A forgotten pioneer in vascular surgery. Ann Vasc Surg 1997; 11:186-188.
46. Sloan H. Successful end-to-end suture of the common carotid artery in man. Surg Gynecol Obstet 1921; 33:62-64.
47. Enderlen E. Surgery of carotid body tumors. Zentralbl Chir 1938; 46:2530-2531.
48. Conley J., Pack G. Surgical procedure for lessening the hazard of carotid bulb excision. Surgery 1952; 31:845-858.
49. Murphy J. Resection of arteries and veins injured in continuity; end-to-end suture: experimental and clinical research. Med Record 1897; 51:73.
50. Gurdjian E., Webster J. Thrombo-endarterectomy of the carotid bifurcation and the internal carotid artery. Surg Gynecol Obstet 1958; 106:421-426.
51. Ross R., McKusick V. Aortic arch syndromes: diminished or absent pulses in arteries arising from the aortic arch. Arch Intern Med 1953; 92:701-740.

52. Carrea R., Molina M., Murphy G. Surgery on spontaneous thrombosis of the internal carotid in the neck; carotido-carotid anastomosis: case report and analysis of the literature on surgicalcases. Medicine 1955; 15:29-39.
53. dos Santos J. Sur la desobstruction des thromboses arterielles anciennes. Mem Acad Chir, 1947; 73:409-411.
54. Rob C. Technique of surgical therapy. In: Millikan C., Siekert R., Whisnant J., eds. Cerebral vascular diseases. New York: Grune and Stratton, 1961: 112.
55. DeBakey M., Crawford E., Cooley D., Morris G.J. Surgical considerations of occlusive disease of innominate, carotid, subclavian and vertebral arteries. Ann Surg 1959; 149:690-710.
56. DeBakey M. Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency: nineteen-year follow-up. JAMA 1975; 233: 1083-1085.
57. Eastcott H., Pickering G., Rob C. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. Lancet 1954; 267(2): 994-996.
58. Wylie E., Ehrenfeld W. Extracranial occlusive cerebrovascular disease, diagnosis and management. Philadelphia:WB Saunders, 1970.
59. Denman F., Ehni G., Duty W. Insidious thrombotic occlusion of cervical carotid arteries treated by arterial graft: a case report. Surgery 1955; 38:569-577.
60. Lin P., Javid H., Doyle E. Partial internal carotid artery occlusion treated by primary resection and vein graft. J Neurosurg 1956; 13: 650-655.
61. Cooley D., Al-Naaman Y., Carton C. Surgical treatment of arteriosclerotic occlusion of common carotid artery. J Neurosurg 1956; 13:500-506.
62. Lyons C., Galbraith G. Surgical treatment of atherosclerotic occlusion of the internal carotid artery. Ann Surg 1957; 146: 487-498.
63. Crawford E., DeBakey M., Blaisdell F., Morris G.J., Fields W. Hemodynamic alterations in patients with cerebral arterial insufficiency before and after operation. Surgery 1960; 48:76-94.
64. Crawford E., DeBakey M., Fields W. Roentgenographic diagnosis and surgical treatment of basilar artery insufficiency. JAMA 1958; 168:509-514.
65. Roberts B., Peskin G.,Wood F. Internal carotid artery thrombosis. Arch Surg 1958; 76:483-491.
66. Van Allen M., Blodi F., Brintnall E. Retinal artery blood pressure measurements in diagnosis and surgery of spontaneous carotid occlusions. J Neurosurg 1958; 15:19-29.
67. Bahnson H., Spencer F., Quattlebaum J.J. Surgical treatment of occlusive disease of the carotid artery. Ann Surg 1959; 149: 711-720.
68. Parrott J. The subclavian steel syndrome. Arch Surg 1964; 88: 661-665.
69. Mical V., Hejhal J., Hejhal L., Firt P. Zeitweilige Shunts in der vaskularen Chirurgie. Thoraxchirurgie 1966; 14:35.
70. Thompson J., Austin D., Patman R. Endarterectomy of the totally occluded carotid artery for stroke. Arch Surg 1967; 95: 791-801.
71. Thompson J., Austin D., Patman R. Carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency: long-term results in 592 patients followed up to thirteen years. Ann Surg 1970; 172:663-679.
72. Moore O., Karlan M., Sigler L. Factors influencing the safety of carotid ligation. Am J Surg 1969; 118:666-668.
73. Callow A., David M. Hume memorial lecture. An overview of the stroke problem in the carotid territory. Am J Surg 1980; 140: 181-191.
74. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet 1998; 351:1379-1387.
75. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. New Engl J Med 1991; 325:445-453.
76. Rothwell P.M., Gutnikov S.A., Warlow C.P. Reanalysis of the final results of the European carotid surgery trial. Stroke 2003; 34: 514-523.
77. Young B., Moore W.S., Robertson J.T., Toole J.F., Ernst CB., Cohen S.N. et al. An analysis of perioperative surgical mortality and morbidity in the asymptomatic carotid atherosclerosis study.
78. ACAS investigators. Asymptomatic carotid artherosclerosis study. Stroke 1996; 27:2216-2224.
79. Morris G., Lechter A., DeBakey M. Surgical treatment of fibromuscular disease of the carotid arteries. Arch Surg 1968; 96: 636-643.
80. Mathias K. A new catheter system for percutaneous transluminal angioplasty (PTA) of carotid artery stenoses. Fortschr Med 1977; 95:1007-1011.
81. Marks M., Dake M., Steinberg G., Norbash A., Lane B. Stent placement for arterial and venous cerebrovascular disease: preliminary experience. Radiology 1994; 191:441-446.
82. Diethrich E., Mouhamadou N., Reid D. Stenting in the carotid artery: initial experience in 110 patients. J Endovasc Surg 1996; 3: 42-62.
83. Naylor A., Bolia A., Abbott R., Pye I., Smith J., Lennard N. et al. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. J. Vasc Surg 1998; 28: 326-334.
84. Vieth F., Amor M., Ohki T., Beebe H., Bell P., Bolia A. et al. Current status of carotid bifurcation angioplasty and stenting based on a consensus of opinion leaders. J. Vasc Surg 2001; 3:S111-S116.
85. Ouriel K., Yadav J.S. The role of stents in patients with carotid disease. Rev Cardiovasc Med 2003; 4:61-67.

Уважаемые читатели!

Нас интересует ваше мнение относительно информационного наполнения журнала. Мы будем рады вашим предложениям и пожеланиям. Конструктивный диалог позволит журналу «Практична ангіологія» стать надежным помощником в практике врача. Присылайте вопросы и пожелания на почтовый/электронный адрес редакции:

03049, г. Киев, ул. Богдановская, 10, оф. 20

E-mail: pm@health-ua.com

Внимание! Подписка на 2006 год

• Юридическим лицам: для оформления подписки необходимо обратиться для получения счет-фактуры по телефону **(044) 246-34-66, 246-10-94**

• Физическим лицам: если Вы заинтересованы получать журнал «Практична ангіологія» в 2006 году, заполните анкету и отправьте по адресу:

03049, г. Киев, ул. Богдановская, 10, оф. 20

Прізвище, ім'я, по батькові .....

Місце роботи. .....

Спеціальність. ..... Посада .....

Дата народження .....

Домашня адреса: індекс ..... місто. ..... село .....

район ..... область .....

вулиця ..... будинок ..... корпус. ..... квартира .....

Телефон ..... E- mail: .....

Журнал «Практична ангіологія»

О.П. Волосовець, д.м.н., професор, С.П. Кривопустов, д.м.н., професор,
Т.С. Остапчук, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Сучасні погляди на проблему дисфункції ендотелію та можливості її корекції засобами антигомотоксичної терапії

Сучасна історія ангіології починається з 1980 р., коли американські дослідники R.F. Furchgott та J.V. Zawadski [55] виявили, що при пошкодженні ендотелію ацетилхолін, відомий своїм вазодилатуючим ефектом, спричиняє скорочення кілець з аорти кроля, діючи при цьому безпосередньо на М-холінорецептори гладеньких м'язів судин. Розслаблення судин відбувалося тільки при інтактному ендотелії. Це пов'язали з виділенням з ендотелію нестабільної високоліпофільної речовини, названої «чинником разслаблення ендотеліального походження» (endothelium-derived relaxing factor, EDRF).

Відкриття стало першим кроком до розуміння величезної ролі клітин ендотелію в підтриманні нормальної структури та функції судин. Наприкінці 80-х років, незалежно від R.F. Furchgott, Ignarro J.R. et al., з'явилося припущення, що таким чинником може бути оксид азоту (NO), згодом S. Moncada (1991) і T.M. Griffith (1994) довели: NO в ендотеліальних клітинах утворюється з L-аргініну [6, 19, 65, 66, 74]. Зважаючи на зацікавленість і всебічне вивчення біологічної ролі молекули NO в організмі у журналі «Science» (1992) NO назвали «молекулою року» [57].

Відомо, що саме ендотелій є місцем утворення чинників релаксації та вазоконстрикції, співвідношення між якими зумовлює судинний тонус (табл. 1) [2, 8, 12, 23, 33, 40].

Таблиця 1. Ендотеліальні чинники регуляції судинного тонусу

Ендотеліальні чинники	
Чинники релаксації	Чинники вазоконстрикції
Оксид азоту (NO)	Ендопероксиди
Ендотеліальний чинник гіперполяризації	Ендотеліальні пептиди
Простациклін	Тромбоксан А2
Натрійуретичний пептид С-типу	Простагландин Н2
Адреномедулін	Ангіотензин II

Оксид азоту (ендотелійзалежний чинник розслаблення) є найпотужнішим ендогенним вазодилататором, який відіграє значну роль у регуляції судинного тонусу. За фізіологічних умов у стані спокою в ендотелії постійно відбувається базальне виділення NO, що утримує судини в дилатованому стані, а також унеможливлює прилипання циркулюючих клітин крові, інгібує агрегацію тромбоцитів і пригнічує взаємодію тромбоцитів із стінкою судини. Крім того, базальний рівень NO запобігає надмірному розвитку і міграції гладеньких міоцитів судин [13, 38, 58].

Ендотеліальний чинник гіперполяризації викликає вазодилатацію при блокуванні виділення NO або простацикліну. Простациклін – кінцевий продукт метаболізму арахідонової кислоти, в синтезі якого бере участь низка ферментів (фосфоліпаза А2, циклооксигеназа, простациклінсинтетаза). Вазодилатуючий ефект зумовлений активацією аденілатциклази, що призводить до збільшення цАМФ, релаксації судин та інгібування агрегації тромбоцитів.

Натрійуретичний пептид С-типу (НПС) належить до родини натрійуретичних пептидів, включає 22 амінокислотних залишки, утворюється в ендотелії та деяких клітинах крові за участю чинника росту фібробластів, неспецифічного ендотеліального чинника ангіогенезу, передсердного і мозкового натрійуретичного гормонів, ангіотензину II, ендотеліїну-1 (B. Nawrio, A. Pedram, 1995), ліпопротеїнів низької щільності – ЛПНЩ (S. Sugiyama, K. Kugiyama, 1995). Дія НПС зумовлена активацією гуанілатциклази і збільшенням кількості цГМФ. НПС бере участь у локальній регуляції судинного тонусу, викликає релаксацію судин і пригнічує проліферацію гладеньких міоцитів.

Адреномедулін (АМ) – це вазоактивний пептид, що міститься у клітинах серця, легень, нирок, наднирників та ядрах гіпоталамуса, і діє як нейромедіатор, а на клітини гладеньких міоцитів впливає як прямий вазодилататор за рахунок збільшення продукції цАМФ. Рівень АМ може збільшуватися при серцевій і нирковій недостатності, артеріальній гіпертензії, цирозі печінки й обструктивних захворюваннях легень.

До інших вазодилататорів, вплив яких опосередкований ендотелієм, належать тромбін, АДФ, норадреналін, серотонін, брадикінін, аденозин, субстанція Р, які зв'язуються із специфічними рецепторами на поверхні ендотеліальних клітин, активуючи систему вторинних месенджерів, що в результаті приводить до вивільнення регуляторних ендотеліальних чинників [54, 56].

Звуження судин, зумовлене ендотелієм, пов'язане як із зменшенням виділення вазодилатуючих чинників, так і з продукцією власне констрикторних чинників. Відомі констрикторні чинники (ендопероксиди, тромбоксан А2, простагландин Н2) безпосередньо діють на гладенькі м'язи, спричиняючи їх скорочення. Більшість з них утворюються у клітинах ендотелію під впливом ацетилхоліну, АДФ та інших медіаторів. Інгібітори циклооксигенази (ібупрофен, індометацин) та блокатори рецепторів до ендоперекисів і тромбоксану пригнічують дію названих вазоконстрикторів.

Одними з найпотужніших вазоактивних речовин є ендотеліальні пептиди – ендотеліїни, особливо ендотеліїн-1 [62, 69, 75]. Ендотеліїн-1 – це єдиний представник родини ендотеліїнів, який утворюється не лише в ендотелії, а й у клітинах гладенької мускулатури судинної стінки, нейронах і астроцитах головного і спинного мозку, мезангіальних клітинах нирок, гепатоцитах, клітинах міометрію, епітеліоцитах молочної залози, клітинах Сертолі. Ендотеліїн не нагромаджується у секреторних гранулах усередині ендотеліоцитів, а утворюється з проендотеліїну під дією певних стимулів, основними з яких є гіпоксія, ішемія і гострий стрес, а також адреналіну, тромбіну, Ca^{2+}-йонофору А-23187, ангіотензину II, цитокінів, чинників росту і глюкокортикоїдів. Окрім власного вазоконстрикторного ефекту, ендотеліїн потенціює дію інших вазоактивних чинників.

На відміну від ендотеліїну-1, ендотеліїн-2 не має характерних фізіологічних особливостей. Основним місцем його утворення вважаються нирки і кишечник. Його також виявляють у міокарді, матці та плаценті. Функції ендотеліїну-3 пов'язують з регуляцією проліферації та нейронів і астроцитів у головному мозку. Інколи ендотеліїн-3 виявляють у шлунково-кишковому тракті та нирках.

Окреме місце в регуляції судинного тонусу і проліферативній активності клітин медії судин належить ренінангіотензиновій системі, основним ефектором якої є ангіотензин II.

Чинники ризику порушують рівновагу між вазодилататорними і констрикторними субстанціями, які синтезуються ендотелієм, що зумовлює його ураження (дисфункцію) і розвиток патологічних станів, котрі відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні серцево-судинних захворювань (рис. 1) [60].

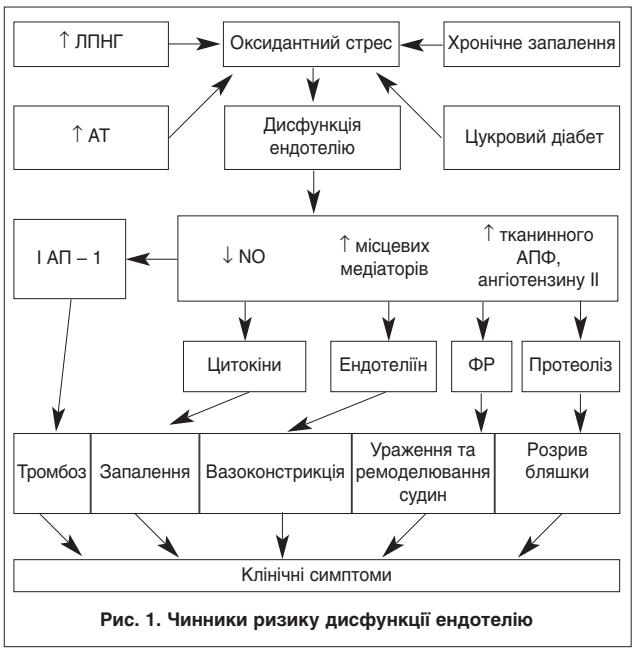


Рис. 1. Чинники ризику дисфункції ендотелію

Дисфункція ендотелію характеризується погіршенням здатності судин розширюватися, що зумовлює зміни вазомоторного тонусу, міграцію й інфільтрацію лейкоцитів у стінку судини, ріст і проліферацію гладеньких м'язів, посилення впливу прокоагулянтних чинників, збільшення утворення кисеньзалежних вільних радикалів. Унаслідок цього може розвиватися тромбоз, запалення, вазоконстрикція, ремоделювання судин, розрив атеросклеротичної бляшки, що призводить до маніфестації серцево-судинних захворювань [3, 4, 21, 22, 27, 31, 35].

Пусковим сигналом для більшості цих процесів є оксидантний стрес – надмірна продукція, нагромадження у стінці судин і переважання, на відміну від антиоксидантів, кисеньзалежних вільних радикалів [25, 36]. Активність ферментів, що регулюють утворення вільних радикалів, контролюється цитокінами, чинниками росту, вазоактивними речовинами. Особливе значення серед них має ангіотензин II, який є індуктором оксидантного стресу, сприяє активації НАД/НАДН-оксидази і продукції O_2^- та H_2O_2, індукує ріст гладеньких міоцитів через редоксчутливі шляхи, регулює тромбоцитарний чинник росту, α-прозапальний цитокін і чинник некрозу пухлин (TNF). Окрім цього, діючи на рецептори I типу на поверхні ендотелію і гладеньких міоцитів, ангіотензин II підвищує рівень внутрішньоклітинного кальцію, зменшує вміст цАМФ за рахунок блокади аденілатциклази, що проявляється вазоконстрикцією і проліферацією [8].

У разі нагромадження вільних радикалів підвищується пероксидація ліпідів, особливо ЛПНЩ, які захоплюються клітинами ендотелію й інгібують NO-залежну релаксацію. Поряд з цим окиснені ЛПНЩ сприяють появі ендотеліїну-1 і пригнічують активацію NO-синтетази (NOS). У присутності окиснених ЛПНЩ посилюються агрегація й адгезія тромбоцитів, адгезія і міграція лейкоцитів, активується вивільнення цитокінів, молекул адгезії та чинників росту. Ці процеси сприяють розвитку вазоконстрикції, тромбоутворення і проліферації гладеньких міоцитів та міграції їх у внутрішню оболонку [14, 44].

На експериментальних моделях, а також у людей із серцево-судинними захворюваннями досить часто спостерігається зменшення ендотелійзалежного розслаблення судин. Порушення вазодилатуючої функції виникає за рахунок: а) зміни в рецепторах ендотелію, які взаємодіють з антагоністами або фізіологічними стимулами, що викликають вивільнення NO; б) зменшення концентрації у клітинах L-аргініну або порушенням його утилізації; в) зниження концентрації або активності NOS; г) порушення вивільнення NO з ендотеліальних клітин; д) посилення процесу деградації NO вільними радікалами кисню; е) порушення дифузії NO в гладенькі міоцити; є) порушення взаємодії NO з гуанілатциклазою, що призводить до зменшення утворення внутрішньоклітинної цГМФ; ж) генералізованого зниження чутливості гладеньких міоцитів до дії вазодилататорів.

Попри те що основною причиною дисфункції ендотелію вважають зниження продукції NO, послаблення ендотелійзалежної вазодилатації може мати й інше пояснення. Доведено, що вловлювачі супероксиданіону частково нормалізують ендотелійзалежне розслаблення судин. Оскільки супероксиданіон інактивує NO, можна вважати, що послаблення NO-залежних судинних реакцій також пов'язано з посиленим окисненням NO під час його синтезу або переміщення до гладеньких м'язів. Припускають, що зниження відповіді судини на ендогенний NO спричиняється надлишковим синтезом ендотелійзалежних вазоконстрикторів, які вивільняються разом із NO і протидіють його вазодилататорному ефекту. Насамкінець, реакція гладеньких м'язів на ендотелійзалежні вазодилататори чи вазоконстриктори може змінюватися на рівні гуанілатциклази, йонних каналів і рецепторів, цГМФ-залежних протеїнкіназ.

І нині численні наукові роботи присвячуються ендотеліальній дисфункції при коронарному атеросклерозі, метаболічному синдромі, артеріальній гіпертензії та інших захворюваннях серцево-судинної системи. Доведено, що дисфункція ендотелію може передувати появі ангіографічних й ультразвукових ознак атеросклерозу [71, 74]. Можливо, наявність порушення функції ендотелію в стенозованих ділянках артерій сприяє розвитку гострих коронарних синдромів [27, 31, 35].

Таблиця 2. Патогенетичне значення зміни синтезу NO в організмі

Дефіцит NO	Надлишок NO
Збільшення агрегації тромбоцитів	Збільшення проникності судин, набряки
Порушення судинного тонусу, вазоконстрикція, артеріальна гіпертензія	Нагромадження продуктів ПОЛ та метаболічні зміни у міокарді – порушення скоротливої функції міокарда
Проліферативні зміни судинної стінки	Активація апоптозу
Інактивація апоптозу	Стійка і необоротна гіпотензія
Активація прокоагулянтних чинників, коагулопатія	Деструкція SH-вмісних білків, пошкодження ДНК, мутації
Активація прозапальних цитокінів	Пряма негативна інотропна дія на міокард
Стимуляція канцерогенезу	Невротична депресія, ішемічні ураження мозку
Бронхіальна астма	Фазові зміни мембран кардіоміоцитів, порушення іонних каналів – аритмії
Порушення статевої функції	Цукровий діабет

Поза сумнівом доцільність вивчення дисфункції ендотелію в практичній медицині (рис. 2). Не виключено, що медикаментозна корекція порушень синтезу і виявлення ендотеліальних чинників є новим кроком у профілактиці й лікуванні серцево-судинних захворювань.

Відтак саме NO є найпотужнішим з відомих ендогенних вазодилататорів (табл. 2). Судини малого діаметру синтезують більше NO, ніж великого. За рахунок цього NO регулює периферичний опір, артеріальний тиск і розподіл кровотоку в судинному руслі. Крім механізму, опосередкованого активацією цГМФ, NO може регулювати базальний тонус системних, коронарних і легеневих судин за рахунок інгібування синтезу ендотеліального констрикторного чинника ендотеліїну-1 та обмеження вивільнення норадреналіну із симпатичних нервових закінчень [5, 15, 34, 39].

Доведено також протизапальну дію NO, пов'язану з його здатністю інгібувати синтез та експресію цитокінів і молекул адгезії [43, 52, 72].

Оксид азоту здійснює пряму негативну інотропну дію на скоротливість міокарда, регулює реакцію кардіоміоцитів на адренергічні та холінергічні стимули. Відомо, що у хворих із серцевою недостатністю рівень вивільнення ендогенного NO в коронарному руслі зменшується [6, 24, 41, 63, 64]. Крім того, виявлено кореляцію рівня синтезу ендогенного NO та показників скоротливої функції міокарда лівого шлуночка. Існує припущення, що ендогенний NO регулює насосну функцію міокарда залежно від ступеня розтягнення м'язових волокон [67, 68]. Було показано, що рівень базального виділення NO визначає ефективність механізму Франка-Старлінга. Вважають, що ендогенний NO робить значний внесок у дилатацію перикардіальних коронарних артерій і підтримує базальний тонус коронарних судин, впливаючи на коронарний кровотік.

Роль нітритергічних нервів у серцево-судинній системі, які вивільнюють NO зі своїх закінчень і забезпечують активне розслаблення стінки шлунка, кишечнику, ерекцію, відтік сечі з сечового міхура та дилатацію трахеї, практично невідома. Є дані про реципрокну регуляцію стінок артеріол адренергічними і нітритергічними вазодилататорними нервами, порушення якої може впливати на розвиток гіпертензії [37].

Локальна NO-залежна регуляція тонусу судин здійснюється переважно шляхом зміни напруження зсуву. Посилення тканинного метаболізму призводить до зниження pO_2, збільшення pCO_2 і зниження pH, що супроводжується розслабленням прекапілярних сфінктерів і зростанням капілярного кровотоку. У розташованих вище артеріях та артеріолах кровотік також зростає, що супроводжується посиленням напруження зсуву. Крім NO, відбувається також вивільнення простацикліну [32].

Механізм потокозалежної вазодилатації забезпечує адаптацію серця і скелетних м'язів до підвищеної потреби в кисні під час фізичного навантаження. Доведено, що постійні фізичні тренування не лише активують ендотеліальну NOS (eNOS), а й індукують експресію її гену, а це збільшує тривалість і надійність такої вазодилатації. Крім оптимізації постачання крові до тканин, потокозалежний механізм забезпечує інтеграцію центральної й локальної гемодинаміки, спряження системного артеріального тиску з локальним кровопостачанням, відповідно й збереження циркуляторного гомеостазу.

Дотепер гостро дискутується питання про первинність дисфункції ендотелію чи підвищення тиску при артеріальній гіпертензії [8, 59, 61].

Для багатьох експериментальних моделей гіпертензії характерний відносний дефіцит NO. При цьому активність NOS може бути підвищеною, а біологічна дія – знівельованою. Вважається, що зменшення доступності NO зумовлено його інактивацією супероксиданіоном (O_2^-). Це твердження доводиться тим, що його вловлювач, супероксиддисмутаза (СОД), спричиняє зниження артеріального тиску. Якщо моделі експериментальної гіпертензії інші, то збільшення продукції O_2^-, можливо, пов'язане з участю мембранної оксидази НАДН/НАДФН і ксантиноксидази. Цей механізм діє при гіпертензії, яку викликає ангіотензин II або перев'язування аорти.

Доведено, що у тварин із спонтанною артеріальною гіпертензією виявляється не недостатність, а навпаки – надмірна продукція NO, що є результатом активності індуцибельної NOS (iNOS) у міоцитах судинної стінки і макрофагах. Індукція iNOS на ранніх стадіях гіпертензії має компенсаторне значення, оскільки обмежує підвищення артеріального тиску, проте надалі гіперпродукція NO пригнічує активність eNOS і пошкоджує клітини ендотелію за рахунок пригнічення ланцюга дихання в мітохондріях та синтезу ДНК. Результатом цих процесів є прогресуюче зниження продукції ендотеліального NO й ендотелійзалежного розслаблення судин, що відіграє значну роль у підвищенні артеріального тиску. У свою чергу, підвищення артеріального тиску порушує ендотелійзалежну вазодилатацію, відтак замикає «хибне коло».

Система синтезу і вивільнення ендотеліальними клітинами NO має значні резервні можливості, тому першою реакцією на неадекватне підвищення судинного тонусу є збільшення продукції NO. Однак таке збільшення, маючи величезне адаптаційне значення, може перетворитися з ланцюга адаптації на ланцюг патогенезу і стати не менш небезпечним ушкоджуючим чинником для організму, ніж дефіцит NO.

Зазвичай гіперпродукція NO зумовлена експресією iNOS під дією цитокінів та активацією ядерного чинника транскрипції NFkB, у деяких випадках спостерігається активація навіть конститутивної NOS (cNOS). Надлишок NO інактивує залізовмісні білки, до яких належать дихальні ферменти мітохондрій, інгібує ріст і розмноження клітин.

Доведено, що NO разом з вільними радикалами кисню і пероксинітритом модифікують тирозинові залишки білків, що призводить до деструкції не лише багатьох ферментних і структурних систем, а й до блокування низки механізмів клітинної сигналізації, опосередкованої тирозинкіназою. Реальним шансом для збереження структурної цілісності молекули тирозину є підвищення концентрації SH-вмісних сполук, які, взаємодіючи з пероксинітритом, утворюють нешкідливі S-нітрозотіоли. З цією метою як донатор SH-груп застосовують N-ацетилцистеїн [25].

У серцево-судинній системі надлишок NO впливає на проникність судин, що спричиняє розвиток набряків, здійснює пряму кардіотоксичну дію, приводить до стійкої генералізованої вазодилатації і вираженого зниження артеріального тиску [6, 24]. Крім того, NO пригнічує реакцію судин на констрикторні стимули, тому гіпотензія може бути необоротною. Варто зазначити, що певна роль у цьому належить пероксинітриту, хоча він також не має вазодилатуючого ефекту, а тривала дія на гладенькі міоцити призводить до втрати останніми чутливості до фізіологічних подразників.

Надлишок пероксинітриту в крові та тканинах міокарда супроводжується тяжкими метаболічними порушеннями, впливає на скоротливість дисфункції, спричиняє розвиток аритмій унаслідок ушкоджуючої дії на ліпідне оточення калієвих і натрієвих каналів сарколеми кардіоміоцитів, порушення нормального розподілення іонів натрію і калію між міоплазмою та позаклітинним простором. Можлива й пряма дія пероксинітриту на функцію іонних каналів сарколеми шляхом нітрозування та/або окиснення відповідних канальних білків [10, 11].

Отже, регуляція оксиду азоту є дуже складною і залежить від багатьох чинників, зміни яких призводять до порушення в системі NO-NOS, що, у свою чергу, провокує розвиток патологічних процесів в різних системах ор-

ганізму. До речі, зміни синтезу NO (як у бік дефіциту, так і гіперпродукції) мають окреме патогенетичне значення [28, 43, 52, 65, 72].

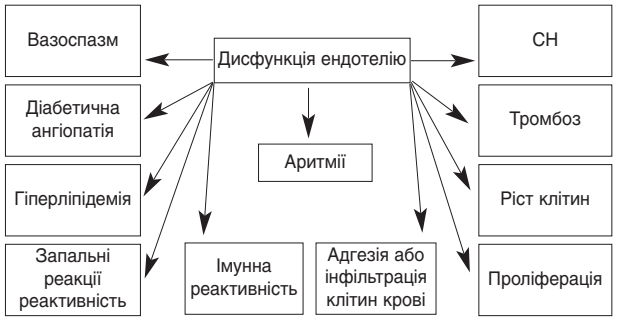


Рис. 2. Клінічне значення дисфункції ендотелію

Тож водночас із доказами щодо біологічної ролі NO з'явився інтерес до цієї молекули з боку теоретичної й практичної медицини. Однак багатофункціональність молекули ставить під сумнів цілеспрямовану дію на фізіологічні процеси через вірогідність розвитку побічних ефектів, пов'язаних із токсичністю самого NO. Використання препаратів, які впливають на його вміст, є достатньо перспективним напрямом сучасної кардіології [17, 26, 29, 46, 47, 49, 50, 51, 53].

Застосування препаратів NO в кардіологічній практиці базується саме на вазодилатаційному ефекті молекули. Уже тривалий час використовуються нітровазодилататори, насамперед нітрогліцерин [30, 42, 48]. Нітрати викликають «розумну» вазодилатацію переважно уражених сегментів судин, в яких є дисфункція ендотелію, зменшують опір артеріальної стінки, знижують тиск наповнення дилатованого лівого шлуночка. Крім того, через цГМФ нітрати зменшують вивільнення ендотеліїну.

Ураховуючи, що патогенетична основа розвитку таких захворювань закладається ще в дитинстві, що на це впливають хронічні вогнища інфекції, емоційні та фізичні навантаження, спосіб життя, то доцільно звернути увагу на проблему профілактики й корекції дисфункції ендотелію, починаючи вже з педіатричної практики. Саме в педіатрії тривають пошуки нових, ефективних і безпечних препаратів, які покращували б метаболічні процеси в клітинах ендотелію й усували будь-які порушення.

Так, достатньо ефективно використовується антигомотоксичний препарат ангіо-ін'єль, що містить гомеопатизований алопатичний компонент нітрогліцерин (Glonoinum). Завдяки гіпомолекулярному ефекту Glonoinum регулює кровопостачання міокарда. На відміну від традиційних нітратів він не має типових побічних дій, не викликає синдрому звикання і відміни. Його дії сприяє також ефект наявності Glonoinum в препараті ангіо-ін'єль у вигляді акорду трьох потенцій D10, D30, D200 (за Х.Х. Рекевегом) [18, 20, 53, 70].

Не варто забувати і про такий компонент препарату ангіо-ін'єль, як глід (Crataegus). Так, він позитивно впливає на ендотелій судин (сприяє вивільненню NO, активує Ca^{+}-залежні K^{+}-канали і тим самим забезпечує вазодилатацію); має антиаритмічну дію (за своїми властивостями відповідає антиаритмічним препаратам III класу); має кардіо- та вазопротекторні властивості, посилює скоротливість міокарда і водночас зменшує його чутливість [45].

Крім препарату ангіо-ін'єль, препарати глоду (Crataegus) входять до таких поширених у практиці антигомотоксичних засобів, як кралонін і кор композитум.

Загалом при використанні препаратів, які впливають на вміст NO, слід пам'ятати, що ця молекула бере участь як у нормальній, так і в патофізіологічній регуляції процесів. Тож, «ідеальним» є препарат, здатний обмежувати гіперпродукцію NO та/або компенсувати його нестачу в організмі і водночас не впливати на суттєві регуляторні й захисні функції даної сполуки, а саме це притаманне засобам антигомотоксичної терапії.

Література

1. Амосова К.М., Гула І.М., Губський Ю.І. Стан NO-системи в еритроцитах крові хворих з первинною легеневою гіпертензією та його зміни під час лікування дилтіаземом // Серце і судини. – 2004. – № 2. – С. 76-83.
2. Бабаджан В.Д., Шевченко О.С., Немцова В.Д. Эндотелин и его роль в патогенезе артериальной гипертензии // Укр. кардіол. журн. – 1999. – № 6. – С. 70-77.
3. Бабак Я.О., Шапошнікова Ю.Н., Немцова В.В. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // Укр. терапевт. журн. – 2004. – № 1. – С. 14-21.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ИАПФ // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 100-104.
5. Братусь В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма // Укр. ревматолог. журн. – 2003. – № 4. – С. 3.
6. Ванин А.Ф. NO в биологии: история, состояние и перспективы исследований // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – Вып. 7. – С. 867-869.
7. Ванхутте П.М. Эндотелийзависимые вазомоторные реакции и торможение активности ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология. – 1996. – № 11. – С. 71-79.
8. Визир В.А., Березин А.Е. Роль эндолина-1 в прогрессировании сердечной надостаточности // Укр. мед. часопис. – 2003. – № 3 (35). – С. 5.
9. Визир В.А., Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии: Прогностическое значение и перспективы лечения // Укр. мед. часопис. – 2000. – № 1. – С. 23-33.
10. Денисов В. Профилактика аритмий сердца. – Ч. 1. – Первичная и вторичная профилактика аритмий при сердечно-сосудистых заболеваниях // Ліки України. – 2005. – № 6. – С. 36-38.
11. Денисов В. Профилактика аритмий сердца. – Ч. 2. – Повышение эффективности профилактики аритмий путем коррекции эндотелиальной дисфункции // Ліки України. – 2005. – № 7-8. – С. 35-38.
12. Жарова Е.А., Горбачова О.Н., Насонов Е.Л. Эндотелин: Физиологическая активность: Роль в сердечно-сосудистой патологии // Терапевт. арх. – 1990. – № 8. – С. 140-145.
13. Затейшикова А.А., Затейшиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. – 1998. – № 9. – С. 68-80.
14. Зотова И.В., Затейшиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза // Кардиология. – 2004. – № 4. – С. 34-37.
15. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 4. – С. 12-14.
16. Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболевания сердца // Кардиология. – 2000. – № 9. – С. 78-92.
17. Каталог статей русскоязычной версии журнала «Биологическая медицина» 1995-2002. – М.: Арнебия. – 230 с.
18. Комплексные антигомотоксические препараты // Научно-информационный отдел фирмы «Каскад-Медикал» – эксклюзивного представителя фирмы «-Heel» в Украине. – К., 2004. – 279 с.
19. Корж А.Н. Эндотелиальный фактор релаксации: физиология, патофизиология, клиническая значимость // Укр. кардіол. журн. – 1997. – № 1. – С. 65-67.
20. Кривопустов С.П. Антигомотоксическая терапия в практике современной педиатрии // Здоров'я України. – 2005. – № 4 (113). – С. 35.
21. Лутай М.И., Слободской В.А. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значение и возможные пути коррекции. – Ч. 2. – Дисфункция эндотелия – ключевое звено патогенеза сердечно-сосудистой патологии и возможные пути ее коррекции (роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 4. – С. 91-96.
22. Мазур Н.А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца // Терапевтический архив. – 2003. – № 3. – С. 84-86.

23. Малая Л.Т., Балковская Л.Б., Корж А.Н. Роль эндотелина-1 в патогенезе ИБС и хронической недостаточности кровообращения: специфика фармакотерапии // Журн. АМН Украины. – 2000. – Т. 6 – № 1. – С. 39-53.
24. Малая Л.Т., Балковская Л.Б., Корж А.Н. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. – Харьков: Форсинг, 2000. – С. 432.
25. Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Аолотовская П.В. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии // Кардиология. – 2002. – № 11. – С. 15-20.
26. Метелица В.И., Кокурина Е.В., Бочкарева Е.В. Профилактическая фармакология в кардиологии: современное состояние // Кардиология. – 1996. – № 2. – С. 10-11.
27. Насонов Е.Л., Беленков Ю.Н. Роль эндотелиальной клетки в иммунопатологии // Тер. арх. – 1992. – № 3. – С. 150-157.
28. Недоспаев А.А. Биогенный NO в конкурентных отношениях // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – Вып. 7. – С. 881-904.
29. Несукай Е.Г. Эндотелий – новая мишень для терапевтического воздействия при сердечно-сосудистых заболеваниях // Укр. кардіол. журн. – 1999. – № 6.- С. 82-89.
30. Ольбинская Л.И. Коррекция дисфункции эндотелия при ИБС и сердечной недостаточности современными мононитратами // Российский кардиол. журн. – 1999. – № 6. – С. 34-37.
31. Патарая С.А, Преображенский А.В., Сидоренко Б.А. Биохимия и физиология семейства эндотелинов // Кардиология. – 2000. – № 6. – С.45-8.
32. Патент 35061 А Україна МПК 6 А61В5/ 00, А6В3/00. Спосіб діагностики порушень чутливості ендотелію артеріальних судин до напруження зсуву / С.М. Полівода, О.О. Черепок (Україна). – № 99084494. – Заяв. 05.08.1999. Опубл. 15.03.2001. Бюл. № 2.
33. Подзолков В.И., Удовиченко А.Е. Эндотелины и их роль в генезе артериальных гипертоний // Терапевт. арх. – 1996. – № 5. – С. 81-84.
34. Поленов С.А. Окись азота в регуляции функций желудочно-кишечного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – № 1. – С. 53-61.
35. Поливода С.Н., Сычов Р.А., Соловьюк А.О. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни: Возможности терапевтической коррекции // Здоров'я України. – 2005. – № 15-16. – С. 31.
36. Поливода С.Н., Черепок А.А. Роль оксидативного стресса в нарушении метаболизма азота оксида при гипертонической болезни // Серце і судини. – 2004. – № 1. – С. 39-44.
37. Реутов В. П., Сорокина Е.Г. NO-синтазная и нитритредуктазная компоненты цикла оксида азота // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – Вып. 7. – С. 1029-1040.
38. Савенков М.П. Дисфункция эндотелия и артериальный тромбоз: патогенетическая терапия // Российский кардиол. журн. – 1999. – № 6. – С. 77-80.
39. Северина И.С. Растворимая форма гуанилатциклазы в молекулярном механизме физиологических эффектов окиси азота и в регуляции процесса агрегации тромбоцитов // Бюлл. эксперимент. биол. и мед. – 1995. – С. 230-235.
40. Серкова В., Горобец Н. Эндотелины и их роль в генезе артериальных гипертензий // Ліки України. – 2005. – № 5. – С. 119-122.
41. Серкова В., Домбровская Ю. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности // Ліки України. – 2005. – № 9 (98). – С. 117-120.
42. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Заикин С.Ю. Толерантность к нитратам: механизмы развития, клиническое значение и возможные способы преодоления // Кардиология. – 1998. – № 9. – С. 84-91.
43. Соловьев А.И. Два лица одной молекулы // Здоров'я України. – 2003. – № 15-16. – С. 12.
44. Соболева Г.Н., Иванова О.В., Карпов Ю.А. Состояние эндотелия при артериальной гипертонии и других факторах риска атеросклероза (Обзор литературы-2) // Терапевт. арх. – 1999. – № 7. – С. 80-83.
45. Старий добрий глід: екстракт глоду – основа лікування серцево-судинних захворювань // Ліки України. – 2005. – № 5. – С. 107-108.
46. Степанов Ю.М., Кононов И.М., Журбина А.И., Филиппова А.Ю. Аргинин в медицинской практике // Здоров'я України. – 2005. – № 15-16. – С. 45.
47. Терапевтический указатель (на рус. яз.). Ordinatio Antihomotoxica et Materia Medica. – Biologische Heilmittel Heel GmbH, Baden-Baden, 1990 / II Отдельные главы. – 140 с.
48. Фомина И.Г., Кузнецов А.С., Прокофьева Е.Б. Толерантность к нитратам в практике врача // Клиническая медицина. – 2001. – № 7. – С. 23-25.
49. Чекман І.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б., Мінцер В.О. Кардиопротекторы – клинико-фармакологические аспекты // Укр. медичний часопис. – 2003. – № 6 (38). – XI/XII. – С. 18-25.
50. Шилов А.М. Антиоксиданты и антигипоксанты в кардиологической практике // Здоров'я України. – 2004. – № 13-16. – С. 31.
51. Яковлева О.О., Савченко Н.П., Стопінчук О.В. Антиоксидантна корекція ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця // Новости медицины и фармации. – 2004. – № 4. – С. 6.
52. Bredt D.S., Snyder D.S. Nitric oxide: a physiologic messenger molecule // Annu. Rev. Biochem. – 1994. – Vol. 63. – P. 175-195.
53. Biotherapeutic Index: Ordinatio Antihomotoxica et Materia Medica. – Biologische Heilmittel Heel GmbH, Baden-Baden, Germany, 5th edition, 2000. – 539 p.
54. D'Orleans-Juste P., Finet M., De Nucci G., Vane J.R. Pharmacology of endothelin-1 in isolated vessels: effect of nicardipine, methylene blue, haemoglobin and gossypol // J. cardiovasc. Pharmacology. – 1989. – № 13 (Suppl. 5.). – P. 19-22.
55. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373-376.
56. Grossman J.D., Morgan J.P. Cardiovascular effects of endothelin // News Physiol. Sci. – 1997. – Vol. 12. – P. 113-117.
57. Koshland D.E. Editorial: The molecular of the year // Science. – 1992. – Vol. 258 (5090). – P. 1861-1862.
58. Kubes P., Suzuki M., Granger D.N. Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion / Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1991. – Vol. 88. – P. 4651-4655.
59. Lariviere R., Thibault G., Schiffrin E.L. Increased endothelin-1 content in blood vessels of deoxycorticosterone acetatesalt hypertensive but not in spontaneously hypertensive rats // Hypertension. – 1993. – Vol. 21. – P. 294-300.
60. LeiherA. M., Dexter H., Saurbier B., Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans: effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. J. Clin Invest. 1993; 92: 652-662.
61. Luscher Th. Imbalance of endothelium-derived relaxing and contracting factors a new concept in hypertension // Amer. J. Hypertension. – 1990. – № 3. – P. 317-326.
62. Luscher Th., Boulanger C., Dohi Y., Yang Z. Endotheliumderived contracting factors // Hypertension. – 1991. – № 19. – P. 117.
63. Luscher Th., Noll G. Endothelium dysfunction in the coronary circulation // J. cardiovasc. Pharmacology. – 1994. – Vol. 24. – № 3. – P. 16-26.
64. Luscher Th., Vanhoutte P. The endothelium modulator of cardiovascular function // Boca Raton, Florida: CRC Press, 1990. – № 1. – P. 215.
65. Moncada S., Higgs. Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. FASEB J. 1995:9:1319-1330.
66. Palmer R.M.J., Ashton D.S., Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine, Nature. – 1988. – Vol. 333. – P. 664-666.
67. Quyyumic J.S., Dakak N., Andrews N.E. et al. Contribution of nitric oxide to metaboli coronary vasodilatation in the human heart. Circulation 1995; 92: 320-326.
68. Ramaciotti C., SharkeyA., McClellan G. et al. Endothelial cells regulate cardiac contractility (endothelium/endothelial factors/cardiac energetics/cardiac autoregulation). Proc Nati Acad Sci USA 1992:89: 4033-4036.
69. Randall M. Vascular activities of the endothelins // Pharmacol. Ther. – 1991. – № 50. – P. 73-93.
70. Reckeweg H.H. Homoepathia antigomotoxica. – Baden-Baden: Aurelia Verlad. – 1991. – 313 p.
71. Tousoulis D., Tentolouris C., Crake T. et al. Basal and frow-mediated nitric oxide production by atheromatous coronary arteries. J. Am. Coll. Cardiol. – 1997; 29: 1256-1262.
72. Vane J., Anggard E., Botting R. Regulatory functions of the vascular endothelium // New Engl. J. Med. – 1990. – № 323. – P. 27-36.
73. Vanhoutte P.M. The endothelium: Modulator of vascular smooth muscle tone. N. Engl. J. Med. – 1988; 319: 512-513.
74. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. Eur Heart J. 1997; 18:Suppl E: E19-E29.
75. Vanhoutte P.M. Other endothelium-derived vasoactive factors. Circulation 1993; 87:Suppl. V: V9-V17.
76. Yao S.K., Akhtar S., Scott-Burden T. et al. Endogenous and exogenous nitric oxide protect against intracoronary thrombosis and reocclusion after thrombolysis. Ibid. – 1005-1010.

Ангио-Инъель

Регистрационное свидетельство П.07.02/05076 от 18.07.02

Антигомотоксический препарат нитратоподобного действия с выраженным обезболивающим эффектом. Содержит природные компоненты, которые позитивно влияют на эндотелий сосудов.

Открывает новые возможности:

- ✓ *безопасной длительной терапии и профилактики заболеваний сердечной мышцы (отсутствует синдром привыкания);*
- ✓ *патогенетической терапии заболеваний сердечной мышцы.*

Показания:

- *ишемическая болезнь сердца, стенокардия;*
- *терапия последствий инфаркта миокарда;*
- *постинфекционные заболевания миокарда (мио-, эндо и перикардиты);*
- *боли в области сердца вертеброгенного происхождения;*
- *гипертензия, нейроциркуляторная дистония.*

Ангио-Инъель

Улучшает коронарное кровообращение.
Регулирует кровяное давление и периферическое сосудистое сопротивление.
Оказывает ангио- и капилляропротекторное, антиаритмическое, спазмолитическое, гипотензивное действие.
Улучшает трофику миокарда.

Способствует:
- восстановлению вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы;
- нивелированию вазоконстрикторных реакций;
- увеличению коронарного кровотока;
- снижению риска развития нарушений ритма;
- повышению адаптации мышцы сердца к физической нагрузке;
- снижению потребности в нитратах, сосудорасширяющих, седативных и др. средствах.

В начальной стадии сердечно-сосудистых заболеваний, нейроциркуляторной дистонии по гипертензивному и кардиальному типу, с функциональными нарушениями ритма - может применяться монотерапия препаратом Ангио-Инъель.
При стенокардия II-III ФК, инфаркте миокарда, постинфарктном кардиосклерозе - Ангио-Инъель применяется в составе комплексной терапии.
Примечание: для усиления и ускорения обезболивающего и других терапевтических эффектов Ангио-Инъель можно вводить в/в, а также в/к или п/к, сегментарно, паравертебрально, в триггерные и болевые зоны, в точки акупунктуры.

-Heel

Баден-Баден, Германия
www.heel.com.ua

Ж.Д. Кобалава, д.м.н., профессор,
Российский университет Дружбы народов, г. Москва

Клинические аспекты проблемы лекарственных взаимодействий в кардиологии

Прогресс в медицине, старение населения развитых стран привели к лавинообразному возрастанию количества назначаемых больным лекарственных препаратов. Оборотной стороной медали становится увеличение числа случаев нежелательных взаимодействий лекарств. Именно поэтому тема лекарственных взаимодействий в последнее время так активно обсуждается.

На сегодня накоплен огромный клинический опыт совместного назначения лекарственных препаратов. Однако благодаря прогрессу в молекулярной биологии врачам уже нет необходимости запоминать все возможные нежелательные взаимодействия лекарственных препаратов. Понимание основных положений, касающихся взаимодействия лекарств, позволяет прогнозировать их совместное действие в организме еще до назначения пациенту.

Два основных механизма, которые лежат в основе большинства лекарственных взаимодействий, – изменение фармакодинамики и фармакокинетики препаратов. О фармакодинамическом взаимодействии говорят в тех случаях, когда изменение эффекта препарата не связано с изменением концентрации лекарственного вещества на рецепторах-мишенях. Фармакокинетическое взаимодействие подразумевает изменение концентрации одного препарата под действием другого. Именно этот механизм отвечает за большинство нежелательных лекарственных взаимодействий. Наиболее частой причиной изменения концентрации лекарственного вещества является изменение скорости его выведения из организма. Изменение элиминации лекарства может означать замедление его выведения (концентрация препарата соответственно возрастает, терапевтические и нежелательные эффекты усиливаются) и, напротив, ускорение метаболизма, в результате концентрация препарата и его действие уменьшаются. Более редкой причиной изменения концентрации может быть изменение абсорбции препарата и его распределение в организме.

Существуют значительные отличия в механизмах лекарственных взаимодействий, опосредованных различными ферментами семейства цитохрома Р-450 (M.E. Lihalets, 1998). В первую очередь, эти отличия касаются субстратов лекарственных взаимодействий, опосредованных различными ферментами, т. е. лекарственных препаратов, действие которых изменяется на фоне приема веществ, повышающих или понижающих активность различных групп цитохромов. Связано это с тем, что разные лекарственные препараты метаболизируются разными группами цитохромов. Кроме того, следует отметить, что не все группы цитохромов одинаково подвержены воздействию индукторов или ингибиторов.

Важно помнить, если препарат имеет низкую биодоступность при приеме внутрь по причине высокого пресистемного метаболизма. Это означает, что сопутствующее назначение лекарственных средств либо других веществ, влияющих на пресистемный метаболизм (т. е. являющихся его индукторами или ингибиторами), может значительно изменить его биодоступность, соответственно и действие, и привести к нежелательным эффектам. Ингибиторы цитохрома CYP3A4 могут резко увеличить биодоступность препарата, повысить его концентрацию в крови и таким образом усилить эффект, что иногда сопоставимо с острой передозировкой.

Напротив, лекарственный препарат с высокой биодоступностью при приеме внутрь менее подвержен риску подобного взаимодействия, поскольку его концентрация в крови в обычных условиях близка к максимальной. Хотя и у таких препаратов могут развиваться лекарственные взаимодействия, например в результате уменьшения печеночной элиминации из организма при длительном параллельном назначении ингибитора CYP3A4.

Только назначение лекарственного препарата внутривенно, обеспечивающее 100% биодоступность, полностью решает эту проблему.

Лекарственные взаимодействия с участием цитохрома CYP3A4

Наиболее часто применяющиеся лекарственные препараты, биотрансформация которых происходит с участием цитохрома CYP3A4, приведены в таблице 1.

Таблица 1. Участники лекарственных взаимодействий, опосредованных изменением активности цитохрома CYP3A4

Субстраты	
Биодоступность <10%	→ Ловастатин, симвастатин
Биодоступность 10-30%	→ Аторвастатин, фелодипин
Биодоступность 30-70%	→ Амиодарон, карбамазепин, диазепам, лозартан, дилтиазем, нифедипин, силденафил
Биодоступность >70%	→ Амлодипин, дексаметазон, хинидин
Индукторы	
Карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал, фенитоин, рифамицин	
Ингибиторы	
Амиодарон, кларитромицин, циклоспорин, дилтиазем, эритромицин, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кетоконазол	

Одним из наиболее опасных последствий нежелательных лекарственных взаимодействий может быть жизнеугрожающая желудочковая аритмия, известная под названием torsade de pointes («торсад де пуант», наиболее распространенный русский термин – «пируэтная тахикардия»).

Данный вид желудочковой тахикардии наиболее часто встречается в условиях предшествующего удлинения интервала QT.

Развитие пируэтной тахикардии было зарегистрировано на фоне приема нескольких лекарственных препаратов, что привело к необходимости их отзыва с рынка. Среди таких лекарственных средств следует назвать широко использовавшиеся ранее антигистаминные препараты, терфенадин и астемизол, которые не оказывают снотворного действия, а также желудочно-кишечный прокинетик цизаприд. Указанные препараты проявляли дозозависимый эффект блокирования тока калия в клетках проводящих путей сердца, что приводило к отсроченной деполяризации желудочков и ЭКГ-феномену удлинения интервала QT. В результате, возрастал риск развития тяжелых нарушений ритма.

Следует отметить, что для всех отозванных препаратов найдена относительно безопасная альтернатива – антигистаминные препараты цетиризин, фексофенадин (активный метаболит терфенадина) и лоратадин, также не оказывающие снотворного действия. Место цизаприда заняли метоклопрамид и домперидон, не удлиняющие интервал QT.

Другие нежелательные явления, возникающие при лекарственных взаимодействиях, являются обычно усиленными прямыми или побочными эффектами препаратов (гипотония и отеки лодыжек в результате повышения биодоступности фелодипина, диффузная миалгия из-за снижения пресистемного метаболизма статинов).

Лекарственные взаимодействия с участием статинов

Приобретающие все большую популярность статины характеризуются низкими и очень низкими показателями биодоступности (менее 10% – ловастатин и симвастатин, 10-30% – аторвастатин и флувастатин). Следствием повышения биодоступности ловастатина, симвастатина и аторвастатина на фоне сопутствующего назначения ингибиторов CYP3A4 (см. табл. 1) могут быть диффузная миалгия, повышение уровня креатинфосфокиназы, тяжелая дегенерация скелетных мышц (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность.

Описано 10-20-кратное повышение концентрации в крови ловастатина и симвастатина вследствие лекарственного взаимодействия препаратов с ингибиторами CYP3A4. Уровень аторвастатина, обладающего более высокой биодоступностью, повышается в меньшей степени – в 2-4 раза. В отличие от указанных препаратов правастатин минимально метаболизируется CYP3A4, серьезные лекарственные взаимодействия с его участием маловероятны. Флувастатин метаболизируется CYP2C9 и также может быть альтернативой у пациентов, получающих ингибиторы CYP3A4.

Лекарственные взаимодействия с участием антигипертензивных препаратов

Гипотония – распространенный дозозависимый побочный эффект антигипертензивных препаратов. Некоторые из них (фелодипин, нифедипин, амлодипин, дилтиазем, лозартан) являются субстратами цитохрома CYP3A4. Итак, из приведенного перечня наибольшее значение имеют блокаторы кальциевых каналов (БКК). Описано довольно много случаев серьезных нежелательных лекарственных взаимодействий с участием дигидропиридинов (ДГП), обладающих низкой биодоступностью (фелодипин, нифедипин). Относительно безопасной альтернативой этим препаратам у пациентов, получающих ингибиторы CYP3A4, может служить амлодипин, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь.

Следует отметить, что в большинстве случаев существует альтернатива лекарственным препаратам, вступающим во взаимодействие в результате изменения активности CYP3A4. Продуманная комбинация препаратов должна позволить пациенту получать все необходимые лекарства при минимизации риска их нежелательного взаимодействия.

Например, макролидный антибиотик азитромицин не влияет на активность цитохрома CYP3A4 и может быть использован как альтернатива кларитромицину и эритромицину. Противогрибковый препарат флуконазол является достойной заменой ингибиторов CYP3A4 кетоконазола и итраконазола.

Лекарственные взаимодействия с участием цитохрома CYP2D6

Наиболее часто назначаемые лекарственные препараты, потенциально взаимодействующие с участием цитохрома CYP2D6, приведены в таблице 2, из которой следует, что метаболизации с участием CYP2D6 подвергаются многие β-адреноблокаторы (ББ), трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина, антипсихотические средства и опиоиды. Небольшое число препаратов, метаболизируемых с участием CYP2D6, также метаболизируются CYP3A4.

Таблица 2. Участники лекарственных взаимодействий, опосредованных изменением активности цитохрома CYP2D6

Субстраты
Амитриптилин, метопролол, тимолол, кодеин, фенформин, рисперидон, сертралин, декстраметорфан, пароксетин, флуоксетин, оксикодон
Индукторы
Не известны
Ингибиторы
Амиодарон, хинидин, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин, тербинафин

CYP2D6 участвует в метаболизме 15-20% лекарственных препаратов. Этот цитохром экспрессируется главным образом в печени. В отличие от CYP3A4 цитохром CYP2D6 не является индуцибельным. Другая особенность CYP2D6 – значительная вариабельность его активности в популяции. Основная причина вариабельности – генетический полиморфизм, т. е. существование различных форм (аллелей) гена CYP2D6 в результате мутаций. Некоторые из этих аллелей функционально полноценны, активность других значительно снижена.

Клинически различают два основных фенотипа – быстрые и медленные метаболизаторы. У медленных генотип гомозиготен по рецессивному аллелю, т. е. несет два плохо функционирующих аллеля. Частота встречаемости медленных метаболизаторов среди различных популяций варьирует от 5-10% среди европейцев до 1% среди монголоидов.

Лекарственные взаимодействия с участием ББ

Метопролол и тимолол инактивируются CYP2D6. Как у медленных, так и у быстрых метаболизаторов сопутствующее назначение ингибиторов CYP2D6 может спровоцировать выраженную брадикардию с частотой сердечных сокращений менее 40 в минуту и глубокую летаргию на фоне обычной терапевтической дозы метопролола или тимолола. Это относится даже к офтальмологическому раствору тимолола, применяемому при глаукоме. Атенолол как ББ, не метаболизирующийся цитохромами и выводящийся из организма неизменным, может являться альтернативой метопрололу и тимололу, если имеются опасения относительно возможных лекарственных взаимодействий.

Лекарственные взаимодействия с участием цитохрома CYP2C9

В семейство ферментов CYP2C у человека входят четыре представителя: CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 и CYP2C19. Из них CYP2C9 играет самую важную роль, представляя около 20% белка цитохрома P-450 в печени. Несмотря на то что семейство этих ферментов ответственно за метаболизм намного меньшего количества лекарственных препаратов, чем, например, CYP3A4 и CYP2D6, один из его представителей – CYP2C9 – имеет все же очень большое значение в кардиологии, поскольку опосредует метаболизм антикоагулянтного препарата варфарина (табл. 3).

Таблица 3. Участники лекарственных взаимодействий, опосредованных изменением активности цитохрома CYP2C9

Субстраты
Варфарин, целекоксиб, флувастатин, ирбесартан, лозартан, кандесартан; нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – диклофенак, ибупрофен, напроксен), фенитоин
Индукторы
Этанол, карбамазепин, фенобарбитал, рифампицин
Ингибиторы
Амиодарон, аторвастатин, флувастатин, ловастатин, симвастатин, флуконазол, флуоксетин

CYP2C9 – полиморфный индуцируемый фермент. Частота встречаемости медленных метаболизаторов среди европейской популяции составляет около 1%, среди африканской – до 0,1% и в азиатской популяции – менее 0,1%.

Лекарственные взаимодействия с участием варфарина

Как отмечалось, из всех лекарственных взаимодействий с участием CYP2C9 наибольшее клиническое значение имеет изменение метаболизма орального антикоагулянта варфарина, применяемого для профилактики системных и легочных эмболии. Суточная доза варфарина, которая подбирается индивидуально в каждом случае, варьирует в широком диапазоне – от 0,5 до 60 мг. В среднем суточная доза препарата составляет около 5 мг, однако ситуацию осложняет то, что варфарин относится к препаратам с узким терапевтическим интервалом. Это значит, что небольшое увеличение его дозы приводит и к значительному увеличению эффекта. Кроме того, действие индукторов или ингибиторов препарата, приводящее к изменению его концентрации в крови, также может значительно снижать эффективность лечения и увеличивать риск побочных действий – кровотечений, что гораздо опаснее.

Нарушение транспорта лекарственных препаратов

В настоящее время признают, что транспорт играет значительную роль в развитии лекарственных взаимодействий. Белки, осуществляющие транспорт, являются важными детерминантами распределения препарата. Один из наиболее изученных белков – гликопротеин Р; впервые был обнаружен в раковых клетках. Показано, что он несет ответственность за поливалентную лекарственную резистентность опухоли. Гликопротеин Р – АТФ-зависимый насос, транспортирующий множество структурно и биохимически несвязанных веществ. Локализуясь в тонкой кишке, он располагается на обращенной в просвет поверхности эпителиоцита. Кроме того, гликопротеин Р находится на мембранах желчных канальцев печени, проксимальных канальцев почек и эндотелиоцитов, составляющих гематоэнцефалический и гематотестикулярный барьеры. Гликопротеин Р влияет на распределение препарата, ограничивая всасывание лекарственного вещества из кишечника, облегчая его выведение посредством секреции в желчь и мочу и снижая поступление в мозг и яички (табл. 4).

Таблица 4. Участники лекарственных взаимодействий, опосредованных изменением активности гликопротеина Р

Субстраты
Амиодарон, противоопухолевые препараты, ловастатин, хинидин, телмисартан, верапамил, циклоспорин, дигоксин, дилтиазем, эритромицин, ингибиторы ВИЧ-протеазы, лоперамид
Индукторы
Дексаметазон, рифампицин, трава зверобоя продырявленного
Ингибиторы
Амиодарон, кларитромицин, эритромицин, циклоспорин, итраконазол, кетоконазол, хинидин, ритонавир, верапамил

Наблюдаются случаи перекреста потенциальных субстратов взаимодействий CYP3A4 и гликопротеина Р, их индукторов и ингибиторов.

В таких случаях выяснить механизм лекарственных взаимодействий затруднительно.

Лекарственные взаимодействия с участием дигоксина

Дигоксин не метаболизируется в организме человека. Этот препарат экскретируется в неизмененном виде почками и с желчью. Несколько клинических исследований показали повышение уровня дигоксина в плазме на 50-300%, что связывают с сопутствующим назначением ингибиторов гликопротеина Р. Среди таких препаратов – часто используемые в кардиологии амиодарон, верапамил и хинидин (см. табл. 4). Взаимодействия могут быть следствием угнетения опосредованного гликопротеином Р выведения дигоксина через желудочно-кишечный тракт и/или системной элиминации через почки и с желчью. Результатом накопления дигоксина в организме могут быть симптомы дигиталисной интоксикации.

Лекарственные взаимодействия с участием препаратов растительного происхождения и пищевых добавок

К сожалению, подавляющее большинство людей уверены, что «натуральное» значит «безопасное». Но это не так. Многие препараты растительного происхождения сами по себе способны вызывать серьезные нежелательные реакции. Так, кавакава, и сейчас еще позиционирующаяся в России как противотревожное средство (в прошлом объем продаж в США составлял 17 млн долларов в год), была отозвана с рынка и запрещена в США, Канаде и нескольких странах Европы после сообщений о развитии тяжелой печеночной недостаточности на фоне ее приема.

Препараты растительного происхождения могут не только вызывать тяжелые побочные реакции, но и провоцировать нежелательные лекарственные взаимодействия с рецептурными лекарствами (De Smet PAGM, 2002). Не говоря уже о том факте, что прием растительного препарата с недоказанной эффективностью может заменить собой жизненно необходимую пациенту терапию традиционными фармакологическими препаратами.

Согласно статистике около 40% пациентов в развитых странах принимают лекарства растительного происхождения и пищевые добавки. При этом большинство из них не считают необходимым консультироваться по данному поводу с врачом. Несмотря на то что эффективность далеко не всех растительных лекарственных препаратов доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях, а исследования эффективности и безопасности в сравнении с традиционными рецептурными препаратами практически отсутствуют объемы продаж растительных лекарств и пищевых добавок в мировом масштабе составляют десятки миллиардов долларов.

Хорошо изучены (по сравнению с другими растительными препаратами) лекарственные взаимодействия зверобоя продырявленного. Экстракт зверобоя широко используется для лечения депрессии легкой и средней степени тяжести (объем продаж в США – 140 млн долларов в год). В последние годы накопилось достаточно информации, позволяющей утверждать, что препараты зверобоя вступают в нежелательные лекарственные взаимодействия с теофиллином, дигоксином, циклоспорином, индинавиром, венлафаксином и невирапином. Зарегистрировано не менее 5 случаев отторжения трансплантированных органов, которые были связаны с началом терапии препаратами зверобоя у пациентов, получавших циклоспорин с целью иммуносупрессии.

Тщательно проведенные исследования показали, что зверобой снижает уровень назначаемых совместно препаратов, индуцируя цитохром CYP3A4 и гликопротеин Р. При назначении вместе со зверобоем препарата, являющегося субстратом CYP3A4 и гликопротеина Р, следует ожидать, что количество абсорбируемого препарата будет примерно в 2 раза меньше, чем должно было поступать в организм с лечебной целью.

При лечении АГ у пациентов, получающих БКК (фелодипин, нифедипин, амлодипин и др.), лозартан или телмисартан (субстраты гликопротеина Р), под влиянием зверобоя может проявляться снижение эффективности перечисленных препаратов.

Многие из лекарственных растений влияют на эффект варфарина. Так, папайя, которая содержит повышающий международное нормализованное отношение (МНО) папаин, противопоказана пациентам, принимающим антикоагулянты.

Лекарственные взаимодействия растительных средств и кардиологических препаратов приведены в таблице 5. Кроме указанных, описан ряд случаев фармакодинамического взаимодействия препаратов, однако их клиническая значимость неясна.

Таблица 5. Взаимодействия лекарственных средств растительного происхождения с препаратами, используемыми в кардиологии (N. Engl. J. Med., 2002)

Лекарственное растение	Лекарственный препарат	Нежелательное взаимодействие
Гинкго листья (Ginkgo biloba)	Аспирин Варфарин Рофекоксиб	Кровотечения
Боярышника листья или цветки (Crataegus spp.)	Сердечные гликозиды	Необходимо наблюдение пациентов, принимающих оба препарата, учитывая дигиталисподобную активность боярышника
Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)	Дигоксин Симвастатин Варфарин	Снижение концентрации кардиологических препаратов в крови
Женьшень	Варфарин	Снижение МНО
Чеснока головки	Варфарин	Увеличение МНО, кровотечения
Йохимбе кора	Антигипертензивные препараты центрального действия	Антагонизм с гуанобензом и метилдопой

Наконец, еще предстоит изучить предполагаемое воздействие на сердце таких лекарственных растений, как адонис, чемерица, ластовень, алламанда, ипекакуана, ваточник, пролеска и пустырник.

Индивидуальные детерминанты потенциальных лекарственных взаимодействий

К счастью, прием потенциально взаимодействующих препаратов не всегда сопровождается нежелательными реакциями. Во многих случаях развитие лекарственного взаимодействия зависит от индивидуальных особенностей организма. У одних пациентов нежелательное взаимодействие проявляется тяжелыми симптомами, у других – протекает субклинически.

Известно несколько связанных с индивидуальными особенностями пациента факторов, влияющих на склонность к лекарственным взаимодействиям. В первую очередь, очевидно, следует назвать генетические особенности конкретного пациента или определенной популяции. Так, у некоторых людей грейпфрутовый сок может либо не влиять на концентрацию фелодипина в крови, либо вызывать ее 8-кратное возрастание. Этот феномен связан с различным распределением в популяции экспрессии CYP3A4, поэтому у пациентов с исходно высоким содержанием CYP3A4 после употребления грейпфрутового сока наблюдается более значимое угнетение активности фермента и выраженное повышение концентрации фелодипина.

Другим важным фактором является состояние здоровья конкретного пациента. Особое внимание следует обратить на возможные признаки нарушения функции печени и почек, что имеет критическое значение для препаратов с преимущественно почечным или печеночным путем выведения.

Влияние возраста пациента на предрасположенность к лекарственным взаимодействиям еще недостаточно изучено. Но очевидно, что пожилым больным следует уделить особое внимание, поскольку именно эта группа пациентов получает больше всего лекарственных препаратов. У них зачастую наблюдается снижение печеночной и/или почечной функции.

Важно отметить еще несколько моментов, от которых зависит, будет развиваться или нет лекарственное взаимодействие у конкретного пациента. Фармакокинетическая реакция в большинстве случаев запускается непосредственно после приема двух взаимодействующих препаратов. Возможен и другой вариант – клиническое проявление лекарственного взаимодействия наблюдается только после длительного приема обоих препаратов. Так, лишь длительный прием ингибиторов CYP3A4 на фоне лечения статинами может привести к рабдомиолизу.

Интересно также, что различные ингибиторы CYP3A4 не одинаковы по продолжительности своего эффекта. Например, грейпфрутовый сок вызывает более длительное угнетение CYP3A4, и прием препарата в течение 24 часов после последнего выпитого стакана сока может привести к значимому взаимодействию. Напротив, другие ингибиторы CYP3A4 могут вызывать развитие лекарственных взаимодействий лишь в тех случаях, когда они принимаются пациентом одновременно. Раздельный по времени прием таких препаратов может снизить риск взаимодействий, хотя оправданным представляется замена одного из препаратов альтернативным, не вступающим в лекарственное взаимодействие.

Снижение риска нежелательных взаимодействий при выборе препаратов в кардиологии

Информация о возможных взаимодействиях должна содержаться в прилагаемой к препарату инструкции. Признаки низкой вероятности развития нежелательных лекарственных взаимодействий следующие: высокая биодоступность, широкий терапевтической интервал, экскреция в неизмененном или конъюгированном с глюкуроновой кислотой виде, наличие двух путей выведения.

Среди антигипертензивных препаратов одними из наиболее безопасных относительно развития нежелательных лекарственных взаимодействий представляются блокаторы рецепторов ангиотензина II. Хотя в метаболизме некоторых из них определенную (чаще – несущественную) роль играют ферменты цитохрома P-450, ни для одного из препаратов этого класса, за исключением телмисартана, не описано клинических проявлений нежелательных лекарственных взаимодействий. Лозартан метаболизируется CYP3A4 и CYP2C9, кандесартан и ирбесартан – CYP2C9. Флуконазол увеличивает показатель площади под кривой концентрации ирбесартана на 63%, повышает пиковую концентрацию на 19%. Телмисартан элиминируется с желчью посредством связывания с гликопротеином P, повышает пиковую и наименьшую концентрацию дигоксина в плазме на 49 и 20% соответственно. Поэтому необходим контроль концентрации дигоксина в начале терапии телмисартаном, подборе дозы и при отмене препарата. Эпросартан не метаболизируется, нежелательных лекарственных взаимодействий не описано.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – эналаприл, фозиноприл, рамиприл, хинаприл, лизиноприл, цилазаприл – относительно безопасный класс препаратов. Большинство представителей этого класса после попадания в организм конвертируются эстеразами в активную форму и элиминируются в неизмененном виде. Однако при сочетании с некоторыми лекарственными препаратами возможно развитие чрезмерного снижения артериального давления (антидепрессанты, хлорпромазин, леводопа), гиперкалиемии (калийсберегающие диуретики, препараты калия, циклоспорин). ИАПФ также уменьшают экскрецию лития.

Терапия тиазидными диуретиками в некоторых случаях приводит к развитию гипокалиемии, что может способствовать проявлению нежелательных свойств некоторых лекарственных препаратов. Например, в условиях гипокалиемии возрастает проаритмогенная активность соталола, амиодарона, дизопирамида, хинидина, дигоксина.

Сведения о наиболее значимых лекарственных взаимодействиях кардиологических препаратов приведены ниже.

Лекарственные взаимодействия с участием представителей основных классов кардиологических препаратов

(Федеральное руководство по использованию лекарственных средств, 2004. – Вып. V).

β-Адреноблокаторы

- *Алкоголь: гипотензивный эффект усиливается.*
- *Анестетики местные: гипотензивный эффект усиливается; пропранолол повышает риск токсичности бупивакаина.*
- *Анальгетики: НПВС ослабляют гипотензивный эффект.*
- *Антиаритмики: возрастает риск кардиодепрессивного действия, брадикардии; пропафенон повышает плазменную концению меттрацопролола и пропранолола; соталол: риск желудочковых аритмий повышается на фоне амиодарона, дизопирамида, прокаинамида, хинидина, трициклических антидепрессантов, антигистаминных препаратов астемизола и терфенадина, фенотиазина.*
- *Рифампицин: повышает метаболизм бисопролола и пропранолола (значительно уменьшает концентрацию в плазме).*
- *Антидепрессанты: флувоксамин повышает концентрацию в плазме пропранолола.*
- *Антидиабетические: гипогликемичский эффект усиливается, маскируются симптомы гипогликемии (тахикардия).*
- *Клонидин: повышение АД при резкой отмене.*
- *Хлопромазин: пропранолол повышает плазменную концентрацию.*
- *Анксиолитики и снотворные: гипотензивный эффект усиливается.*
- *Верапамил, дилтиазем: повышается риск брадикардии и атриовентрикулярной блокады (АВ-блокады).*
- *Сердечные гликозиды: повышается риск брадикардии и АВ-блокады.*
- *Глюкокортикоиды: ослабление гипотензивного эффекта.*
- *Эрготамин: усиливается периферическая вазоконстрикция.*
- *Миорелаксанты: усиливается эффект при назначении с пропранололом.*
- *Эстрогены и комбинированные оральные контрацептивы: ослабление гипотензивного эффекта.*
- *М-холиномиметики и ингибиторы холинестеразы: пилокарпин повышает развитие аритмий, пропранолол ослабляет действие неостигмина и пиридостигмина на нервно-мышечную передачу.*
- *Адреномиметики: выраженная АГ при введении адреналина, норадреналина и добутамина (особенно в сочетании с неселективными ББ).*
- *Теофиллин: сочетание с ББ следует исключить из-за развития бронхоспазма.*
- *Тироксин: метаболизм пропранолола повышается (ослабление эффекта).*
- *Противоязвенные средства: концентрации в плазме метопролола и пропранолола повышает циметидин.*

Диуретики

- *ИАПФ: риск выраженной гипотензии при назначении после длительной терапии диуретиками; риск выраженной гиперкалиемии при сочетании с калийсберегающими диуретиками.*
- *Анальгетики: диуретики повышают риск нефротоксичности НПВС; индометацин, кеторолак проявляют антагонизм с диуретическим эффектом; индометацин и, вероятно, другие НПВС повышают риск гиперкалиемии в сочетании с калийсберегающими диуретиками; отмечено снижение почечной функции после длительного применения триамтерена с индометацином.*
- *Аспирин: антагонизм с диуретическим эффектом спиронолактона, а также снижение экскреции ацетазоламида (риск токсичности).*
- *Антиаритмики: токсическое действие на сердце амиодарона, дизопирамида, хинидина усиливается, если возникает гипокалиемия; ацетазоламид снижает экскрецию хинидина.*
- *Антибактериальные средства: петлевые диуретики повышают ортотоксичность аминогликозидов и ванкомицина.*
- *Антидепрессанты: возрастает риск ортостатической гипотензии с трициклическими антидепрессантами.*
- *Антидиабетические средства: петлевые и тиазидные диуретики проявляют антагонизм с гипогликемическим эффектом; хлоропропамид повышает риск гипонатриемии, связанный с тиазидами.*
- *Противоэпилептические средства: повышается риск гипонатриемии в сочетании с карбамазепином.*
- *Противогрибковые средства: повышается риск гипокалиемии в сочетании петлевых диуретиков и тиазидов с амфотерицином; плазменная концентрация флуконазола повышается гидрохлоротиазидом.*
- *Антигистаминные средства: гипокалиемия способствует желудочковой аритмии на фоне астемизола и терфенадина.*
- *ББ: гипокалиемия повышает риск желудочковой аритмии на фоне соталола.*
- *Соли кальция: увеличивается риск гиперкальциемии в сочетании с тиазидами.*
- *Сердечные гликозиды: повышается токсичность при возникновении гипокалиемии в сочетании с ацетазоламидом, петлевыми и тиазидными диуретиками, эффект усиливается спиронолактоном.*
- *Глюкокортикоиды: возрастает риск гипокалиемии в сочетании с ацетазоламидом, петлевыми и тиазидными диуретиками; антагонизм с диуретическим эффектом.*
- *Циклоспорин: повышается риск гиперкалиемии в сочетании с калийсберегающими диуретиками. Противоопухолевые средства: повышается риск ото- и нефротоксичности в сочетании с цисплатином.*
- *Другие диуретики: возрастает риск гипокалиемии, если ацетазоламид, петлевые и тиазидные диуретики назначаются одновременно.*
- *Антагонисты гормонов: повышенный риск гипонатриемии в сочетании с аминоглутетимидом; тиазиды увеличивают риск гиперкальцемии в сочетании с торемифеном.*
- *Литий: экскреция лития снижается в сочетании с калийсберегающими, петлевыми и тиазидными диуретиками, повышаются плазменные концентрации лития и риск токсичности; петлевые диуретики безопаснее тиазидов; экскреция лития повышается ацетазоламидом.*
- *Миорелаксанты: усиливается гипотензивный эффект в сочетании с тизанидином.*
- *Эстрогены и прогестагены: эстрогены и комбинированные оральные контрацептивы – ослабление гипотензивного эффекта.*
- *Соли калия: гиперкалиемия в сочетании с калийсберегающими диуретиками.*
- *Адреномиметики: повышается риск гипокалиемии, если ацетазоламид, петлевые и тиазидные диуретики назначаются вместе с фенотеролом, сальбутамолом, сальметеролом, тербуталином.*
- *Витамины: возрастает риск гиперкальциемии, если тиазидные диуретики назначаются вместе с витамином D.*

Блокаторы кальциевых каналов

• *Грейпфрутовый сок повышает плазменные концентрации ДГП БКК, кроме амлодипина.*
• *Алкоголь: гипотензивный эффект усиливается; верапамил повышает концентрацию алкоголя в плазме.*
• *Анестетики общие: гипотензивный эффект и риск угнетения АВ-проводимости усиливается верапамилом.*
• *Антиаритмические средства: верапамил и дилтиазем повышают риск кардиодепрессивного действия, брадикардии; хинидин: плазменные концентрации снижаются нифедипином; дизопирамид: повышается риск кардиодепрессивного действия и асистолии.*
• *Антибактериальные средства: эритромицин: угнетает метаболизм фелодипина (повышается плазменная концентрация); рифампицин: повышает метаболизм дилтиазема, нифедипина, верапамила (значительно снижается плазменная концентрация).*
• *Антидепрессанты: дилтиазем, верапамил повышают плазменные концентрации имипрамина и, вероятно, других трициклических антидепрессантов.*
• *Антидиабетические средства: нифедипин иногда снижает толерантность к глюкозе.*
• *Противоэпилептические средства: эффект карбамазепина усиливается дилтиаземом и верапамилом; дилтиазем и нифедипин повышают плазменную концентрацию фенитоина; эффект фелодипина, исрадипина и, вероятно, других ДГП снижается карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином и примидоном; эффект верапамила и дилтиазема – фенобарбиталом и фенитоином.*
• *Противогрибковые средства: итраконазол угнетает метаболизм фелодипина (повышается плазменная концентрация).*
• *Антипсихотические средства: гипотензивный эффект усиливается.*
• *Противовирусные средства: ритонавир может повышать плазменные концентрации БКК.*
• *Анксиолитики и снотворные: дилтиазем, верапамил угнетают метаболизм мидазолама (седативный эффект усиливается).*
• *ББ: повышается риск брадикардии и АВ-блокады в сочетании с дилтиаземом и верапамилом; могут наблюдаться выраженная гипотензия и сердечная недостаточность (СН) при сочетании с нифедипином и верапамилом.*
• *Другие БКК: выведение нифедипина снижается дилтиаземом.*
• *Противоязвенные средства: плазменные концентрации некоторых БКК повышаются циметидином.*

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

• *Алкоголь: гипотензивный эффект усиливается.*
• *Аллопуринол: риск токсичности при сочетании с каптоприлом увеличивается, особенно при почечной недостаточности.*
• *Анальгетики: повышение риска нефротоксичности НПВС; антагонизм с гипотензивным действием; индометацин, кеторолак и, вероятно, другие НПВС повышают риск гиперкалиемии.*
• *Анестетики местные: гипотензивный эффект усиливается.*
• *Антациды: снижение всасывания эналаприла, фозиноприла и, по-видимому, других ИАПФ.*
• *Диуретики: риск выраженной гипотензии при назначении ИАПФ после длительной терапии диуретиками.*
• *Калийсберегающие диуретики: риск гиперкалиемии.*
• *Препараты калия: риск гиперкалиемии.*
• *Антиаритмики: прокаинамид увеличивает риск токсичности в сочетании с каптоприлом, особенно при почечной недостаточности.*
• *Антибиотики: всасывание тетрациклина уменьшается квинаприлом (таблетки содержат карбонат магния).*
• *Антидепрессанты: возможно усиление гипотензивного эффекта.*
• *Антидиабетические средства: вероятно повышение гипогликемического эффекта.*
• *Клонидин: предшествующее лечение снижает эффект ИАПФ.*
• *Антипсихотические средства: выраженная ортостатическая гипотензия при сочетании с хлоропромазином и, вероятно, другими фенотиазинами.*
• *Анксиолитики и снотворные средства: гипотензивный эффект усиливается.*
• *Сердечные гликозиды: плазменная концентрация дигоксина, по-видимому, повышается каптоприлом.*
• *Глюкокортикоиды: антагонизм с гипотензивным эффектом.*
• *Циклоспорин: повышенный риск гиперкалиемии.*
• *Леводопа: усиление гипотензивного эффекта.*
• *Литий: ИАПФ уменьшают экскрецию и повышают плазменную концентрацию лития.*
• *Миорелаксанты: баклофен и тизанидин увеличивают гипотензивный эффект.*
• *Эстрогены, прогестагены и комбинированные оральные контрацептивы: ослабление гипотензивного эффекта.*

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Аналогичны ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

α-Адреноблокаторы

• *Алкоголь: гипотензивный эффект усиливается.*
• *Анестетики местные: гипотензивный эффект усиливается.*
• *Анальгетики: НПВС ослабляют гипотензивный эффект.*
• *Антидепрессанты: гипотензивный эффект усиливается.*
• *Антипсихотические: гипотензивный эффект усиливается.*
• *Анксиолитики и снотворные средства: гипотензивный и седативный эффекты усиливаются.*
• *Глюкокортикоиды: ослабление гипотензивного эффекта.*
• *Дофаминергические: леводопа усиливает гипотензивный эффект.*
• *Миорелаксанты: баклофен и тизанидин усиливают гипотензивный эффект.*
• *Эстрогены, прогестагены и комбинированные оральные контрацептивы: ослабление гипотензивного эффекта.*

Агонисты имидазолиновых рецепторов

• *Алкоголь: усиливается угнетение ЦНС, вызванное этанолом, на фоне приема моксонидина.*
• *Анксиолитики, снотворные средства: эффекты на ЦНС усиливаются.*
• *Трициклические антидепрессанты: антигипертензивный эффект рилменидина ослабляется.*
• *Ингибиторы моноаминоксидазы: возможны гипертензивные реакции при совместном применении с рилменидином.*

Примечание. Сочетание представителей любых классов антигипертензивных препаратов может провоцировать избыточное снижение АД.

М.Н. Долженко, д.м.н., профессор,
Киевская медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Принципы доказательной медицины в лечении артериальной гипертензии: анализ результатов исследований ASCOT-BPLA и ALLHAT

В Стокгольме (Швеция) 4 сентября 2005 года на 49-м Европейском конгрессе кардиологов впервые были обнародованы результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования по предотвращению сердечно-сосудистых осложнений у больных с гипертонической болезнью – ASCOT-BPLA, которое изменило наше представление о препаратах первой линии в лечении гипертонической болезни. Итак, перед кардиологами Украины возникает вопрос: изменятся ли стандарты лечения артериальной гипертонии? А если да, то какими они будут? Насколько кардинально следует изменить рекомендации по лечению артериальной гипертензии? И нужно ли это делать?

Прежде чем ответить на все эти вопросы, рассмотрим принципы формирования стандартов лечения артериальной гипертонии в эпоху доказательной медицины.

Известно, что с 90-х годов прошлого века лечение больных с сердечно-сосудистой патологией основывается на принципах доказательной медицины, на результатах исследований которой созданы соответствующие международные и национальные рекомендации. Исходя из метаанализа результатов контролируемых исследований по лечению артериальной гипертензии был сделан вывод, что основной целью в лечении данного заболевания является снижение артериального давления. Это позволяет улучшить прогноз, снизить смертность и возможные последствия сердечно-сосудистых осложнений.

К сожалению, в метаанализ вошли результаты разных по дизайну и характеру проведения исследований. Так, в одних исследованиях использовались тиазидные диуретики в сравнении как с плацебо, так и с блокаторами бета-адренергических рецепторов, метилдопой и раувольфией. А в других – применялись блокаторы бета-адренергических рецепторов. Поскольку дальнейший анализ не показал достоверных различий в клинических эффектах тиазидных диуретиков и блокаторов бета-адренергических рецепторов, эти классы гипотензивной терапии стали препаратами первого выбора, а все остальные медикаментозные средства сравнивались с ними.

В соответствии с заключением V Объединенного комитета США по предотвращению, определению и лечению повышенного артериального давления (1993) тиазидные диуретики и блокаторы бета-адренергических рецепторов должны были оставаться препаратами первой линии в лечении артериальной гипертензии. Только при резистентности артериального давления к данной терапии рекомендовалось к базисной терапии добавлять ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, альфа-адреноблокаторы и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Однако уже в 1997 году блокаторы бета-адренергических рецепторов были исключены из числа препаратов выбора у пожилых больных (решение VI Объединенного комитета США).

Таким образом, в лечении артериальной гипертензии американские врачи отдавали предпочтение исключительно мочегонным препаратам как медикаментозным средствам первой линии. Для пациентов до 60 лет возможным было использование блокаторов бета-адренергических рецепторов.

В исследовании TOMHS (1990), которое проводилось в Европе, сравнивали гипотензивную эффективность пяти классов гипотензивных средств с плацебо: диуретика – хлорталидона; блокатора бета-адренергических рецепторов – ацебутолола; ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – эналаприла; блокатора кальциевых каналов – амлодипина; альфа-адреноблокатора – доксазозина. При этом доказана клиническая эффективность всех антигипертензивных препаратов в снижении артериального давления в равной степени [2].

Таким образом, все эти классы гипотензивных препаратов равнозначно применялись при лечении артериальной гипертензии у европейской популяции.

И все-таки главной задачей современной медицины, основанной на доказательствах, является создание такой антигипертензивной терапии, которая бы позволила не только снизить уровень артериального давления, но также улучшить прогноз и развитие осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний. Для этого необходимо было проведение новых международных рандомизированных исследований.

В последнее время при лечении артериальной гипертонии рассматривается целесообразность применения дополнительно к блокаторам бета-адренергических рецепторов и тиазидным диуретикам ингибиторов АПФ, а также блокаторов кальциевых каналов. Вопрос об использовании альфа-адреноблокаторов отпал сам собой после того, как они достоверно уступили эффективность диуретикам, что было доказано в одной из досрочно завершенных ветвей исследования ALLHAT. Кстати, не стоит вопрос и о целесообразности применения в качестве средств первой линии блокаторов рецепторов ангиотензина II, поскольку доказательства об их влиянии на улучшение прогноза у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями пока получены в недостаточном количестве исследований [8].

В отношении ингибиторов АПФ можно сказать, что данный класс препаратов практически всеми исследователями, да и практикующими врачами был принят, как средство первой линии для лечения артериальной гипертензии. После ряда исследований, особенно у больных с сахарным диабетом, достоверно была доказана целесообразность применения ингибиторов АПФ у больных с артериальной гипертензией [6].

Результаты исследований по изучению блокаторов кальциевых каналов оказались противоречивыми, что можно объяснить прежде всего их неоднородностью. Известно, что прямые антагонисты кальция, связывающие Са на уровне мембран (верапамил, дилтиазем), уменьшают частоту сердечных сокращений, поэтому мало отличаются по этому параметру от блокаторов бета-адренергических рецепторов [4, 9].

Что же касается наиболее эффективных по уровню снижения артериального давления длительно действующих дигидропиридинов, данные исследований оставались противоречивыми. Так, отмечена высокая способность этого класса препаратов снижать риск инсультов, однако было доказано, что они могут повышать риск инфарктов и сердечной недостаточности [1, 5]. Вследствие этого применение данного класса препаратов у ряда больных было проблематичным и рассматривалось как дополнение к базисной терапии.

Итак, основной целью в лечении артериальной гипертонии является жесткий контроль уровня артериального давления. В прежние годы медикаментозная терапия была направлена на снижение артериального давления до 160/95 мм рт. ст., и поэтому в данном случае можно говорить о монотерапии в лечении гипертонической болезни. В исследованиях последних лет показано, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений статистически достоверно возрастает как у мужчин, так и у женщин с артериальным давлением 129/84 мм рт. ст. по сравнению с лицами с оптимальным уровнем артериального давления (менее 120/80 мм рт. ст.) Этот риск еще более возрастает у лиц с высоким нормальным артериальным давлением (130-139/85-89 мм рт. ст.) в сравнении с таковыми с нормальным артериальным давлением.

К сожалению, нормализованное на плацебо-эффект гипотензивное действие монотерапии по систолическому АД обычно не превышает 11-12 мм рт. ст., что явно недостаточно. Поэтому пришли к выводу о целесообразности применения комбинированной антигипертензивной терапии, при которой рекомендуется использование двух или даже трех препаратов нескольких классов лекарств. И сегодня стоит вопрос о комбинации лекарств, которые могут одновременно найти свое место в лечении артериальной гипертонии.

Исследование ALLHAT

Главной проверкой преимуществ разных групп препаратов по влиянию на прогноз и заболеваемость пациентов с артериальной гипертонией является прямое сравнение основных классов лекарств, применяемых для лечения артериальной гипертонии, что и стало задачей двух исследований – ALLHAT и ASCOT-BPLA.

Исследование ALLHAT – классическое длительное двойное слепое сравнительное исследование в параллельных группах с жесткими конечными точками завершилось в 2002 году [6]. В него было включено 42 418 больных старше 55 лет с артериальной гипертензией осложненного течения. Пациенты были рандомизированы в четыре группы следующим образом:

- группа больных (15 255 человек), которые получали тиазидные диуретики – хлорталидон в дозе 12,5-25 мг/сут;
- группа больных (9061 человек), которые получали альфа-адреноблокатор доксазозин. Эта ветвь исследования была завершена досрочно, поскольку альфа-блокатор в сравнении с тиазидными диуретиками достоверно повышал риск развития хронической сердечной недостаточности на 104%, а общее число сердечно-сосудистых осложнений – на 25%;
- группа больных (9054 человек), которые получали ингибитор АПФ лизиноприл в дозе 10-40 мг/сут;
- группа больных (9048 человек), которые получали блокатор кальциевых каналов амлодипин в дозе 2,5-10 мг/сут.

Общая первичная конечная точка

- Смерть от коронарной болезни сердца
- Нефатальный острый инфаркт миокарда

Вторичные конечные точки

- Общая смертность
- Любые проявления коронарной болезни сердца, включая смерть от коронарной болезни сердца, нефатальный острый инфаркт миокарда, процедуры реваскуляризации, обострение стенокардии
- Фатальные и нефатальные инсульты
- Любые сердечно-сосудистые осложнения, включая все, что вошло в предыдущие вторичные конечные точки плюс хроническая сердечная недостаточность, в том числе тяжелая (потребовавшая госпитализации и фатальная), а также заболевания периферических сосудов

Кроме того, в качестве показателей безопасности лечения рассматривались некоторые другие параметры, из которых необходимо выделить число кровотечений, случаев развития хронической почечной недостаточности и злокачественных новообразований.

Следует отметить, что все результаты представлены в виде сравнения применения блокаторов кальциевых каналов либо ингибитора АПФ с диуретиками. Сравнение групп лечения амлодипином и лизиноприлом не проводилось. Результаты исследования ALLHAT представлены в таблице 1.

По первичной конечной точке – смерти от коронарной болезни сердца и нефатального острого инфаркта миокарда различий между тремя группами не было. Встречаемость этих событий во всех трех группах отличалась всего на 0,2%.

Как видно из таблицы 1, никаких различий между группами не было отмечено: ни по главной вторичной конечной точке – показателю общей смертности, ни по частоте любых проявлений ИБС.

Следует отметить, что лечение блокатором кальциевых каналов – амлодипином сопровождалось меньшим числом инсультов по сравнению с тиазидными диуретиками, но различия статистически были не достоверны. Неожиданно число инсультов в группе лечения ингибитором АПФ лизиноприлом оказалось выше, чем при применении

Таблица 1. Конечные точки исследования ALLHAT при сравнении между группами больных, получавших диуретики, амлодипин, лизиноприл

	Хлорталидон (n=15255)	Амлодипин (n=9048) Встречаемость Риск (95% ДИ) Достоверность	Лизиноприл (n=9054) Встречаемость Риск (95% ДИ) Достоверность
Первичная точка	11,5±0,3	11,3±0,4 0,98 (0,90-1,07) p=0,65	11,4±0,4 0,99 (0,91-1,08) p=0,81
Вторичные конечные точки исследования			
Общая смертность	17,3±0,4	16,8(0,5) 0,96 (0,89-1,02) p=0,20 1,00 (0,94-1,08) p=0,90	17,2 (0,5)
ИБС	19,9±0,4	19,9±0,5 1,00 (0,94-1,07) p=0,97	20,8±0,5 1,05 (0,98-1,11) p=0,18
Инсульт	5,6±0,2	5,4±0,3 0,93 (0,82-1,06) p=0,28	6,3±0,3 1,15 (1,02-1,30) p=0,02
Все сердечно-сосудистые осложнения	30,9±0,5	32,0±0,6 1,04 (0,99-1,09) p=0,12	33,3±0,6 1,10 (1,05-1,16) p=0,001
ХСН	7,7±0,3	10,2±0,4 1,38 (1,25-1,52) p=0,001	8,7±0,4 1,19 (1,07-1,31) p=0,001
ХСН фатальная или приведшая к госпитализациям	6,5±0,3	8,4±0,4 1,35 (1,21-1,50) p=0,001	6,9±0,4 1,10 (0,98-1,23) p=0,11
Основные осложнения протокола ALLHAT			
Хроническая почечная недостаточность	1,8±0,1	2,1±0,2 1,12 (0,89-1,40) p=0,33	2,0±0,2 1,11 (0,88-1,38) p=0,38
Рак	9,7±0,3	10,0±0,4 1,01 (0,92-1,11) p=0,67	9,9±0,4 1,02 (0,93-1,12) p=0,77
Госпитализации из-за кровотечений	8,8±0,3	8,0±0,4 0,92 (0,82-1,03) p=0,15	9,6±0,4 1,11 (0,99-1,24) p=0,07

хлорталидона (на 15%, p=0,02), а также ингибитором АПФ лизиноприлом. В подгруппе больных с артериальной гипертензией на фоне инсулинонезависимого сахарного диабета увеличение числа инсультов при лечении игибитром АПФ было минимальным и недостоверным (+7%), в то время как в подгруппе без диабета – высокодостоверным (+23%).

Наибольшую эффективность в предотвращении частоты всех осложнений сердечно-сосудистой системы показали диуретики. К сожалению, ингибитор АПФ лизиноприл увеличивал общее число сердечно-сосудистых осложнений на 10% (p=0,001) по сравнению с диуретиками. Это относится как к больным с сахарным диабетом, так и без него.

В отношении развития хронической сердечной недостаточности блокаторы кальциевых каналов на 38% (p=0,001) для всех случаев и на 35% (p=0,001) для тяжелых, приведших пациентов к смертельному исходу либо госпитализации, увеличивали частоту развития декомпенсации по сравнению с диуретиками.

Совершенно неожиданно ингибитор АПФ лизиноприл уступил хлорталидону по частоте развития хронической сердечной недостаточности. Все случаи декомпенсации при лечении ингибиторами АПФ возникали на 19% чаще (p=0,001), чем при применении тиазидных диуретиков. Очевидно, что уступая диуретикам, ингибиторы АПФ превосходят блокаторы кальциевых каналов по числу развития хронической сердечной недостаточности (соответственно, 8,7% случаев декомпенсации против 10,2%), особенно тяжелых случаев (соответственно, 6,9% против 8,4%).

Какие выводы были сделаны на основании материалов, полученных из исследования ALLHAT?

- Тиазидные диуретики при лечении артериальной гипертонии превосходят блокатор кальциевых каналов амлодипин и ингибитор АПФ лизиноприл по влиянию минимум на одно из главных осложнений сердечно-сосудистой системы и при этом менее дорогие. Вследствие этого тиазидные диуретики должны рассматриваться в качестве средств первой линии для лечения артериальной гипертензии.
- Блокатор кальциевых каналов амлодипин (Норваск, фирма Pfizer) доказал право входить в число средств первой линии в лечении артериальной гипертензии – за исключением больных с гипергидратацией и высоким риском развития хронической сердечной недостаточности.
- Ингибитор АПФ (лизиноприл) не подтвердил преимуществ перед другими классами лекарств в лечении артериальной гипертензии, поэтому применение ингибиторов АПФ может быть оправдано лишь у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом.

Но жизнь не стоит на месте, и теперь нам стали доступны результаты нового многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования по предотвращению сердечно-сосудистых осложнений у больных с гипертонической болезнью – ASCOT-BPLA.

Исследование ASCOT-BPLA

Исследование ASCOT-BPLA – многоцентровое проспективное рандомизированное сравнительное исследование по профилактике ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых осложнений артериальной гипертензии. Данное исследование проводилось в течение 6 лет при участии 19 342 пациентов из Великобритании, Ирландии и скандинавских стран [3, 7].

Из истории известно, что инициатором исследования ASCOT является экс-президент Британского общества по гипертонии профессор лондонского Имперского колледжа Петер Север, который в сентябре 1991 года в г. Дублине на собрании Британского общества по гипертонии предложил создать рабочую группу по проведению данного исследования, что и было сделано. В конце 1991 года исследователи обратились к ведущим мировым фармацевтическим компаниям за поддержкой трайла: Bristol-Mayers Squibb, MSD, ICI, Glaxo, Pfizer, Hoechst and Byer. В результате переговоров в январе 1993 года компания Pfizer вложила в исследование ASCOT 12 миллионов фунтов стерлингов и предоставила для проведения исследования блокатор кальциевых каналов – амлодипин (норваск).

Оставался открытым вопрос о выборе ингибитора АПФ для проведения исследования. Оптимальным вариантом являлся выбор препарата с частотой приема 1 раз в сутки. Таким образом, в исследование был включен ингибитор АПФ периндоприл (престариум).

Основной целью исследования является сравнение эффекта лечения нефатального инфаркта миокарда и фатальных исходов сердечно-сосудистых заболеваний стандартной антгипертензивной терапией (бета-блокаторы и диуретики) с современной схемой лечения (блокаторы

кальциевых каналов и ингибиторы АПФ). В качестве представителя блокатора кальциевых каналов был выбран оригинальный амлодипин (фирма Pfizer), а ингибитора АПФ – периндоприл (фирма Servier). Дизайн исследования включал в себя 6 этапов в назначении лекарственных препаратов:

- Первый этап: блокатор кальциевых каналов амлодипин 5 мг сравнивали с блокатором бета-адренергических рецепторов атенололом 50 мг
- Второй этап: увеличение дозы блокатора кальциевых каналов амлодипина до 10 мг, а блокатора бета-адренергических рецепторов атенолола до 100 мг
- Третий этап: к амлодипину добавили ингибитор АПФ периндоприл 4 мг, а к атенололу – тиазидный диуретик с препаратами калия в дозе 1,25 мг
- Четвертый этап: увеличение дозы ингибитора АПФ (к амлодипину был добавлен ингибитор АПФ периндоприл в дозе 8 мг), а к атенололу – тиазидный диуретик с препаратами калия в дозе 2,5 мг
- Пятый этап: добавление доксазазина в дозе 4 мг к обеим группам сравнения
- Шестой этап: добавление доксазазина 8 мг к обеим группам сравнения

Таким образом, выбраны две основные схемы приема препаратов – амлодипин+периндоприл и атенолол+диуретик.

Первичными конечными точками исследования являлись нефатальный инфаркт миокарда, включая безболевую форму, и сердечно-сосудистая смертность.

Вторичные точки исследования

- Фатальный и нефатальный инсульт
- Любые проявления коронарной болезни сердца, включая смерть от коронарной болезни сердца, нефатальный острый инфаркт миокарда, процедуры реваскуляризации, обострение стенокардии
- Нефатальный инфаркт миокарда и сердечно-сосудистая смертность
- Общее количество сердечно-сосудистых событий и вмешательств
- Сердечно-сосудистая смертность
- Общая смертность
- Хроническая сердечная недостаточность

Третичные конечные точки

- Безболевая форма инфаркта миокарда
- Нестабильная стенокардия
- Стенокардия напряжения
- Заболевания периферических сосудов
- Жизнеопасные аритмии
- Развитие сахарного диабета
- Развитие почечной недостаточности
- Первичные точки исследования, повлекшие за собой реваскуляризационные мероприятия; кардиоваскулярная смерть, инфаркт миокарда, инсульт

Критерии включения пациентов

- Скрининговое и базовое АД

– 160/100 мм рт. ст. при отсутствии лечения

– 140/90 мм рт. ст. после лечения одним или более препаратами

- Возраст 40-79 лет
- В анамнезе отсутствуют инфаркт миокарда или клинически значимая ИБС
- Три и более факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний

Таблица 2. Характеристика пациентов в исследовании ASCOT-BPLA

Критерий	Схема лечения	
	амлодипин+периндоприл, n=9639	атенолол+тиазидный диуретик, n=9618
Женщины	2258 (23,4%)	2257 (23,5%)
Европейцы (белые)	9187 (95,3%)	9170 (95,3%)
Курильщики	3168 (32,9%)	3110 (32,3%)
Возраст, лет	63 (8,5)	63,0 (8,5)
САД, мм рт. ст.	164,1 (18,1)	163,9 (18)
ДАД, мм рт. ст.	94,8 (10,4)	94,5 (10,4)
ЧСС, уд/мин	71,9 (12,7)	71,8 (12,6)
Индекс массы тела, кг/м^2	28,7 (4,6)	28,7 (4,5)
Лекарственная терапия		
Предыдущая терапия		
0	1841 (19,1%)	1825 (19%)
1	4280 (44,4%)	4283 (44,5%)
≥ 2	3518 (36,5%)	3510 (36,5%)
Гиполипидемические средства	1046 (10,9%)	1004 (10,4%)
Ацетилсалициловая кислота	1851 (19,2%)	1837 (19,1%)

Характеристики пациентов, включенных в исследование ASCOT-BPLA, приведены в таблице 2.

Какие побочные эффекты наблюдались при проведении данных схем лечения? Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3. Побочные эффекты, наблюдаемые у больных с артериальной гипертензией при лечении с использованием схем амлодипин+периндоприл и атенолол+диуретик

Побочный эффект	Схема лечения		
	амлодипин+ периндоприл, n (%)	Атенолол+ диуретик, n (%)	p
Брадикардия	34 (0,4)	536 (6)	<0,0001
Боль в груди	740 (8)	849 (9)	0,004
Кашель	1859 (19)	782 (8)	<0,0001
Диарея	377 (4)	548 (6)	<0,0001
Головокружение	1183 (12)	1555 (16)	<0,0001
Диспноэ	599 (6)	987 (10)	<0,0001
Экзема	493 (5)	383 (4)	0,0002
Эректильная дисфункция	556 (6)	707 (7)	<0,0001
Слабость	782 (8)	1556 (16)	<0,0001
Скованность суставов	1371 (14)	308 (3)	<0,0001
Летаргия	202 (2)	525 (6)	<0,0001
Периферические отеки	2188 (23)	588 (6)	<0,0001
Онемение конечностей	81 (1)	579 (6)	<0,0001
Системное головокружение	642 (7)	745 (8)	0,0039

Согласно данным таблицы имеются статистически достоверные различия в количестве побочных эффектов между схемами лечения амлодипин+периндоприл и атенолол+диуретик. Из оценки вида побочных эффектов следует, что для схемы лечения амлодипином+периндоприлом характерно развитие кашля, экземы, скованности суставов, периферических отеков, для схемы лечения атенололом+диуретиком – развитие брадикардии, боли в груди, диареи, головокружения, диспноэ, эректильной дисфункции, слабости, летаргии, онемение конечностей, системного головокружения. Совокупное количество побочных эффектов, приводивших к отмене лечения, статистически достоверно наблюдалось у больных, которые лечились по схеме атенолол+диуретик (табл. 4).

Итак, каковы же результаты исследования ASCOT-BPLA? Прежде всего, результаты оказались настолько значимыми, что в октябре 2004 года было принято решение о досрочном прекращении исследования, поскольку наблюдались достоверные отрицательные результаты в группе, получающей бета-блокатор и диуретик, по сравнению с пациентами, получающими блокаторы кальциевых каналов и ингибитор АПФ. Основные результаты исследования представлены в таблице 5.

Таблица 4. Побочные эффекты, приводившие к прекращению лечения

Побочный эффект	Схема лечения	
	амлодипин+периндоприл (%)	атенолол+диуретик (%)
Всего	2358 (24,5%)	2402 (25,0)
Побочные эффекты, приводившие к отмене лечения	162 (1,7%)	254 (2,6)*

Примечание. * p<0,0001

Следует отметить, что по завершении исследования большинство пациентов – 78%, (14 974 из 19 242) получали комбинированную терапию из двух антигипертензивных препаратов. В то же время 15% пациентов (1401 из 9634) получали лечение только амлодипином, а 9% (857 из 9608) – монотерапию атенололом.

Итак, в отношении первичной конечной точки – нефатальный инфаркт миокарда (включая безболевую форму) и сердечно-сосудистая смерть – можно сказать, что не наблюдалось статистически достоверного снижения в группе больных, которые получали схему амлодипин+периндоприл.

В то же время, как видно из таблицы 5, отмечалось статистически достоверное снижение количества событий по всем вторичным конечным точкам, исключая фатальную и нефатальную сердечную недостаточность в группе больных, которые получали схему амлодипиин+периндоприл, а именно:

- Любые проявления коронарной болезни сердца, включая смерть от коронарной болезни сердца, нефатальный острый инфаркт миокарда, процедуры реваскуляризации, обострение стенокардии – на 13%
- Нефатальный инфаркт миокарда и сердечно-сосудистая смертность – на 13%
- Общее количество сердечно-сосудистых событий + реваскуляризация – на 16%
- Сердечно-сосудистая смертность – на 24%
- Общая смертность – на 11%
- Фатальный и нефатальный инсульт – на 23%

В отношении третичных конечных точек можно сказать, что было выявлено статистически значимое снижение их количества в группе больных, получавших блокатор кальциевых каналов + ингибитор АПФ:

- Нестабильная стенокардия – на 32%
- Заболевания периферических сосудов – на 35%
- Развитие сахарного диабета – на 30%
- Развитие почечной недостаточности – на 15%

Ретроспективная оценка совокупной конечной точки – сердечно-сосудистая смерть + инфаркт миокарда + инсульт – показала достоверное снижение частоты этих событий в группе, которая лечилась по схеме амлодипин+периндоприл на 16%, а первичных конечных точек + реваскуляризация – на 14%.

Как объяснить столь разительные отличия в результатах двух рандомизированных многоцентровых сравнительных исследований?

Известно, что в исследовании ASCOT-BPLA 95,3% пациентов составляли европейцы (белая раса), а в исследовании ALLHAT принимали участие 35% афро-американцев и 20% жителей Карибских островов, что в определенной степени и предопределило результаты исследования.

Кроме того, не следует забывать о результатах исследования EUROPA [10], в котором наблюдалось снижение частоты конечных точек исследования при применении периндоприла у больных с ИБС:

- Сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, остановка сердца – на 20%
- Сердечно-сосудистая смертность + нефатальный инфаркт миокарда – на 19%
- Фатальный и нефатальный инфаркт миокарда – на 24%
- Хроническая сердечная недостаточность – на 39%

Таблица 5. Эффективность лечения в отношении всех конечных точек исследования ASCOT-BPLA

Конечные точки	Схема лечения		95% доверительный интервал	p
	амлодипин+периндоприл, n (%)	атенолол+диуретик, n (%)		
Первичные				
Нефатальный инфаркт миокарда (включая безболевую форму) + сердечно-сосудистая смерть	429 (5%)	474 (5%)	0,9 (0,79-1,02)	0,1052
Вторичные				
Нефатальный инфаркт миокарда (исключая безболевую форму) + сердечно-сосудистая смерть	390 (4%)	444 (5%)	0,87 (0,76-1,02)	0,0458
Все коронарные события	753 (8%)	852 (9%)	0,87 (0,79-0,96)	0,007
Все коронарные события + реваскуляризация	1362 (14%)	1602 (17%)	0,84 (0,78-0,9)	0,0001
Общая смертность	738 (8%)	852 (9%)	0,89 (0,81-0,99)	0,0247
Сердечно-сосудистая смертность	263 (3%)	342 (4%)	0,76 (0,65-0,9)	0,001
Фатальный и нефатальный инсульт	327 (3%)	422 (4%)	0,77 (0,66-0,89)	0,0003
Фатальная и нефатальная сердечная недостаточность	134 (1%)	159 (2%)	0,84 (0,66-1,05)	0,1257
Третичные				
Безболевой инфаркт миокарда	42 (0,3%)	33 (0,3%)	1,27 (0,8-2)	0,3089
Нестабильная стенокардия	73 (1%)	106 (1%)	0,68 (0,51-0,92)	0,0115
Стенокардия напряжения	205 (2%)	208 (2%)	0,98 (0,81-1,19)	0,8323
Заболевания периферических сосудов	133 (2%)	202 (2%)	0,65 (0,52-0,81)	0,0001
Аритмии, опасные для жизни	27 (0,3%)	25 (0,3%)	1,07 (0,62-1,85)	0,8009
Развитие сахарного диабета	567 (8%)	799 (8%)	0,7 (0,63-0,78)	0,0001
Развитие почечной недостаточности	403 (5%)	469 (5%)	0,85 (0,75-0,97)	0,0187
Ретроспективные				
Первичные конечные точки+реваскуляризация	596 (6%)	688 (7%)	0,86 (0,77-0,96)	0,0058
Сердечно-сосудистая смерть+ инфаркт миокарда+инсульт	796 (8%)	937 (10%)	0,84 (0,76-0,92)	0,003

В многоцентровом двойном слепом плацебо контролируемом исследовании PROGRESS у больных с артериальной гипертензией и без нее риск развития фатального инсульта снижался на 43%, риск развития главных сердечно-сосудистых событий – а 15%, а инфаркта миокарда – на 33% [11].

Какие выводы следует сделать после анализа результатов исследования ASCOT-BPLA? Каждый врач должен оценить преимущества комбинированной терапии в лечении артериальной гипертензии. Кроме того:

- Блокатор кальциевых каналов (амлодипин) в сочетании с ингибитором АПФ (периндоприлом) при лечении артериальной гипертонии превосходит бета-адреноблокатор (атенолол) и тиазидные диуретики по влиянию на главные осложнения сердечно-сосудистой системы, общей смертности и развитие сахарного диабета. Вследствие этого данное сочетание препаратов должно рассматриваться в качестве средств первой линии для лечения артериальной гипертензии у лиц европейской популяции.

В результате исследования ASCOT-BPLA мы можем подтвердить вывод, сделанный после исследования ALLHAT: блокатор кальциевых каналов амлодипин (Норваск, фирма Pfizer) доказал право входить в число средств первой линии в лечении артериальной гипертензии, за исключением больных с гипергидратацией и высоким риском развития хронической сердечной недостаточности.

Кроме того, ингибитор АПФ периндоприл (Престариум, фирма Servier) также входит в число средств первой линии в лечении артериальной гипертензии. Бета-адреноблокаторы (атенолол) в сочетании с тиазидными диуретиками не подтвердил преимуществ перед другими классами лекарств в лечении артериальной гипертензии у лиц европейской популяции.

В завершение предлагаем комментарий ученого с мировым именем, профессора Юсуфа Салима (г. Гамильтон, Канада), которые он представил после изложения результатов ASCOT-BPLA на Европейском конгрессе кардиологов (2005). Основной тезис его выступления: «Я верю в ASCOT-BPLA». Расхождения в исследованиях ASCOT-BPLA и ALLHAT, по результатам которого препаратами первой линией в лечении артериальной гипертензии являются диуретики и к которому профессор С. Юсуф имел непосредственноеое отношение, он объяснил разницей в американской и европейской популяциях.

Литература

1. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A., de Leeuw P.W., Mancia G., Rosenthal T., Ruilope L.M. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) // Lancet 2000; 356:366-72.

2. Grimm R.H. Jr., Grandits G.A., Cutler J.A., Stewart A.L., McDonald R.H., Svendsen K., Prineas R.J., Liebson P.R. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study //Arch Intern Med. 1997;157:638-48.

3. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Published online September 4, 2005.

4. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P., Kjeldsen S., Lindholm L.H., Syvertsen J.O., Lanke J., de Faire U., Dahlof B., Karlberg B.E. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and ?-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study // Lancet 2000; 356:359-65.

5. Hansson L., Lindholm L.H., Ekbom T., Dahlof B., Lanke J., Scherst&eacute B., Wester P.-O., Hedner T., de Faire U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study // Lancet 1999; 354:1751-6.

6. HOPE study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients// N. Engl J. Med. 2000;342:145-53.

7. Poulter N P, Sever. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial // Caric Print Limited 2005; 108.

8. Pressel S.L., Davis B.R., Wright J.T., The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic // J AMA 2002; 288:2981-97.

9. Zanchetti A., Agabiti Rosei E., Dal Palu C., Leonetti G., Magnani B., Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness // J. Hypertens 1998; 16:1667-76.

10. EURopean trial. On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // Lancet 2003; 362:782-8.

11. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // Lancet 2001; 358:1033-41.

ПОМОГИТЕ !!!

Коля Шевченко, ученик 3-Б класса средней школы № 57 г. Киева, болен острым лейкозом. В настоящее время ребенок получает химиотерапию, в течение 3 месяцев находится в Детском онкогематологическом центре больницы «ОХМАТДЕТ» г. Киева.
Мы обращаемся ко всем с просьбой о помощи!

Счет **№ 29092840000109**
Получатель: АТ «Индекс-банк»,
МФО 300614, ОКПО 14361575
Назначение платежа:
Благотворительная помощь для зачисления на текущий счет Шевченко Николая Петровича
№ 2620/1010410478

Huyen Tran, Sonia S. Anand

Пероральная антитромбоцитарная терапия при цереброваскулярной патологии, ишемической болезни сердца и заболеваниях периферических артерий

Атеротромбоз подразумевает формирование тромбов на фоне существующего атеросклеротического поражения сосудов [1]. Этот общий патофизиологический процесс сопровождается клинически значимыми и фатальными ишемическими осложнениями, поражающими церебральные, коронарные и периферические артерии. Поскольку тромбоциты являются ключевым медиатором образования и роста тромба, антитромбоцитарные препараты представляются основными средствами в профилактике повторных ишемических осложнений. Однако существуют разногласия относительно выбора пероральной антитромбоцитарной терапии при разных формах сосудистой патологии, например ишемическом инсульте, ишемической болезни сердца (ИБС), заболевании периферических артерий (ЗПА). И хотя доказано, что аспирин предупреждает рецидивы атеротромботических осложнений у пациентов высокого риска (снижение относительного риска составляет около 25%) [2], данные о степени эффективности других антитромбоцитарных препаратов, таких как клопидогрель и дипиридамол (изолированно либо в комбинации с аспирином), на сегодняшний день не имеют достаточного обоснования.

Эта неопределенность отражается и в клинической практике: у пациентов с транзиторными ишемическими атаками (ТИА) и ишемическими инсультами невропатологи предпочитают назначение аспирина с дипиридамолом [3], кардиологи при ИБС применяют аспирин, клопидогрель либо их комбинацию, а относительно оптимального выбора антитромбоцитарной терапии при ЗПА данных пока недостаточно. Такая неоднородность лечения свидетельствует о том, что клиницисты каждое состояние рассматривают как отдельное заболевание [4], несмотря на доказанную в эпидемиологических и патолого-анатомических исследованиях системность поражения при атеросклерозе и атеротромбозе [5-7]. Обращаясь к этому явному парадоксу между повседневной практикой и пониманием атеротромбоза в целом, в клинических исследованиях начали сравнивать различные комбинации антитромбоцитарных препаратов – аспирин с клопидогрелем, аспирин с дипиридамолом, а также с монотерапией (аспирин или клопидогрель) у различных категорий пациентов.

Итак, цель представленного обзора – обобщение имеющихся на сегодня данных относительно антитромбоцитарного лечения больных с цереброваскулярной патологией, ИБС и ЗПА, а также предложение адекватных рекомендаций для клинической практики.

Методы

Для достижения поставленной цели необходимо было проанализировать все исследования, которые: 1) были опубликованы с 1960 года по август 2004 года; 2) были рандомизированными; 3) включали больных с диагностированной сосудистой патологией (ТИА, ишемический инсульт, ИБС или ЗПА); 4) сравнивали режимы антитромбоцитарной терапии, включавшей препараты, основным эффектом которых было угнетение активации и агрегации тромбоцитов, друг с другом или с плацебо; 5) оценивали лечение за период не менее 10 дней. Поиск осуществлялся в базе данных MEDLINE и регистрах исследований Cochrane Groups по комбинациям ключевых слов, связанным с антитромбоцитарными препаратами (аспирин, тиклопидин, дипиридамол, клопидогрель) и заболеваниями сосудов (острый коронарный синдром, атеротромбоз, ишемический инсульт, инфаркт миокарда (ИМ), заболевание периферических артерий, транзиторная ишемическая атака, нестабильная стенокардия). Чтобы убедиться в том, что ни одно из важных исследований не было упущено, мы дополнительно просмотрели журналы и сборники тезисов, подробно изучили списки ссылок на исследования и обзорные статьи. Также использовались данные метаанализов, научных отчетов и руководства официальных обществ (в частности, Американской коллегии кардиологов). В литературный поиск не были включены пероральные формы ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, поскольку в их клинических исследованиях, проведенных среди больных с ИБС, отмечалось увеличение смертности [8-10]. Кроме опубликованных в нашей литературе рандомизированных контролируемых исследований, критически изучались результаты большого количества других исследований, включая проспективные когортные и механистические исследования, метаанализы, систематизированные обзоры и научные отчеты официальных обществ.

Результаты

В итоге, из 111 обнаруженных исследований в 22-х изучались больные с ТИА и инсультами (n=30619), в 47-ми – пациенты с ИБС (n=59821) и в 42-х – пациенты с ЗПА (n=9214).

ТИА и инсульты

Аспирин. Эффективность антитромбоцитарных препаратов (в основном, аспирина) в профилактике сосудистых осложнений у больных, перенесших ТИА либо инсульт, изучалась в большом количестве исследований [11-16]. Поскольку многие из них оказались небольшими или незавершенными, дополнительно проводился метаанализ индивидуальных данных более 23 000 пациентов, участвовавших в 21 рандомизированном контролируемом исследовании – Antiplatelet Trialist's Collaboration (ATC). Сравнение антитромбоцитарной терапии длившейся в среднем 29 месяцев, с плацебо либо нелеченными пациентами показало, что

она приводит к снижению (на 22%) вероятности развития повторного ишемического инсульта, инфаркта миокарда (ИМ) и сосудистой смерти (17,8 против 21,4%; p<0,001) (табл. 1).

Тиклопидин и клопидогрель. Тиклопидин – тиенопиридин, блокирующий АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов, изучался в двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, включающих пациентов с ТИА и инсультами [17-18]. В первом, где тиклопидин в дозе 500 мг/сут назначался 1072 больным с ТИА либо инсультом, проводилось сравнение препарата с плацебо или нелеченной группой контроля. При этом к концу 2-го года наблюдения было выявлено снижение на 23% риска инсульта, ИМ и сосудистой смерти (11,3 против 14,0%; p=0,02) [17]. Во втором исследовании (3069 пациентов с ТИА и малым инсультом) тиклопидин сравнивался с аспирином (1300 мг/сут), через 3 года наблюдения это показало уменьшение на 12% риска нефатального инсульта и смерти (17 против 19%; p=0,05), на 21% риска фатального и нефатального инсульта (10 против 13%; p=0,02) [18]. Однако при этом сообщалось о частом возникновении побочных эффектов, таких как диарея и высыпания (25%), а также серьезных гематологических расстройствах, включавших нейтропению (1-2%) и тромбоцитопеническую пурпуру (0,025-0,05%) [18-20].

В исследовании «Клопидогрель против аспирина у больных с риском ишемических осложнений» (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events – CAPRIE) сравнивалась длительная профилактика повторных атеротромботических сосудистых осложнений с применением клопидогреля (75 мг/сут) и аспирина (325 мг/сут). В исследовании участвовали 19 185 пациентов, из них 6431 ранее перенесли ишемический инсульт. У всех больных клопидогрель снижал риск инсульта, ИМ и сосудистой смерти на 8,7% (95% ДИ 0,3-16,5; p=0,04) (табл. 2). В подгруппе больных, перенесших ранее ишемический инсульт, снижение относительного риска (RRR) было аналогичным и статистически не отличалось от общих результатов. Профиль безопасности клопидогреля аналогичен аспирину [21, 22].

В печати появились результаты рандомизированного исследования «Лечение атеротромбоза с применением клопидогреля у пациентов высокого риска, недавно перенесших транзиторную ишемическую атаку или ишемический инсульт» (Management of ATherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients with recent transient ischemic attack or ischemic stroke – MATCH). У 7599 больных с ТИА и ишемическим инсультом проводилось сравнение комбинации аспирина (75 мг) и клопидогреля (75 мг) с монотерапией клопидогрелем [23]. При назначении комбинации аспирина с клопидогрелем не наблюдалось достоверного снижения количества ишемических инсультов, ИМ и случаев сосудистой смерти (15,7 против 16,7%; RRR 6,4%; 95% ДИ -4,6-16,3; p=0,24), но возрастал риск крупных (2 против 1%, p<0,001) и угрожающих жизни кровотечений (2,6 против 1,3%; увеличение абсолютного риска 1,%; 95% ДИ 0,64-1,9; p<0,001).

Дипиридамол. В ряде клинических исследований больных с ТИА и инсультами проводилось сравнение комбинации аспирина и дипиридамола с монотерапией аспирином в профилактике повторных инсультов [24-26]. Дипиридамол – это производное пиридопиримидина, обладающее способностью расширять мелкие коронарные сосуды и блокировать агрегацию тромбоцитов путем повышения в клетках уровня циклического АМФ и циклического ГМФ. Эффективность данного антитромбоцитарного

Таблица 1. Пропорциональное влияние антитромбоцитарной терапии на частоту сосудистых осложнений по сравнению с контролем (по типам заболеваний[1])

Тип заболевания	Кол-во исследований	Антитромбоцитарная терапия	Сосудистые осложнения, кол-во (%)[2]		Снижение вероятности сосудистых осложнений, % (95% ДИ)	p
			Антитромбоцитарная терапия	Контроль[3]		
ТИА/инсульт	21	Аспирин, тиклопидин, дипиридамол, аспирин+дипиридамол	2045/11493 (17,8)	2464/11527 (21,4)	22 (15,2-27,5)	<0,001
ИБС[4]	46	Аспирин, тиклопидин, дипиридамол, аспирин+дипиридамол	2695/23587 (11,4)	3622/23672 (15,3)	29 (25,1-32,9)	<0,001
ЗПА	42	Аспирин, тиклопидин, дипиридамол, аспирин+дипиридамол, пикотамид	280/4844 (5,8)	347/4862 (7,1)	23 (7,9-35,5)	<0,004

Примечания.
ДИ - доверительный интервал.
[1] Адаптировано из результатов метаанализа ATC [2].
[2] Включительно ишемические инсульты, ИМ, сосудистую смерть.
[3] Данные метаанализа ATC [2].
[4] Включительно острый ИМ, n=19302, снижение вероятности 30% (10,4 против 14,2%; p<0,001), перенесенный ИМ, n=20006, снижение вероятности 25% (13,5 против 17,0%; p<0,001), нестабильная стенокардия, n=5031, снижение вероятности 46% (8,0 против 13,3%; p<0,001) и стабильная стенокардия/ИБС, n=2920, снижение вероятности 33% (9,9 против 14,1%; p<0,001).

Таблица 2. Результаты исследования CAPRIE: влияние лечения на исходы в подгруппах[1]

Подгруппы больных	Кол-во осложнений[2]/пациенто-лет повышенного риска		Абсолютное снижение риска, %	Относительное снижение риска, % (95% ДИ)
	клопидогрель	аспирин		
Ишемический инсульт	433/6054	461/5979	0,56	7,3 (-5,7-18,7)
ИМ	291/5787	283/5843	-0,19[3]	-3,7 (-22,1-12,0)
ЗПА	215/5795	277/5797	1,15	23,8 (8,9-36,2)[4]
Все пациенты[5]	939/17636	1021/17519	0,51	8,7 (0,3-16,5)

Примечания.
[1] n=19185, включая 6431 больного с перенесенным ишемическим инсультом [21].
[2] Ишемический инсульт, инфаркт миокарда или сосудистая смерть.
[3] При дополнительном включении в анализ 2144 пациентов с перенесенным ИМ снижение относительного риска составило 7,4 (95% ДИ -5,2-18,6), что согласуется с общим эффектом лечения.
[4] В подгруппе больных с ЗПА средняя частота осложнений в год в группе клопидогреля составила 3,7%, тогда как в группе аспирина 4,9% (p=0,003), а снижение относительного риска было достоверно выше, чем у пациентов без ЗПА.
[5] Тест гетерогенности для показателя снижения риска во всех трех группах был достоверным (p=0,04), что свидетельствует о неравноценности успеха клопидогреля в разных подгруппах.

средства в профилактике инсультов у больных, перенесших в последние 3 мес инсульт или ТИА, оценивалась во 2-м Европейском исследовании профилактики инсультов (European Stroke Prevention Study 2 – ESPS-2) [24]. В исследовании 6602 пациентов распределяются методом случайной выборки в одну из четырех групп лечения: монотерапии низкими дозами аспирина (25 мг дважды в сутки, n=1649); монотерапии медленно высвобождающейся формой дипиридамола (ER-DP, 200 мг дважды в сутки, n=1654); комбинации аспирина с ER-DP в тех же дозах (n=1650) и плацебо (n=1649). Больные наблюдались в течение двух лет, при этом изучалось влияние указанных препаратов на частоту инсультов и смерти от любой из причин. Каждый активный режим лечения приводил к достоверному, по сравнению с плацебо, снижению частоты инсультов (аспирин по отношению к плацебо: 12,5 против 15%, RRR 18,1%, p=0,01; ER-DP против плацебо: 12,7 против 15%, RRR 16,3%, p=0,04; комбинация аспирина с ER-DP: 9,5 против 15%, RRR 37,0%, p<0,001) (табл. 3). Достоверного снижения частоты ИМ и смерти не наблюдалось, хотя уменьшение риска таких ишемических осложнений, как инсульт, ИМ и внезапная смерть было более выраженным в группе комбинации ER-DP с аспирином. Снижение риска на 18% при сравнении низких доз аспирина и плацебо согласуется с успехом назначения низких доз аспирина (75 мг) у больных с инсультами, описанным в ранее проведенных исследованиях [27]. В исследовании ESPS-2 впервые доказано независимое достоверное снижение риска инсульта у больных, лечившихся ER-DP. В сравнении с плацебо комбинация ER-DP и аспирина оказалась в два раза более эффективной в профилактике инсультов, чем монотерапия другими препаратами, что свидетельствует о дополнительном успехе; комбинация также была более эффективна, чем изолированное назначение аспирина и ER-DP (табл. 3).

При анализе результатов ESPS-2 совместно с другими исследованиями, включенными в метаанализ ATC [2], установлено, что комбинация аспирина и дипиридамола сравнивалась с аспирином в 25-ти исследованиях у 10 404 больных с ранее существовавшими симптомами атеросклеротического поражения сосудов. При этом добавление дипиридамола к аспирину сопровождалось недостоверным снижением (на 6%) риска серьезных сосудистых осложнений – нефатального инсульта, ИМ, сосудистой смерти (11,8 против 12,4%; соотношение вероятности 0,95; 95% ДИ 0,8-1,05; p=0,32) [2]. Явное снижение частоты нефатальных инсультов в основном наблюдалось в исследовании ESPS-2 [24] и не согласовывалось с данными о нефатальных инсультах, нефатальных ИМ и смерти, полученными в других исследованиях. К возможным причинам таких несовпадений в результатах можно отнести применение в исследовании ESPS-2 медленно высвобождающейся формы дипиридамола, а в других случаях изучался короткодействующий дипиридамол, кроме того, отмечались различия в характеристиках пациентов, определенную роль могли сыграть и другие случайности. Медленно высвобождающаяся форма дипиридамола изучалась только в клиническом исследовании ESPS-2, поэтому для широкого применения этого антитромбоцитарного препарата ему в большей степени, чем аспирину или клопидогрелю, требуется дальнейшее подтверждение эффективности.

В метаанализ, проведенный De Schryver [28] позднее, были включены рандомизированные исследования пациентов, у которых проявления патологии артерий развились в последние 6 мес, а лечение продолжалось не менее 1 мес [28]. Начальная терапия включала дипиридамол (в любой дозировке) в виде монотерапии или в комбинации с другим антитромбоцитарным препаратом, что сравнивалось с плацебо либо иным режимом антитромбоцитарного лечения – без дипиридамола. По сравнению с плацебо назначение дипиридамола изолированно либо в комбинации снижало частоту таких сосудистых осложнений, как нефатальный инсульт и нефатальный ИМ (дипиридамол против плацебо: RRR 0,90, 95% ДИ 0,83-0,98; комбинация аспирина с дипиридамолом против аспирина: RRR 0,90, 95% ДИ 0,80-1,00) [28]. Каких-либо подтверждений, что изолированное назначение дипиридамола эффективнее аспирина, не имеется.

В настоящее время для выяснения ряда спорных вопросов относительно эффективности аспирина и дипиридамола их комбинация изучается в следующих клинических исследованиях. Во-первых, «Европейско-Австралийское исследование профилактики инсультов при рецидивирующей ишемии» (European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial – ESPRIT), в котором участвуют пациенты с ТИА и малыми ишемическими инсультами (n=4500; комбинация ER-DP 400 мг/сут и аспирина в любой дозе – от 30 до 325 мг/сут сравнивается с монотерапией аспирином), а во-вторых, «Профилактические режимы для эффективного предупреждения повторных инсультов» (Prevention Regimen for Effective Avoiding Second Strokes – ProFESS) у пациентов с ишемическими ТИА и инсультами (n=15500, сравниваются комбинации клопидогреля с аспирином и ER-DP с аспирином). Предполагается, что результаты этих исследований охарактеризуют роль комбинированного назначения аспирина с ER-DP и их эффективность по сравнению с другими режимами антитромбоцитарного лечения.

Ишемическая болезнь сердца

Патофизиологический спектр ИБС включает стабильную стенокардию, нестабильную стенокардию, ИМ с элевацией сегмента ST и ИМ без элевации сегмента ST.

Таблица 3. Результаты исследования ESPS-2*

Инсульт (фатальный или нефатальный)	Низкие дозы аспирина vs плацебо	ER-DP vs плацебо	Низкие дозы аспирина + ER-DP vs плацебо	Низкие дозы аспирина + ER-DP vs монотерапии аспирином	Низкие дозы аспирина + ER-DP vs монотерапии ER-DP
К-во инсультов/ к-во вошедших	206/1649 vs 250/1649	211/1654 vs 250/1649	157/1650 vs 250/1649	157/1650 vs 206/1649	157/1650 vs 211/1654
Абсолютное снижение риска, %	2,5	2,3	5,5	3,0	3,2
Относительное снижение риска, %	18,1	16,3	37,0	23,1	24,7
P	0,01	0,04	<0,001	0,006	0,002

Примечания.
ER-DP - медленно высвобождающаяся форма дипиридамола.
* Данные Diener et al. [24].

В случаях дестабилизации ИБС вследствие изменения характера течения стенокардии говорят о развитии острого коронарного синдрома (ОКС), к которому относятся нестабильная стенокардия, ИМ с элевацией и без элевации сегмента ST.

ОКС с элевацией сегмента ST. Аспирин. В первых рандомизированных исследованиях (1970-е – начало 1980-х годов) определенных успехов в назначении аспирина по сравнению с плацебо у пациентов с острым ИМ продемонстрировано не было [29-32]. К тому же, это были преимущественно небольшие и часто не имеющие статистической силы исследования. Во II Международном исследовании выживаемости при инфаркте миокарда (Second International Study of Infarct Survival – ISIS-2) рандомизировано 17 187 пациентов, у которых ИМ развился в течение последних 24 час. Лечение проводилось стрептокиназой и аспирином (по 162,5 мг/сут в течение 30 дней) [33]. К концу 5-й недели аспирин снижал риск смерти на 23%, нефатального ИМ и инсульта – на 49 и 46% соответственно без увеличения количества крупных и внутричерепных кровотечений. Положительное влияние аспирина на выживаемость больных с острым ИМ наблюдалось также при сопутствующем назначении гепарина и как дополнительный успех при введении стрептокиназы. Опубликованные недавно данные о длительном периоде наблюдения больных, рандомизированных в исследовании ISIS-2, свидетельствуют о сохранении эффекта аспирина даже по истечении 10 лет [34].

Эффективность аспирина – как дополнение к тромболитической терапии и в качестве длительного лечения пациентов с ИМ – недавно было проанализировано в АТС [2]. У более 19 000 больных, рандомизированных в 15-ти исследованиях, проводилось сравнение антитромбоцитарной терапии с плацебо либо нелеченной контрольной группой. Назначение препарата в течение 1 мес после острого события приводило к снижению на 30% вероятности развития инсульта, повторного ИМ и сосудистой смерти (10,4 против 14,2%; p<0,001). А в 12-ти исследованиях (более 12 000 пациентов с ИМ) сравнение антитромбоцитарной терапии, также преимущественно аспирина, с плацебо и нелеченными больными, но уже в течение 27-ми месяцев, показало снижение на 25% вероятности инсульта, повторного ИМ и сосудистой смерти (13,5 против 17%; p<0,001).

Клопидогрель и тиклопидин. Исследования, сравнивающие клопидогрель или тиклопидин (как дополнение к тромболитической терапии) с плацебо либо нелеченным контролем, среди больных ОКС с элевацией сегмента ST не проводились. Комбинация клопидогреля с аспирином сравнивалась с монотерапией аспирином в двух недавно завершенных исследованиях – «Клопидогрель и метопролол при инфаркте миокарда» (Clopidogrel Metoprolol Myocardial Infarction Trial – COMMIT; n=30000) и «Клопидогрель как дополнение к реперфузионной терапии (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – CLARITY; n=2200).

В упоминавшемся выше исследовании CAPRIE [31], в котором принимали участие 19 185 пациентов с проявлениями атеротромбоза в анамнезе, 6302 больных перенесли ИМ. Анализ данных всех пациентов с перенесенным ИМ, в т. ч больных из подгрупп инсульта и ЗПА (n=8446), показал, что снижение риска под воздействием клопидогреля в сравнении с аспирином практически соответствует эффекту от лечения в целом (RRR 7,4%, 95% ДИ -5,2-18,6) (табл. 2). Клопидогрель достоверно реже, чем аспирин, провоцировал желудочно-кишечные кровотечения (2,0 против 2,7%; p<0,002), хотя общий профиль безопасности клопидогреля сравним с аспирином [21, 22].

ОКС без элевации сегмента ST. Аспирин. В проведенных рандомизированных исследованиях подтверждается успех назначения аспирина при ОКС без элевации ST по сравнению с плацебо и нелеченными больными [35-41]. Аспирин (в дозе 75-1300 мг/сут) к концу 2-го года наблюдения снижал риск ИМ на 50% [37-39, 41], а к концу 1-го – уменьшал на 30% прогрессирование стенокардии до состояний, требующих катетеризации [40].

В метаанализе АТС применение антитромбоцитарной терапии у более 5000 пациентов с нестабильной стенокардией сопровождалось снижением на 46% вероятности развития инсульта, ИМ и сосудистой смерти по сравнению с плацебо и нелеченным контролем (8,0 против 13,3%; p<0,001) (табл.1).

Клопидогрель и тиклопидин. До сих пор среди больных с ОКС без элевации ST не проводились исследования по сравнению клопидогреля с плацебо/контролем и без назначения аспирина. В единственном открытом исследовании 652 пациентов с нестабильной стенокардией было показано, что на 6-м месяце наблюдения тиклопидин снижает риск смерти и ИМ на 46% по сравнению с контролем (p=0,009) [42].

В исследовании «Клопидогрель при нестабильной стенокардии для профилактики рецидивов у больных с ОКС без элевации сегмента ST» (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events in Patients with Acute Coronary Syndromes Without ST-Segment Elevation – CURE), включившем 12 562 пациента, было продемонстрировано, что комбинация клопидогреля (насыщающая доза 300 мг, далее – 75 мг/сут) с аспирином (75-325 мг) по эффективности превосходит монотерапию аспирином в профилактике инсультов, ИМ и сосудистой смерти (RRR 0,80; 95% ДИ 0,72-0,90; p<0,001) [43]. При совместном назначении клопидогреля и аспирина риск крупных кровотечений возрастает (3,7 против 2,7%; RRR 1,38; 95% ДИ 1,13-1,67; p=0,001), но при этом прирост угрожающих жизни кровотечений незначительный (2,1 против 1,8%; p=0,13). Частота геморрагических осложнений, связанная с применением клопидогреля, была ниже у больных, принимавших аспирин в дозе не более 100 мг/сут, и возрастала по мере ее увеличения [44].

Хроническая стабильная стенокардия. Аспирин. В рандомизированных исследованиях было доказано превосходство применения аспирина над плацебо и нелеченным контролем у больных со стабильной стенокардией. В «Шведском исследовании аспирина при стенокардии» (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial – SAPAT) 2035 больных стабильной стенокардией методом случайной выборки были распределены в группы лечения аспирином (75 мг/сут) и плацебо [45]. Исследователи SAPAT сообщают о снижении частоты ИМ и внезапной смерти на 34% (95% ДИ 24-49%; p=0,003). В метаанализ антитромбоцитарной терапии, проводимый группой АТС, вошли 2920 пациентов со стабильной стенокардией, при этом назначение антитромбоцитарных средств сопровождалось снижением на 33% вероятности развития серьезных сосудистых осложнений (инсульта, ИМ и сосудистой смерти) по сравнению с плацебо и группой нелеченных больных (9,9 против 14,1%; p<0,001) [2] (табл. 1). При включении в анализ всех больных с ИБС отмечалось, что антитромбоцитарное лечение ассоциируется с 29% снижением

вероятности серьезных сосудистых осложнений (11,4 против 15,3%; p<0,001) (табл. 1).

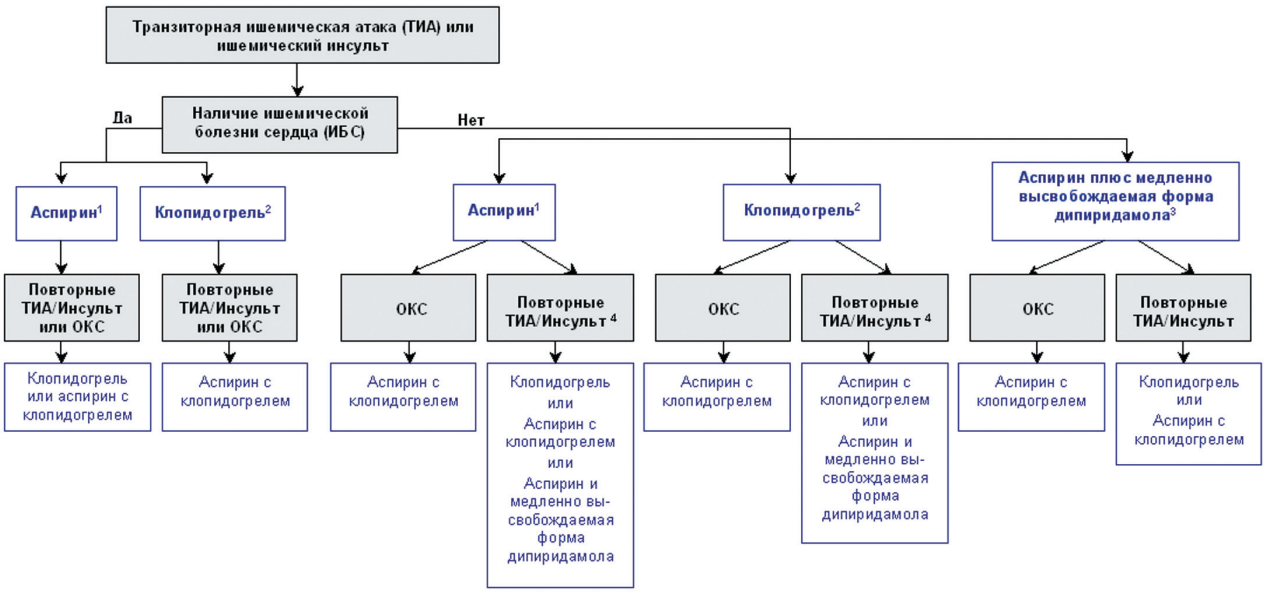
Чрескожные вмешательства на коронарных сосудах. При чрескожных коронарных вмешательствах применяется одно или более устройств для реваскуляризации, принцип действия которых основан на удалении (ротационная атеректомия), разрушении (эксимерная лазерная ангиопластика) либо заключении в каркас (стентирование) атеросклеротической бляшки [46]. Эти процедуры приводят к местным травмам сосудов, в результате на внутренней поверхности их стенки обнажается крайне тромбогенный субэндотелиальный слой, что способствует активации локального тромбообразования. В Руководствах по чрескожным коронарным вмешательствам, разработанных Американской коллегией кардиологов и Американской ассоциацией сердца (АКК/ААС) в 2001 году [47], рекомендуется как минимум за 2 часа до процедуры назначить аспирин в дозе 80-325 мг в комбинации с тиклопидином или клопидогрелем, которые по возможности необходимо принять за 72 часа до операции. Учитывая более благоприятный профиль безопасности, предпочтение в данной ситуации следует отдавать клопидогрелю, а не тиклопидину. Аспирин после этого необходимо принимать неопределенно долгое время. Что касается клопидогреля, то согласно результатам исследований «Чрескожные коронарные вмешательства – Клопидогрель при нестабильной стенокардии для профилактики рецидивов осложнений» (PCI-CURE) [48] и «Клопидогрель с целью снижения частоты осложнений в период наблюдения» (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation – CREDO) [49] его назначают на протяжении 12 мес, возможно, и дольше – в зависимости от оценки врачом риска пациента.

Заболевания периферических артерий

Аспирин. До сих пор не проводились отдельные рандомизированные контролируемые исследования, которые достоверно показали бы влияние аспирина на частоту сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ЗПА. Подробно антитромбоцитарное лечение при ЗПА изучалось в метаанализе АТС с более 9000 больных ЗПА, при этом было показано снижение на 23% вероятности развития серьезных сосудистых осложнений (5,8 против 7,1%; p<0,004) с практически одинаковым эффектом у пациентов с перемежающейся хромотой, протезированными периферическими сосудами и после ангиопластики периферических артерий [2] (табл. 1).

Тиклопидин. Имеются сообщения, что у больных с перемежающейся хромотой тиклопидин снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений и тромбозов. Тиклопидин (в дозе 250 мг 2 раза в сутки) сравнивался с плацебо в «Шведском многоцентровом исследовании тиклопидина» (Swedish Ticlopidine Multicenter Study – STMS), в которое было включено 687 пациентов. При этом наблюдалось достоверное снижение на 34% частоты коронарных и цереброваскулярных осложнений (25,7% против 29,0%; RRR 0,66; 95% ДИ 0,45-0,96) [50]. Несмотря на столь обнадеживающие результаты, применение тиклопидина ограничивается его потенциальными побочными эффектами, в частности нейтропенией и тромболитической тромбоцитопенической пурпурой.

Клопидогрель. У всех больных с проявлениями атеросклероза помимо эффективности клопидогреля, показанной в исследовании CAPRIE, при анализе в подгруппах было выявлено, что его применение у более 6000 пациентов с ЗПА снижает риск практически на 24% по сравнению с плацебо (95% ДИ 8,9-36; p=0,003) [21]. Что касается

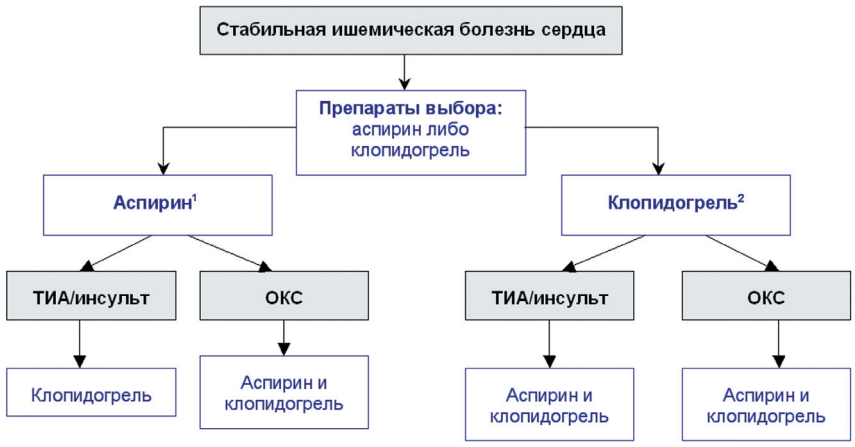


[1] По данным мета-анализа АТС [2].
[2] По данным Организационного Комитета исследования CAPRIE [21].
[3] По данным Diener et al.24 и De Schryver et al [28].
[4] Без ИБС.

Рис. 1. Рекомендации по началу антитромбоцитарного лечения у больных с транзиторной ишемической атакой и ишемическим инсультом и его продолжению при рецидивах ишемических осложнений

подгрупп больных с ИМ и ишемическим инсультом, эти результаты оказались достоверно выше (табл. 2). Более того, тест гетерогенности для трех терапевтических эффектов клопидогреля был статистически значимым (p=0,04), что свидетельствовало об очевидно значимом успехе его назначения у пациентов с ЗПА по сравнению с аспирином. На основании результатов этих исследований Администрацией США по пищевым продуктам и лекарственным препаратам в 1997 году было одобрено применение клопидогреля для снижения частоты ишемических осложнений у больных с ЗПА.

Однако эти рекомендации относятся к короткодействующей форме дипиридамола [52]. При назначении ER-DP у больных с перенесенным ОКС увеличения частоты осложнений со стороны сердца не наблюдалось [53]. Следовательно, существует еще одна альтернатива для больных с ТИА или инсультом, страдающих ИБС, однако до полного выяснения в текущих исследованиях всех вопросов относительно комбинации ER-DP и аспирина назначения таковой у данной категории пациентов следует избегать.



[1] По данным мета-анализа ATC [2].
[2] По данным Организационного Комитета исследования CAPRIE [21].

Рис. 2. Рекомендации относительно начальной стадии антитромбоцитарного лечения у больных со стабильной ИБС и его продолжения при рецидивах ишемических осложнений

Обобщения и перспективы

ТИА и инсульты

Сегодня имеющиеся данные убедительно свидетельствуют в пользу назначения аспирина и клопидогреля в качестве препаратов выбора после первого эпизода ТИА либо инсульта. При непереносимости аспирина предпочтение рекомендуется отдавать клопидогрелю. Как возможную альтернативу, следует рассматривать комбинацию медленно высвобождающейся формы дипиридамола (в дозе 400 мг/сут) и аспирина (50 мг/сут). Однако доказательства в пользу ее применения были получены лишь в одном исследовании [4], поэтому рутинное назначение такого лечения, особенно у больных с сопутствующей ИБС, остается спорным. У пациентов с повторными ТИА и инсультами, развившимися на фоне приема аспирина, следует изменить лечение, назначив монотерапию клопидогрелем либо комбинацию аспирина с ER-DP (при отсутствии ИБС) [23]. В случае развития повторных ТИА или инсультов при приеме клопидогреля лечением выбора может быть комбинация аспирина и ER-DP, а у больных с ОКС следует назначить комбинацию аспирина с клопидогрелем (рис. 1).

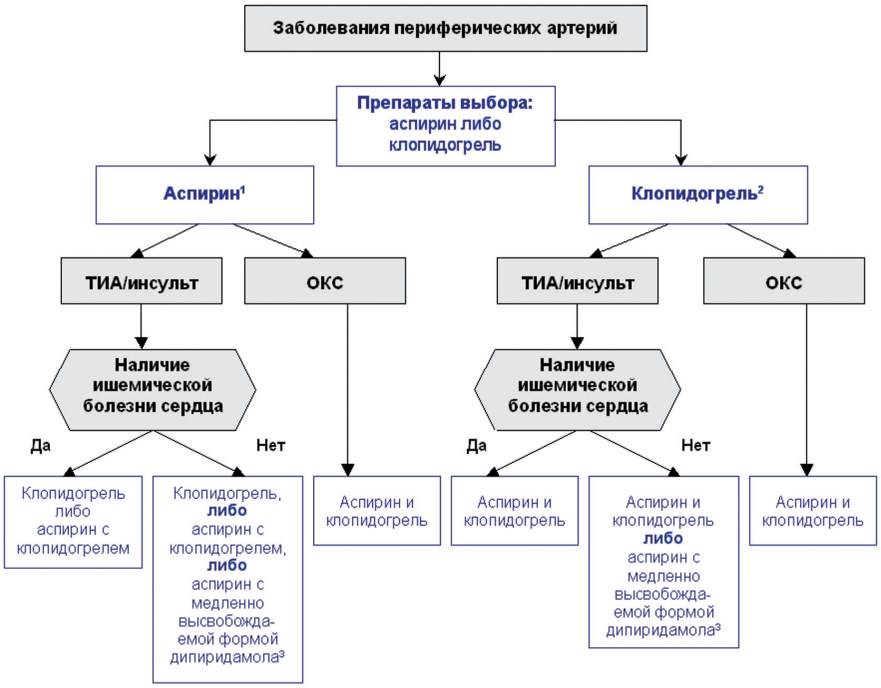
Ограничивающим фактором более широкого применения дипиридамола является его потенциальная способность расширять коронарные сосуды, что сопровождается увеличением кровотока по нестенозированным коронарным артериям и может инициировать ишемию миокарда при физической нагрузке. Настоящими Руководствами АКК/ААС (2002) не рекомендуется применение дипиридамола у больных со стабильной стенокардией [51].

Ишемическая болезнь сердца

Все больше режимов пероральной антитромбоцитарной терапии доказывают свою эффективность как в острой фазе, так и при длительном лечении больных с хронической стабильной стенокардией. Основой терапией в этой популяции пациентов остается аспирин – эффективное, относительно безопасное и дешевое средство. Аспирин следует назначать как можно раньше после постановки диагноза и продолжать лечение неопределенно долгое время. Пациентам, которым проводится стентирование коронарных артерий, целесообразно в течение первого года назначать комбинацию аспирина с клопидогрелем [48, 49].

ОКС с элевацией сегмента ST. В Руководствах АКК/ААС по ведению больных с острым инфарктом миокарда (1999) аспирин рекомендуется всем пациентам в дозе 160-325 мг/сут, уже с первого дня ИМ и в течение неопределенно долгого периода [54]. Клопидогрель или другой пероральный антитромбоцитарный препарат (например, тиклопидин) уместен как альтернатива аспирину – в случае противопоказаний к его назначению либо непереносимости пациентом (рис. 2).

ОКС без элевации сегмента ST. Пациентам с нестабильной стенокардией и ИМ без элевации сегмента ST после дестабилизации ИБС как можно раньше следует назначать комбинацию аспирина и клопидогреля (при отсутствии противопоказаний). Целесообразность рекомендаций основывается на способности клопидогреля снижать риск ишемических осложнений независимо от того, будут ли проводиться ранние вмешательства на коронарных сосудах,



[1] По данным мета-анализа ATC [2].
[2] По данным Организационного Комитета исследования CAPRIE [21].
[3] По данным Diener et al.24 и De Schryver et al [28].

Рис. 3. Рекомендации относительно начальной стадии антитромбоцитарного лечения у больных с заболеваниями периферических артерий и его продолжения при рецидивах ишемических осложнений

а кровотечения в основном имеют обратимый характер. Аспирин назначают на неопределенно долгий период, а лечение клопидогрелем рекомендуется продолжать 9-12 мес [43], возможно, и дольше – в зависимости от оценки врачом риска для пациента.

Заболевания периферических артерий

У пациентов с симптомами ЗПА риск сосудистой смерти является повышенным, причиной этому могут служить катастрофы в коронарном или цереброваскулярном бассейнах [55]. Поэтому у данной категории больных помимо воздействия на сердечно-сосудистые факторы риска следует применять агрессивную антитромбоцитарную терапию. Благодаря накопленным на сегодняшний день данным препаратами выбора для пероральной антитромбоцитарной терапии являются аспирин (в дозе 160-325 мг/сут) или клопидогрель (75 мг/сут); при противопоказаниях либо непереносимости аспирина предпочтение отдается клопидогрелю. В случае развития у больного повторных сосудистых осложнений, несмотря на применение монотерапии, назначаются комбинации аспирина с клопидогрелем. Поскольку большое количество пациентов с ЗПА страдают сопутствующей ИБС, при развитии у них ТИА либо инсульта следует избегать применения комбинации аспирина с ER-DP, по крайней мере, до более четкого выяснения эффективности и безопасности этого лечения у больных высокого риска (рис. 3).

Литература

1. Nenci G. Unifying concept of arterial vascular disease. Eur Heart J. 1999; 1(suppl A): A27-A30.

2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collabora-tive meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002; 324:71-86.

3. Jonas S., Grieco G. Potential value of triple anti-platelet therapy for secondary stroke prevention. Stroke. 2003; 34:e182-e183.

4. van Gijn J., Algra A. Aspirin and stroke prevention. Thromb Res. 2003; 110:349-353.

5. Aronow W.S., Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women or = 62 years of age. Am J. Cardiol. 1994; 74:64-65.

6. Mautner G.C., Mautner S.L., Roberts W.C. Amounts of coronary arterial narrowing by atherosclerotic plaque at necropsy in patients with lower extremity amputation. Am J. Cardio l. 1992; 70:1147-1151.

7. Chimowitz M.I., Mancini G.B. Asymptomatic coro-nary artery disease in patients with stroke. Stroke. 1992; 23:433-436.

8. SYMPHONY Investigators. Comparison of sibra-fiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a ran-domised trial. Lancet. 000; 355:337-345.

9. Topol E.J., Easton D., Harrington R.A. et al. Random-ized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coro-nary and cerebrovascular disease. Circulation. 2003; 108:399-406.

10. Cannon C.P., McCabe C.H., Wilcox R.G. et al. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orbofiban in pa-tients with unstable coronary syndromes (OPUS-TIMI 16) trial. Circulation. 2000; 102:149-156.

11. Fields W.S., Lemak N.A., Frankowski R.F., Hardy RJ. Controlled trial of aspirin in cerebral ischemia. Stroke. 1977; 8:301-314.

12. Guiraud-Chaumeil B., Rascol A., David J. et al. Pre-vention of recurrences of cerebral ischemic vascular accidents by platelet antiaggregants. [in French]. Rev Neurol (Paris). 1982; 138:367-385.

13. Sorensen P.S., Pedersen H., Marquardsen J. et al. Acetylsalicylic acid in the prevention of stroke in pa-tients with reversible cerebral ischemic attacks: a Dan-ish cooperative study. Stroke. 1983; 14:15-22.

14. High-dose acetylsalicylic acid after cerebral infarction. Stroke. 1987; 18:325-334.

15. Boysen G., Sorensen P.S., Juhler M. et al. Danish very-low-dose aspirin after carotid endarterectomy trial. Stroke. 1988; 19:1211-1215.

16. Acheson J., Danta G., Hutchinson E.C. Controlled trial of dipyridamole in cerebral vascular disease. BMJ. 1969; 1:614-615.

17. Gent M., Blakely J.A., Easton J.D. et al. The Cana-dian American Ticlopidine Study (CATS) in thrombo-embolic stroke. Lancet. 1989;.1:1215-1220.

18. Hass W.K., Easton J.D., Adams H.P. Jr., et al.; Ticlopi-dine Aspirin Stroke Study Group. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. N. Engl. J. Med. 1989; 321:501-507.

19. Bennett C.L., Weinberg P.D., Rozenberg-Ben-Dror K., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura as-sociated with ticlopidine. Ann Intern Med. 1998; 128:541-544.

20. Hankey G.J., Sudlow C.L., Johnson C.L. Thienopy-ridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus as-pirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. Cochrane Data-base Syst Rev. 2000; 2:CD001246.

21. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996; 348:1329-1339.

22. Harker L.A., Boissel J.P., Pilgrim A.J., Gent M. CAP-RIE Steering Committee and Investigators. Compara-tive safety and tolerability of clopi-dogrel and aspirin: results from CAPRIE. Drug Saf. 1999; 21:325-335.

23. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. et al. As-pirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic at-tack in high-risk patients (MATCH). Lancet. 2004; 364:331-337.

24. Diener H.C., Cunha L., Forbes C., Sivenius J., Smets P., Lowenthal A. European Stroke Prevention Study, 2: Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the second-ary prevention of stroke. J. Neurol. Sci. 1996; 143:1-13.

25. American-Canadian Co-Operative Study Group. Persantine Aspirin Trial in Cerebral Ischemia, Part II: endpoint results. Stroke. 1985; 16:406-415.

26. Bousser M.G., Eschwege E., Haguenau M. et al. «AICLA» con-trolled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of athero-thrombotic ce-rebral ischemia. Stroke. 1983; 14:5-14.

27. SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary pro-phylaxis after cerebrovascu-lar ischaemic events. Lancet 1991; 338:1345-1349.

28. De Schryver E.L., Algra A., van Gijn J. Dipyridam-ole for pre-venting stroke and other vascular events in patients with vascular dis-ease. Cochrane Database Syst Rev. 2004; 1:CD001820.

29. Elwood P.C., Williams W.O. A randomized con-trolled trial of aspirin in the prevention of early mor-tality in myocardial infarction. J. R. Coll Gen Pract. 1979; 29:413-416.

30. Elwood P.C. Early use of aspirin. Lancet. 1990; 335:486.

31. Verheugt F.W., Kupper A.J., Galema T.W., Roos J.P. Low dose aspirin after early thrombolysis in anterior wall acute myocardial infarction. Am J. Cardiol. 1988; 61:904-906.

32. Randomized factorial trial of high-dose intrave-nous streptoki-nase, of oral aspirin and of intravenous heparin in acute myocardial infarction. Eur Heart J. 1987; 8:634-642.

33. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Sur-vival) Collaborative Group. Randomised trial of intra-venous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet. 1988; 2:349-360.

34. Baigent C., Collins R., Appleby P. et al.; ISIS-2 (Sec-ond International Study of Infarct Survival) Collabo-rative Group. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in ran-domised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. BMJ. 1998; 316:1337-1343.

35. Cairns J.A., Theroux P., Lewis H.D. Jr., Ezekowitz M., Meade T.W. Antithrombotic agents in coronary ar-tery disease. Cheset. 2001; 119 (1 suppl): 228S-252S.

36. Nyman I., Larsson H., Wallentin L.; Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in South-east Sweden. Prevention of serious cardiac events by low-dose aspirin in patients with silent myocardial ischaemia. Lancet. 1992; 340:497-501.

37. Lewis H.D. Jr., Davis J.W., Archibald D.G. et al. Pro-tective effects of aspirin against acute myocardial in-farction and death in men with unstable angina. N. Engl. J. Med. 1983; 309:396-403.

38. Cairns J.A., Gent M., Singer J. et al. Aspirin, sulfin-pyrazone, or both in unstable angina: results of a Ca-nadian multicenter trial. N. Engl. J. Med. 1985; 313:1369-1375.

39. Theroux P., Ouimet H., McCans J. et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. N. Engl. J. Med. 1988; 319:1105-1111.

40. Wallentin L.C. Research Group on Instability in Coro-nary Artery Disease in Southeast Sweden. Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease. J. Am Coll Cardil. 1991; 18:1587-1593.

41. RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and in-travenous heparin in men with unstable coronary ar-tery disease. Lancet. 1990; 336:827-830.

42. Balsano F., Rizzon P., Violi F. et al. Studio della Ticlo-pidina nell'Angina Instabile Group. Antiplatelet treat-ment with ticlopidine in unstable angina: a controlled multicenter clinical trial. Circulatin. 1990; 82:17-26.

43. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Effects of clo-pidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N. Engl. J. Med. 2001; 345:494-502.

44. Peters R.Z., Lewis B. Aspirin dose and bleeding events in the CURE study. Circulation. 2002; 106:2258a.

45. Juul-Moller S., Edvardsson N., Jahnmatz B. et al. Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. Lancet. 1992; 340:1421-1425.

46. Popma J.J., Ohman M., Weitz J. et al. Antithrom-botic therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Chest. 2001; 119:321-336.

47. Smith S.C., Dove J.T., Jacobs A.K. et al. ACC/AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention: Executive Summary and Recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2001; 103:3019-3041.

48. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J. et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clo-pidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary interven-tion. Lancet. 2001; 358:527-533.

49. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. et al. CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplate-let therapy fol-lowing percutaneous coronary intervention. JAMA. 2002; 288:2411-2420.

50. Janzon L., Bergqvist D., Boberg J. et al. Preven-tion of myocar-dial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. J. In-tern Med. 1990; 227:301-308.

51. Gibbons R.J., Abrams J., Chatterjee K. et al. ACC/ AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary ar-ticle: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2003; 107:149-158.

52. Tsuya T., Okada M., Horie H., Ishikawa K. Effect of dipyri-damole at the usual oral dose on exercise-induced myocardial ischemia in stable angina pectoris. Am J. Cardiol. 1990; 66:275-278.

53. Diener H.C., Darius H., Bertrand-Hardy J.M., Hum-phreys M. Cardiac safety in the European Stroke Pre-vention Study 2 (ESPS2). Int. J. Clin Pract. 2001; 55:162-163.

54. Ryan T.J., Antman E.M., Brooks N.H. et al. 1999 up-date: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart As-sociation Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 1999; 100:1016-1030.

55. Criqui M.H., Langer R.D., Fronek A. et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. N. Engl. J. Med. 1992;.326:381-386.

JAMA, October 20, 2004. – Vol. 292, № 15.

Geza Szilagyi[1], Zoltan Nagy[1]; Laszlo Balkay[2], Istvan Boros[2], Miklos Emri[2], Szabolcs Lehel[2], Terez Marian[2], Tamas Molnar[2], Szabolcs Szakall[2], Lajos Tron[2]; Daniel Bereczki[3], Laszlo Csiba[3], Istvan Fekete[3], Levente Kerenyi[3]; Laszlo Galuska[4], Jozsef Varga[4]; Peter Bonoczk[5], Adam Vas[5]; Balazs Gulyas[6,7]

Сучасні методи корекції церебрального кровотоку – дані позитрон-емісійної томографії

Протягом останніх десятиліть численними дослідженнями було показано, що кавінтон® (вінпоцетін – етилаповінкамінат – синтетична сполука, родинна алкалоїдові вінкаміну з рослини Vinca minor) є високоефективним нейропротекторним засобом [1-4]. Агент має вірогідно документовану дію на церебральний метаболізм глюкози і кровоток [5-13]. Препарат характеризується також добре відомими судинними і реологічними ефектами, у т. ч. щодо зниження величини церебрального судинного опору, а також позитивними змінами здатності еритроцитів до деформації і агрегантних властивостей тромбоцитів [14-18].

Кавінтон® є широко застосовуваним у неврологічній практиці препаратом, особливо – при цереброваскулярній патології, включаючи хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу [19, 20]. У той же час, незважаючи на великий обсяг накопичених клінічних даних у відношенні нейропротекторного ефекту і терапевтичної ефективності препарату, основні фармакологічні і фізіологічні механізми його дії продовжують лишатися докладно не вивченими.

У попередньому дослідженні методом позитрон-емісійної томографії (ПЕТ) з використанням [^{11}C]-міченого вінпоцетіну [21] нами було показано, що дана сполука вільно проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і гетерогенно розподіляється у різних ділянках головного мозку, що вказує на специфічність зв'язування агента з певними церебральними структурами. Найбільший регіональний рівень накопичення реєструвався у таламусі, а також базальних гангліях і ділянках кори великих півкуль. Розподіл [^{11}C]-вінпоцетіну у головному мозку був ідентичним, незалежно від парентерального (внутрішньовенного) або перорального шляху введення препарату [22, 23]. При цьому церебральний розподіл був показово відмінним від такого для [^{11}C]-етанолу, що утворюється у результаті етеролізу молекули вінпоцетіну [24]. Результати досліджень у людини in vivo підтверджувалися даними постмортальних ауторадіографічних вимірів у тканині головного мозку пацієнтів [25].

Попереднє дослідження методом ПЕТ у хворих із хронічними порушеннями мозкового кровообігу показало, що кавінтон® при однократному внутрішньовенному введенні зумовлював регіональне збільшення інтенсивності метаболізму глюкози в тканині головного мозку здорових осіб. Даний ефект, як було з'ясовано, має місце у зв'язку зі зміною кінетичних констант для процесів надходження і вивільнення глюкози, а не внаслідок прямого впливу на метаболізм моносахариду виходячи з величини гексокіназної активності [26, 27]. При цьому лишилося невідомим, якою мірою тривалий режим терапії, що є типовим у клінічній практиці, впливає на стан церебрального кровообігу і метаболізму, а також наскільки паралельно у таких умовах відбуваються і корелюють один з одним зміни показників обміну глюкози і кровотоку в головному мозку.

Головною метою цього дослідження було вивчення серед типової «цільової» клінічної групи терапії кавінтоном® стану здоров'я хворих із хронічними порушеннями мозкового кровообігу, чи викликає лікування шляхом внутрішньовенного уведення вінпоцетіну протягом 2 тижнів зміни загальномозкового і регіонального кровотоку поряд з інтенсивністю метаболізму глюкози, а якщо так, то чи здатні такі зміни зумовлювати клінічні ефекти препарату.

Матеріали і методи

Суб'єкти дослідження

У даному дослідженні брали участь 15 пацієнтів, які страждають на ішемічні порушення мозкового кровообігу. Дослідження проводилися на базі департаменту неврології Центральної лабораторії ядерної медицини і Центру позитрон-емісійної томографії медичного факультету Дебреценського університету, Угорщина. Завершальний етап обробки й аналіз результатів нейровізуалізації здійснювали співробітники департаменту неврологічних досліджень і секції психіатрії департаменту клінічних неврологічних досліджень Каролінска інституту. Пацієнти, які брали участь (11 чоловіків і 4 жінки; середній вік 59,7±13,2 року; маса тіла 68,8±7,2 кг; зріст 165,5±3,4 см; індекс маси тіла 25,2±5,3), страждали на ішемічні порушення мозкового кровообігу за 12,4± 17,3 місяці до моменту проведення досліджень. Об'єм первинного вогнища ішемічного ураження становив у середньому 74,3±61,9 см^3. Пацієнти та їхні найближчі родичі були цілком інформовані про мету, подробиці і ризики у зв'язку з проведенням дослідження, від них була отримана письмова інформована згода відповідно до Гельсінської Декларації [28]. Виконання дослідження було схвалено етичним комітетом медичного факультету Дебреценського університету.

Дизайн дослідження і ведення пацієнтів

Проведене дослідження було подвійного сліпого типу. Кодування препаратів було розкрито після завершення аналізу результатів візуалізації. Група хворих для дослідження була відібрана з великого числа пацієнтів із хронічними ішемічними порушеннями мозкового кровообігу, які проходили лікування в умовах департаменту неврологічних досліджень медичного факультету Дебреценського університету. У всіх хворих область інфаркту була локалізована у межах басейну середньої мозкової артерії (СМА).

Фізичний і неврологічний статус відібраних пацієнтів оцінювали згідно з даними шкали Оргогозо (Orgogozo Scale) [20], Скандинавської неврологічної шкали (SNS) [30], моторної шкали [31] та індексу Бартела (Barthel Index) [32]. Проводилася магнітно-резонансна томографія (МРТ, режими T1, T2, PD), ультразвукова допплерографія сонних артерій (ДСА) (прилад Ultramark 4 Plus), а також ультразвукова транскраніальна допплерографія (ТКД, на 50 мм вище головного стовбура СМА), поряд із рутинними лабораторними тестами. Дослідження виконувалося протягом 15-добового періоду госпіталізації пацієнтів, після чого будь-якого подальшого спостереження за ними не проводилося.

[1] Національний центр порушень мозкового кровообігу, відділ судинної неврології, університет Земмельвейса, Будапешт, Угорщина; [2] Центр позитрон-емісійної томографії, медичний факультет Дебреценського університету, Угорщина; [3] Департамент неврології, медичний факультет Дебреценського університету, Угорщина; [4] Центральна лабораторія ядерної медицини, медичний факультет Дебреценського університету, Угорщина; [5] Гедеон Ріхтер Кемікал Воркс Лімітед (Gedeon Richter Chemical Works Ltd.), Будапешт, Угорщина; [6] Департамент неврологічних досліджень, Каролінска інститут, Стокгольм, Швеція; [7] Секція психіатрії департаменту клінічних неврологічних досліджень, Каролінска інститут, Стокгольм, Швеція.

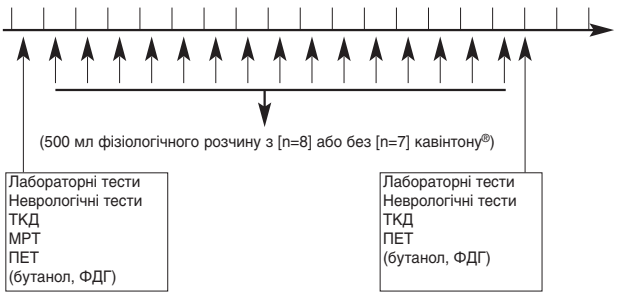


Рис. 1. Схема протоколу дослідження

Точний протокол дослідження наведено на рис. 1. Усі суб'єкти отримували внутрішньовенні інфузії 500 мл фізіологічного розчину (Salsol) тривалістю 45 хвилин щодня протягом 14 діб. У першій підгрупі (8 пацієнтів – «група плацебо») вінпоцетин до розчину для інфузії не додавався, в іншій (7 пацієнтів – «група активної терапії») суб'єкти дослідження отримували препарат кавінтон® (Гедеон Ріхтер, Будапешт) у інфузії з розрахунку 1 мг/кг маси тіла.

У ході підготовки даних до завершального аналізу двох пацієнтів було виключено (по одному з груп плацебо та активної терапії) на підставі (а) технічних проблем (при проведенні ПЕТ у поле зору був захоплений недостатній обсяг тканини головного мозку) і (б) підозри у відношенні розвитку гострого цереброваскулярного явища у період між двома сесіями сканування. Таким чином, заключні групи пацієнтів у ході аналізу зображень складалися з 7 (група плацебо) і 6 суб'єктів (група активної терапії). Докладні індивідуальні дані пацієнтів наведено у табл. 1.

Процедура сканування

Умовна лінія від кута ока до отвору зовнішнього слухового проходу використовувалася при проведенні МРТ для ідентичного позиціювання голови пацієнта, тобто тим самим забезпечувалася паралельність зрізів зображень сканування при кожному з режимів візуалізації. МРТ-дослідження всім пацієнтам проводили на сканері Shimadzu SMT-100×1,0 T (T1-, T2- і PD-зважені результати візуалізації). У ході МРТ і ПЕТ використовували індивідуально виготовлені пластикові шоломи для фіксації голови пацієнта в однаковому положенні під час сканування [33, 34]. У ліктьову вену пацієнтам уводили катетер для забору венозної крові з метою визначення активності введеного трейсера в крові та плазмі і побудови відповідних кривих. Матеріал венозної крові використовували для подальшого аналізу відповідно з методикою, описаною M.E. Phelps і співавт. [35] і S.C. Huang і співавт. [36]. Забір проводили під час ПЕТ з бутанолом кожні 10 секунд протягом 2 хвилин, у ході ж ФДГ-ПЕТ (ПЕТ із фтордезоксиглюкозою в якості трейсера – прим. ред. НМТ) порції крові отримували кожні 10 секунд у першу хвилину, 15 секунд – у другу, 30 секунд – у третю, далі щохвилини до 15-ї, після чого – кожні 10 хвилин до 60-ї. ПЕТ-дослідження проводили в умовах сенсорної супресії у затемненій кімнаті згідно з P.E. Roland і L. Friberg [37]. У першому випадку процедуру бутанол-ПЕТ проводили з наступним ФДГ-ПЕТ-скануванням. Проміжок часу між двома скануваннями був у середньому 45 хвилин. Кількісні ПЕТ-дослідження проводилися з використанням позитронної камери для всього тіла GE 4096 Plus із площинною роздільною здатністю 5 мм і відстанню між шарами зрізів 6,5 мм [38]. При аксіальному полі зору камери 103 мм нею робили 15 трансаксіальних візуалізаційних зрізів головного мозку. У якості метаболічного і гемодинамічного трейсерів використовували 18F-дезокси-D-глюкозу (ФДГ) і 15O-бутанол відповідно. Трейсери отримували шляхом стандартної процедури [35, 39] і вводили у вигляді болюсної ін'єкції (величина активності в одній болюсній ін'єкції ФДГ – 10 мКі, бутанолу – 45 мКі). Реєстрацію даних на ПЕТ-камері і забір крові для дослідження починали синхронно з болюсною ін'єкцією. На емісійних сканограмах дані реєстрували загалом протягом 2 хвилин для бутанол-ПЕТ і 60 хвилин – для ФДГ-ПЕТ. ПЕТ-зображення реконструювали за допомогою фільтра Ханнінга (Hanning filter) до отримання ефективної роздільної здатності результатів візуалізації (FWHM) 5 мм і з огляду на поправку на затухання за результатами окремого сеансу сканування. Криві зміни у часі активності трейсера у крові розраховували вручну на основі інтервальних вимірів активності агента у зразках крові, отриманих у хворих.

Обробка й аналіз даних візуалізації

На основі даних ПЕТ і кривих активності трейсерів у крові у часі показники регіональної концентрації радіоактивності у тканині головного мозку перетворювали для кожного пацієнта у кількісні показники регіональної церебральної інтенсивності обміну глюкози та відносні кінетичні константи у межах досліджуваних об'ємних ділянок мозку («об'ємів інтересу» – ОІ) з використанням оновленої версії моделі Кувабара (Kuwabara model) [40] при фіксованій величині зосередженої постійної (ЗП=0,42) для кожного пацієнта [41].

На індивідуальних МРТ-сканограмах (Т2-зображення) ОІ визначалися двома незалежними експертами-спостерігачами з охопленням таких областей: уся уражена півкуля, уся контралатеральна півкуля; у контралатеральній півкулі – лобна, тім'яна, скронева, потилична область кори, таламус, путамен, хвостате ядро, мозочок, стовбур мозку; в ураженій півкулі – зона інсульту, здорова зона поза зоною інсульту в басейні передньої мозкової артерії, таламус, мозочок, стовбур мозку. ОІ, визначені на

Таблиця 1. Основні дані пацієнтів

	Плацебо		Кавінтон®	
	До	Після	До	Після
Пульс ($хв^{-1}$)	82,29±3,20	77,14±2,86	77,67±3,33	73,00±2,78
Систолічний тиск (мм рт. ст.)	142,86±5,67	130,00±5,10	143,33±4,58	145,00±8,53
Діастолічний тиск (мм рт. ст.)	87,14±2,67	80,00±2,89	90,00±0,00	88,33±2,85
Гематокрит (%)	0,39±0,01	0,39±0,02	0,39±0,01	0,39±0,01
Гемоглобін	136,29±5,80	134,42±6,33	137,17±3,99	131,83±5,45
Шкала Бартела	85,71±7,53	87,14±6,76	80,83±9,44	80,83±9,44
Шкала Оргогозо	75,71±8,19	78,57±8,27	71,67±8,59	75,83±9,59
Шкала SNS	45,14±3,28	46,14±3,79	47,50±2,54	49,00±2,96
Моторна шкала	10,29±1,25	10,86±1,30	8,50±1,41	9,33±1,63
ДСА, сторона ураження ($мм \times сек^{-1}$)	51,43±17,25		33,33±19,52	
ДСА, контралатеральна сторона ($мм \times сек^{-1}$)	32,86±16,68		33,33±14,86	
ТКД, сторона ураження ($мм \times сек^{-1}$)	54,80±10,63	62,0±13,46	50,80±5,17	68,00±8,86
ТКД, контралатеральна сторона ($мм \times сек^{-1}$)	64,00±4,07	71,33±6,03	56,67±6,51	70,67±6,51

Розбіжності не достовірні за рівня $p<0,05$

індивідуальних МРТ-сканограмах, переносилися на індивідуальні ПЕТ-зображення з розрахунком параметричних показників (регіональних ЦК та ІЦМglc) у межах ОІ. Розраховувалися середні значення і стандартні помилки середнього. Статистичний аналіз проводили на підставі принципу ОІ-пов'язаної «керованої гіпотезою» або «тенденційної» статистики. У першу чергу, метаболічні (ІЦМglc) і гемодинамічні (ЦК) дані аналізували методом ANOVA з використанням тристоронньої взаємодії (1: до і після лікування; 2: плацебо і кавінтон®; 3: ОІ – кора великих півкуль, півкулі мозочка, таламус і базальні ганглії). При отриманні лише трендів у напрямку вірогідності ($p<0,05$) з використанням ANOVA (див. Результати й обговорення), з метою обмеження величини цільового обсягу статистичної процедури, оцінювали статистичні розходження між (1) ОІ-показниками у групі плацебо та активної терапії і (2) показниками до і після лікування у відповідних групах за допомогою двостороннього парного або гомоскедастичного, залежного від відповідних наборів даних, t-критерію Стьюдента.

Результати

Вихідні величини і зміни церебрального кровотоку

Т1- і Т2-зважені результати візуалізації методом МРТ (див. рис. 2А и 2В, 3А и 3В) чітко показали розташування патологічного вогнища у тканині головного мозку, а метаболічні і гемодинамічні дані ПЕТ продемонстрували зниження регіонального ЦК у зоні інсульту до лікування (рис. 2С и 2Е, 3С і 3Е) при відносному його збільшенні після лікування (рис. 2D і 3D), а також вихідний рівень і зміни метаболізму глюкози (рис. 2F і 3F).

Показники загального ЦК у всій групі пацієнтів до лікування становили 45,33±3,63 мл/100 г/хв. Істотних розходжень вихідних величин загального ЦК між групами плацебо й активної терапії кавінтоном® (вінпоцетіном) не було (45,41±6,01 мл/100 г/хв і 45,23±4,23 мл/100 г/хв відповідно). Значення параметра після 14 доби терапії становили 48,49±6,88 мл/100 г/хв серед реципієнтів плацебо і 55,83±6,63 мл/100 г/хв після застосування кавінтону®. Розходження були недостовірні ($p=0,74$ і 0,21 відповідно).

Найбільша інтенсифікація кровотоку після терапії у групі плацебо виявлялася у середньому мозку (13,76±4,92%), мосту (8,89±4,16%) і мозочку (9,54±4,12%), у той час як у групі активної терапії таке визначалося у тих самих структурах (середній мозок – 33,08±6,54%, міст – 18,59±8,31%, мозочок – 28,26 + 7,75), а також неушкодженому таламусі (36,39 ± 17,55), хвостатому ядрі (37,29±15,38%) і зоні інсульту (33,89 ± 2,69%) (табл. 2, рис. 2 і 3). Тест ANOVA з тристоронньою взаємодією показав безсумнівну тенденцію

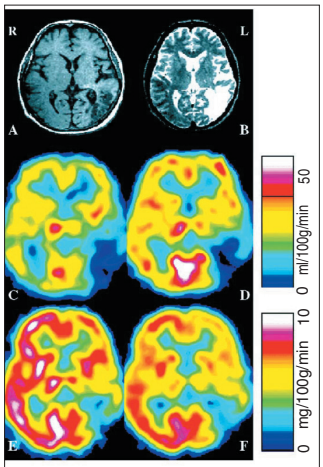


Рис. 2. Результати візуалізації методами МРТ і ПЕТ у пацієнта з групи плацебо. Горизонтальні зрізи на 7 мм вище осі АС-РС. Враховувати прийняті у радіології умовності (ліва півкуля праворуч; R-право, L-ліво). (А) Т1-зважене МР-зображення. (В) Т2-зважене МР-зображення. Результати візуалізації ЦК до (С) і після (D) лікування. Результати візуалізації IMglc до (Е) і після (F) лікування. Вогнище інсульту у лівій півкулі мозку.

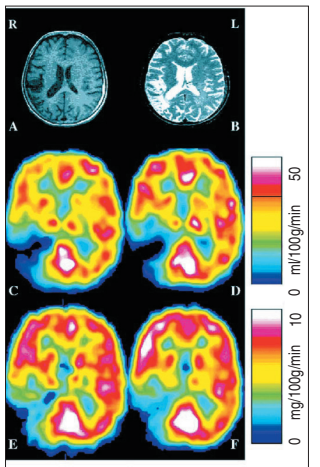


Рис. 3. Результати візуалізації методами МРТ і ПЕТ у пацієнта з групи активної терапії. Горизонтальні зрізи на 7 мм вище осі АС-РС. (А) Т1-зважене МР-зображення. (В) Т2-зважене МР-зображення. Результати візуалізації ЦК до (С) і після (D) лікування. Результати візуалізації ІЦМglc до (Е) і після (F) лікування. Вогнище інсульту в правій півкулі мозку.

до збільшення показників регіонального ЦК після лікування при особливій зацікавленості таламуса ($F(5,55)=1,81$; $p < 0,12$). Проте зумовлені терапією зміни в контралатеральній гемісфері після застосування кавінтону® характеризувалися виразною тенденцією до більш значного підвищення (величини р у межах від 0,12 до 0,46), ніж у групі плацебо (від 0,50 до 0,99 відповідно) (табл. 2). Порівняння розходжень показників кровотоку (група плацебо до і після лікування та відповідні величини в групі тих, що отримували кавінтон®) також показало чітку тенденцію, що інтенсифікація кровотоку в групі активної терапії характеризується трендом до виразного перевищення такої в групі плацебо (для базальних гангліїв, таламуса, середнього мозку, потиличної і лобної кори, а також усієї неураженої півкулі $p<0,25$).

Вихідні рівні і зміни церебрального метаболізму глюкози

Базальні рівні ІЦМglc для всього мозку (див. табл. 3) склали 6,96±0,37 у всій групі пацієнтів і 7,30±0,32 і 6,50±0,73 мг/100 г/хв у підгрупах плацебо й активної терапії відповідно ($p=0,32$). Після інфузії, на відміну від змін

Таблиця 2. Показники ЦК у «зонах інтересу» до і після лікування (величина р в останньому стовпчику відносяться до порівняння розходжень показників у межах зон у групах плацебо й активної терапії)

	ЦК (мл/100 г/хв)								
	Плацебо				Кавінтон®				P(Δ плац. проти Δ вінп.)
	До	Після	Δ%	p	До	Після	Δ%	p	
Весь мозок	45,41±6,01	48,49±6,88	6,34±,03	0,74	45,23±4,23	55,83±6,63	18,97±5,89	0,21	0,26
Контралатеральна сторона									
Уся півкуля	51,63±7,95	54,67±7,98	5,89±2,86	0,80	51,13±3,74	64,48±6,75	26,11±5,70	0,14	0,16
Таламус	78,30±10,52	80,77±9,58	3,16±3,34	0,87	81,20±9,19	110,75±18,59	36,39±17,55	0,21	0,18
Путамен	70,96±10,39	72,83±10,05	2,64±2,85	0,90	75,52±4,52	95,17±13,73	25,95±10,07	0,23	0,14
Хвостате ядро	68,89±12,53	66,07±9,24	-4,09±5,00	0,87	68,33±8,33	93,82±18,35	37,29±15,38	0,27	0,13
Лобова кора	63,99±12,76	65,59±8,19	2,50±6,03	0,92	59,92±5,16	76,90±10,05	28,34±8,97	0,19	0,22
Тім'яна кора	66,37±14,73	65,93±11,22	-0,67±6,21	0,99	57,82±5,86	65,13±3,91	12,65±6,12	0,36	0,44
Скронева кора	69,16±14,82	66,16±9,83	-4,34±6,16	0,88	54,48±7,33	65,80±5,02	12,51±6,09	0,46	0,31
Потилична кора	66,59±11,38	66,83±9,48	0,36±4,32	0,99	66,75±5,47	81,18±8,47	21,62±8,28	0,21	0,19
Середній мозок	49,93±5,23	56,80±7,63	13,76±4,92	0,50	57,78±5,26	76,90±8,92	33,08±6,54	0,12	0,20
Міст	46,26±4,22	50,37±5,54	8,89±4,16	0,59	43,83±6,67	51,98±3,31	18,59±8,31	0,37	0,65
Мозочок	51,21±4,20	56,10±5,41	9,54±4,12	0,52	55,20±8,14	70,80±11,81	28,26±7,75	0,33	0,28
Сторона ураження									
Уся півкуля	39,20±3,80	42,31±5,01	7,94±3,18	0,65	39,33±4,26	47,17±5,97	19,92±4,69	0,35	0,46
Таламус	54,93±6,15	60,36±6,32	9,88±45,3	0,58	61,04±6,70	74,32±10,42	21,75±9,69	0,35	0,51
Зона інсульту	19,63±4,13	20,84±4,63	6,19±2,73	0,86	17,85±3,65	23,90±6,20	33,89±2,69	0,55	0,52
Басейн ПМА	57,23±7,02	61,43±7,42	7,34±3,38	0,71	62,78±6,49	72,27±9,49	16,97±6,78	0,42	0,46
Середній мозок	44,23±4,07	52,26±4,80	18,15±4,23	0,26	54,20±5,40	67,38±8,25	24,32±7,27	0,24	0,59
Міст	41,09±4,49	42,97±3,37	4,59±2,56	0,76	45,03±3,23	48,92±1,43	8,63±7,72	0,37	0,49
Мозочок	56,56±5,25	61,89±5,62	9,42±4,54	0,53	62,63±7,27	78,88±10,74	25,94±7,78	0,27	0,29

ЦК, відбувалося як загальне, так і регіональне зниження ІЦМglc в обох підгрупах пацієнтів. В ураженій півкулі зниження показника було більш виразним серед реципієнтів плацебо у порівнянні з тими, що отримували кавінтон®. Даний ефект спостерігався головним чином у зоні інсульту (тристоронній ANOVA-аналіз: $F(5,5)=0,39$; $p<0.85$); двоточкові t-критерії наведено у табл. 3).

Обговорення

Головною метою даного дослідження було визначення методом ПЕТ ефектів кавінтону® при щоденному внутрішньовенному введенні протягом 2-тижневого курсу у відношенні церебрального кровотоку і метаболізму. При використанні декількох трейсерів для мічення різних фізіологічних/біохімічних процесів в організмі ПЕТ дає унікальну можливість отримати уяву про взаємозв'язки метаболізму і кровотоку. У даному випадку використовували [^{18}E]-ФДГ для дослідження кількісного обміну глюкози і [^{15}O]-бутанол для визначення змін показників кровотоку в тканинах головного мозку.

Зміни церебрального кровотоку

Показники загального ЦК (45,33±3,63 мл/100 г/хв) у всій групі дослідження перевищували такі згідно з опублікованими даними у ідентичної за віком здорової популяції (37,3 мл/100 г/хв) [52]. Такий результат був несподіваним, оскільки пацієнти характеризувалися наявністю відносно великих вогнищ ураження (11,9±9,2% обсягу всієї ураженої півкулі), і передбачалося одержати менші показники загального ЦК, що не було виявлено за даними ПЕТ. Слід зазначити, що величина гематокриту у пацієнтів (39,0±1,0) була вірогідно нижче ($p<0,05$; критерій Вілкоксона) порівняно з фізіологічними значеннями у здоровій популяції (42,3+2,7) [47]. Оскільки зменшення величини гематокриту призводить до збільшення показників ЦК [48], то цей факт у даному випадку може пояснити більш високі, ніж очікувалося, величини загального ЦК в обстежених пацієнтів.

Як і очікувалося, величини регіонального ЦК у двох півкулях вірогідно відрізнялися. У зацікавленій гемісфері мозку ЦК був нижче загального ЦК в ідентичних за віком осіб групи контролю, що мало місце через наявність великої зони дисфункції в ураженій півкулі. З іншого боку, ЦК у контралатеральній гемісфері був чітко вище порівняно з нормальними значеннями у групі вікового контролю, і такого роду відносно високий ЦК робив свій внесок у формування згадуваного вище «псевдонормального» рівня загального ЦК в усій групі пацієнтів.

Власне кажучи, величини загального ЦК після 2 тижнів терапії зростали як у групі плацебо, так і активної терапії. Відмічено помітні, однак недостовірні розходження між двома групами у відношенні зростання загального ЦК. Даний факт вказує на те, що збільшення загального ЦК може почати відбуватися у результаті ефекту інфузій, що зумовлює поліпшення мікроциркуляції у тканині головного мозку і збільшення ЦК як у здорових осіб, так і пацієнтів [49]. Феномен збільшення ЦК у результаті інфузій ізотонічного розчину можна пояснити зниженням церебрального судинного опору і системними ефектами, включаючи збільшення величини серцевого викиду [50].

Незважаючи на відсутність вірогідності змін за рівнем $p<0,05$, мали місце помітні розходження ступеня збільшення ЦК у двох групах, що виявлялося як великим діапазоном змін, так і явно меншими значеннями p згідно з ANOVA і t-критерієм у групі активної терапії (табл. 2).

Збільшення показників регіонального ЦК у групі осіб, які отримували кавінтон®, було у різних ділянках головного мозку неоднорідним. У контралатеральній півкулі показник був явно вищий у більшості мозкових структур. Збільшення було найбільшим у тканинах таламуса, хвостатого ядра і середнього мозку. При цьому кавінтон® підвищував найбільш помітно регіональний ЦК в області хвостатого ядра (37,29%), таламуса (36,39%) і середнього мозку (3,08%), далі у низці розташовувалися мозочок, лобна область кори, путамен і потилична кора великих півкуль.

Ці структури головного мозку відповідають зонам, де виявляється найбільше захоплення [^{11}C]-вінпоцетіну як у лабораторних мавп [21], так і людини [22, 23, 25]. Цей факт може вказувати на виразний зв'язок фармакологічних і фізіологічних ефектів препарату у деяких структурах мозку. У дійсності, посилення перфузії в неушкодженій тканині після ішемічного інсульту було описано раніше на підставі визначення параметрів регіонального церебрального кровотоку методом ПЕТ (див., напр. [51]).

В ураженій півкулі мало місце збільшення регіонального ЦК в усіх структурах і після контрольної інфузії, і введення кавінтону®. Аналогічно даним у відношенні незацікавленої півкулі у більшості структур збільшення регіонального ЦК після інфузії препарату було більш помітним, ніж у результаті введення ізотонічного сольового розчину. Це явище було особливо вираженим у зоні інсульту (33,89%), таламусі (21,75%), середньому мозку (24,32%) і мозочку (25,94%), що вказує на перерозподіл кровопостачання між структурами головного мозку під впливом кавінтону®.

Метаболізм глюкози до і після лікування

Загальні показники ІЦМglc до лікування у хворих з порушеннями мозкового кровообігу (6,96±0,37 мг/100 г/хв) були нижче таких у здорових пацієнтів того ж віку (7,04-7,54 мг/100 г/хв; див. [52, 53]). Згадані загальномоз-

Таблиця 3. Показники ІЦМglc у «зонах інтересу» до і після лікування (величина p в останньому стовпчику відносяться до порівняння розходжень показників у межах зон у групах плацебо й активної терапії)

	ІЦМ (мг/100 г/хв)								
	Плацебо				Кавінтон®				P(Δ плац. проти Δ вінп.)
	До	Після	Δ%	p	До	Після	Δ%	p	
Весь мозок	7,30±0,32	6,81±0,21	-7,18±0,35	0,23	6,26±0,69	5,95±0,29	-5,23±0,44	0,69	0,76
Контралатеральна сторона									
Вся півкуля	8,10±0,45	7,63±0,28	-5,86±0,37	0,42	6,95±0,66	6,55±0,28	-5,80±0,43	0,62	0,91
Таламус	9,33±0,49	8,98±0,47	-3,79±0,55	0,63	8,41±0,62	8,02±0,26	-4,58±0,70	0,61	0,98
Путамен	10,32±0,47	9,97±0,36	-3,35±0,58	0,59	9,86±0,84	9,23±0,21	-6,40±0,72	0,51	0,78
Хвостате ядро	9,67±0,77	8,54±0,42	-11,72±0,49	0,25	8,22±0,58	7,97±0,34	-3,12±0,55	0,73	0,31
Лобна кора	10,40±0,82	9,43±0,39	-9,34±0,60	0,34	8,22±0,38	7,95±0,34	-3,25±0,49	0,64	0,43
Тім'яна кора	9,24±0,63	9,37±0,33	-5,61±0,50	0,48	8,33±1,17	7,87±0,47	-5,60±0,72	0,74	0,93
Скронева кора	9,13±0,76	8,99±0,53	-1,56±0,66	0,89	8,25±1,23	7,50±0,58	-9,09±0,77	0,62	0,60
Потилична кора	9,87±0,44	9,59±0,33	-2,89±0,25	0,63	9,05±0,87	8,65±0,26	-4,42±0,75	0,69	0,89
Середній мозок	7,06±0,37	6,70±0,38	-5,06±0,40	0,54	6,28±0,27	5,88±0,29	-6,37±0,32	0,37	0,94
Міст	5,37±0,28	4,80±0,21	-10,64±0,25	0,15	5,36±0,29	4,30±0,32	-10,45±0,78	0,33	0,45
Мозочок	7,34±0,36	6,78±0,47	-7,53±0,29	0,40	6,62±0,63	6,47±0,46	-2,27±0,57	0,86	0,57
Сторона ураження									
Вся півкуля	6,51±0,19	6,00±0,22	-7,36±0,29	0,13	5,58±0,65	5,36±0,34	-3,94±0,36	0,79	0,58
Таламус	7,58±0,37	7,09±0,52	-6,48±0,34	0,49	6,68±0,70	6,27±0,48	-7,54±0,48	0,59	0,99
Зона інсульту	4,25±0,55	3,45±0,54	-18,83±0,17	0,35	4,62±0,89	3,96±0,53	-14,30±0,37	0,57	0,76
Басейн ПМА	9,30±0,53	8,67±0,38	-6,79±0,51	0,38	8,20±1,01	7,92±0,61	-3,46±0,54	0,83	0,68
Середній мозок	6,49±0,29	6,19±0,28	-4,63±0,33	0,50	5,97±0,26	5,73±0,36	-3,91±0,44	0,63	0,91
Міст	5,37±0,28	4,80±0,21	-10,64±0,25	0,15	5,36±0,29	4,80±0,32	-10,45±0,78	0,33	0,45
Мозочок	7,80±0,35	7,23±0,43	-7,30±0,33	0,36	7,42±0,68	7,11±0,14	-4,11±0,60	0,69	0,73

кові величини мають місце через виражене зниження ІЦMglc у зацікавленій півкулі (6,08±0,39 мг/100 г/хв), у той час як відповідні показники у контралатеральній гемісфері перебували у межах, характерних для здорових осіб ідентичного віку (7,56±0,40 мг/100 г/хв).

Як інфузії сольового розчину, так і введення кавінтону® викликали незначне і статистично недостовірне зниження загального показника ІЦMglc, що може бути відображенням добре відомого ефекту поліпшення кровообігу у відповідь на зміну співвідношення аеробного й анаеробного синтезу АТФ [54]. Поліпшення мікроциркуляції приводить до більшого надходження кисню, а в енергетичному відношенні ступінь збільшення його споживання перевищує ступінь зниження утилізації глюкози на одиницю продукції АТФ згідно з відповідним рівнянням A. Gjedde і співавт.:

$$J_{АТФ} = 2J_{glc} + 6J_{o2},$$

де $J_{АТФ}$ – продукція аденозинтрифосфату, J_{glc} – утилізація глюкози, J_{o2} – споживання кисню [55].

Така тенденція була відносно усіх структур в обох півкулях. Відносні розходження між ступенем зниження величин регіональної ІЦMglc у контралатеральній гемісфері були сумнівними. Патерн був однорідним в ураженій півкулі мозку, де зниження ІЦMglc в усіх структурах після інфузії кавінтону® було меншим такого після введення плацебо, що вказує на поліпшення під впливом препарату утилізації глюкози у межах ураженої півкулі. Справді, у ході попереднього дослідження з використанням ПЕТ автори з'ясували, що однократне внутрішньовенне введення кавінтону® зумовлювало значне підвищення констант метаболізму глюкози K1 і k2 у зацікавленій півкулі великого мозку [26, 27]. Такого роду спостереження підтвердилися у ході анімальних експериментальних робіт [56-58], так само як і досліджень у людини [20].

Цікавий той факт, що зниження рівня метаболізму після лікування було найбільш вираженим у зоні інсульту у хворих групи плацебо (18%), так само як і у групі активної терапії (14%). Останній факт може вказувати на складність будови зони інсульту (включаючи «область півтіні») – у ній можуть бути наявні афункціональні (некротичні), гіпофункціональні, а також нормо- і гіперфункціональні ділянки тканини, а метаболічні зміни після терапії можуть відбивати реактивність тканини у межах такого роду неоднорідної зони [59, 60].

Аналогічно нашим спостереженням ефектів ізольованих інфузій у відношенні ІЦMglc попередні дослідження з використанням методу ПЕТ також показали, що введення плацебо знижує інтенсивність метаболізму глюкози у тканині головного мозку [61]. Примітно також, що у ході повторних тестів по дослідженню вірогідності з більш тривалими періодами (6-35 тижнів) між двома сеансами сканування друге ПЕТ-дослідження показало наявність знижених рівнів ІЦMglc, хоча розходження були недостовірними [62,63].

Висновок

У попередніх дослідженнях [26, 27] автори визначали кінетичні константи Kl (односпрямований кліренс глюкози кров – головний мозок, що характеризує утилізацію моносахариду), k2 (константа елімінації глюкози з тканини головного мозку) і k3 (константа швидкості гексокіназної активності) у різних ділянках тканини мозку хворих із хронічними ішемічними порушеннями мозкового кровообігу до і після лікування з використанням кавінтону®. При тому що істотні зміни k3 були відсутні, мали місце достовірні зміни як K1, так і k2 у межах усіх ділянок великого мозку за винятком вогнищ інсульту і періінсультних зон. Ці спостереження вказують на модулювання переносу глюкози у капілярах головного мозку, що може бути причиною або підтримувати зміни регіональної ІЦMglc, яке спостерігалося також у даному дослідженні.

Інфузії кавінтону® викликали також збільшення загальних показників ІЦMglc, однак зміни були ідентичними таким на тлі інфузій плацебо, що вказує на можливий зв'язок такого ефекту переважно з проведенням власне інфузії розчину. У той же час регіональні зміни церебрального кровотоку після інфузії препарату при порівнянні з такими на тлі плацебо показали регіональний перерозподіл кровопостачання головного мозку під впливом такого лікування, причому найбільша інтенсифікація кровотоку мала місце в області таламуса, базальних гангліїв і стовбура мозку. Регіональне захоплення ^{11}C-вінпоцетіну у цих структурах було найбільшим, що вказує також на кореляцію фармакологічних і фізіологічних ефектів препарату [22].

Кавінтон® також викликав зниження загального показника ІЦMglc аналогічно ефектам інфузії плацебо. У той же час зменшення величини ІЦMglc було не таким значним після інфузії активного препарату порівняно з плацебо. Як було показано вище, це можна пояснити поліпшенням співвідношення інтенсивності аеробного та анаеробного метаболізму глюкози. Зниження споживання глюкози відбувається паралельно з поліпшенням утилізації моносахариду внаслідок позитивного зрушення у співвідношенні інтенсивності його аеробного й анаеробного метаболізму. Тобто у результаті інтенсифікації аеробного метаболізму глюкози менша кількість її молекул потрібна для утворення тієї ж кількості АТФ, ніж при більш низькому аеробно/анаеробному співвідношенні. Регіональні зміни обміну моносахариду були найбільшими в ураженій півкулі аналогічно ефектам однократної інфузії [26, 27].

Отримані дані підтверджують результати минулих спостережень про відсутність залежності інтенсивності метаболізму глюкози і показників церебрального кровотоку в умовах патології [53]. У той час як інфузія ізотонічного розчину (плацебо) зумовлює поліпшення стану церебрального кровообігу і, тим самим, збільшує мозковий кровоток, так само сприяє відновленню фізіологічного співвідношення інтенсивності окисної і гліколітичної продукції АТФ, кавінтон® модифікує даний загальний і системний ефект шляхом, імовірніше за все, безпосереднього впливу на ЦНС.

У відповідності до результатів даного дослідження, кавінтон® впливає на регіональний перерозподіл церебрального кровотоку таким чином, що відносно більша кількість крові досягає ділянок мозку, у яких, за даними інших досліджень, відбувається найбільше накопичення радіоактивно-міченого вінпоцетіну. Крім того, кавінтон® здатний топічно модифікувати рівень утилізації глюкози у тканинах головного мозку, причому його ефект більший в ураженій півкулі. Зазначені комплексні ефекти кавінтону® вказують на здатність препарату завдяки його безпосередньому впливу на ЦНС сприяти відновленню фізіологічних станів у хворих із порушеннями мозкового кровообігу.

Литература

1. Bonoczk P., Gulyas B., Adam-Vizi V. et al. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine // Brain Res Bull. – 2000. – N 53. – P. 245-254.
2. Biro K., Karpati E., Szporny L. Protective activity of ethyl apovincami-nate on ischemic anoxia of the brain // Arzneim-Forsch. -1976. – N 26. – P. 1918-1920.
3. Miyamoto M., Murphy T.H., Schnaar R.L. Antioxidants protect against glutamate-induced cytotoxicity in a neuronal cell line // J Pharmacol Exp Ther. – 1989. – N 250. – P. 1132-1140.
4. Tohgi H., Sasaki K.,Chiba K., NozakiY. Effect of vinpocetinee on oxygen release of hemoglobin and erythrocyte organic polyphosphate concentrations in patients with vascular dementia of the Binswanger type // Arzneim-Forsch. – 1990. – N 40. -P 640-643.
5. Tretter L, Adam-Vizi V. The neuroprotective drug vinpocetine prevents veratridine-induced [Na+]i and [Ca2+]i rise in synaptosomes // Neuroreport. – 1998. – N 9. – P. 1849-1853.
6. Bukanova Y.V., Solntseva E.I. Nootropic agent vinpocetine blocks delayed rectified potassium currents strongly than high-threshold calcium currents // Neurosci Behav Physiol. – 1998. -N 28. – P. 116-120.
7. Erdo S., Molnar P., Lakics V., Bence J.Z., Tfmfskfzi Z. Vincamine and vincanol are potent blockers of voltage-gated Na+ channels // Eur J Pharmacol. – 1996. – N 314.- P. 69-73.

8. Molnar P., Erdo S.L. Vinpocetine is as potent as phenytoin to block voltage-gated Na+ channels in rat cortical neurons // Ibid. – 1995. – N 273. – P. 303-306.
9. Kiss B., Cai N.S., Erdo S.L. Vinpocetine preferentially antagonizes quisqualate/AMPA receptor responses: evidence from release and ligand binding studies // Ibid. – 1991. – N 209. – P. 109-112.
10. Krieglstein J., Rischke R. Vinpocetine increases the neuroprotective effect of adenosine in vitro // Ibid. – 1991. – N 205.
11. Rischke R., Krieglstein J. Effects of vinpocetine on local cerebral blood flow and glucose utilization seven days after forebrain ischaemia in the rat // Pharmacology. – 1990. – N 41. – P. 153-160.
12. Rischke R., Krieglstein J. Protective effect of vinpocetine against brain damage caused by ischaemia // Jpn J Pharmacol. – 1991. – N 56. – P. 349-356.
13. Jucker M., Meier-Ruge W., Baettig K. Relative regional changes in 2-deoxyglucose uptake reflect cognitive performances in aged and adult rats. Effects of brovincamineand vinpocetine // Psychopharmacology. – 1988. – N 96. – P. 29.
14. Miyazaki M. The effect of a cerebral vasodilator, vinpocetine, on cerebral vascular resistance evaluated by the Doppler ultrasonic technique in patients with cerebrovascular diseases // Angiology. – 1995. – N 46. – P 53-58.
15. Kuzuya F. Effects of vinpocetinee on platelet aggregability and erythrocyte deformability // Ther Hung. – 1958. – N 33. P. 22-34.
16. Szobor A., Klein M. Examinations of the relative fluidity in cerebrovascular disease patients // Ibid. – 1991. – N 40. – P. 8-11.
17. Hayakawa M. Effect of vinpocetinee on red blood cell deformability in vivo measured by a new centrifugation method // Arzneim-Forsch. – 1992. – N 42. – P. 281-283.
18. Hayakawa M. Effect of vinpocetinee on red blood cell deformability in stroke patients // Ibid. – 1992. – N 42. – P. 425-427.
19. Bereczki D., Fekete I. Vinpocetine for acute ischemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. – 2000. – 2: CD000480.
20. Bonoczk P., Panczel G., Nagy Z. Vinpocetine increases cerebral blood flow and oxygenation in stroke patients: a near infrared spectroscopy and transcranial Doppler study // Eur J Ultrasound. – 2002. – N 15. P. 85-91.
21. Gulyas B., Halldin C., Karlsson P., Chou Y.H., Swahn C.G., Farde L. Brain uptake and plasma metabolism of 11C-vinpocetine. A PET-study in cynomolgus monkey // J Neuroimaging. – 1999. – N 9. – P. 217-222.
22. Gulyas B., Halldin C., Sandell J. et al. PET studies on the uptake and regional distribution of [11C]vinpocetine in human subjects // Acta Neurol Scand. – 2002. – N 106. – P. 325-332.
23. Gulyas B., Sovago J., Sandell J. et al. Drug distribution in man: a positron emission tomography study after oral administration of the labelled europrotective drug vinpocetine // Eur J Nucl Med M. Imaging. – 2002. – N 29. – P. 1031-1038.
24. Gulyas B., Vas A., Halldin C. et al. Cerebral uptake of [ethyl-11C]vinpocetine and 1-[11C]ethanol in cynomol-gous monkeys: a comparative preclinical PET study // Nucl Med Biol. – 2002. – N 29. – P. 753-759.
25. Hall H., Varnas K., Sandell J. et al. Autoradiographic evaluation of [11C]vinpocetine binding in the human postmortem brain // Acta Biol Hung – 2002. – N 53. – P. 59-66.
26. Gulyas B., Csiba L, Kerenyi L. et al. The effect of a single-dose intravenous vinpocetine on chronic stroke patients. A PET study. In: Gulyas B, Muller-Gartner H.W., editors. Positron emission tomography: a critical assessment of recent trends. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. – 1998. – P. 291-306.
27. Szakall S., Boros I., Balkay L. et al. The cerebral effects of a single dose intravenous vinpocetine in chronic stroke patients: a PET study // J Neuroimaging. – 1998. – N 8. – P. 197-204.
28. Helsinki Declaration // Br Med J. – 1964 (18 July). – P. 177.
29. Orgogozo J.M. Evaluation of treatments in ischemic-stroke patients. In: Amery WK, editor. Clinical trial methodology in stroke. – London: MallereTindall, 1989. -P. 35-53.
30. Scandinavian Stroke Study Group. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke: background and study protocol. Stroke. – 1985. – 16. – P. 885-890.
31. Loewen S.C, Anderson B.A. Reliability of the modified motor assessment scale and the barthel index // Phys Ther. – 1988. – N 68. – P. 1077-1081.
32. Gresham G.E., PhillipsT.F., Labi Ml. ADL status in stroke: relative merits of three standard indexes // Arch Phys Med Rehabil. – 1980. – N 61. – P. 355-358.
33. Greitz T., Bergstrfm M., Bofthius J. et al. Head fixation device for integration of radiodiagnostic and radiotherapeutic procedures // Neuroradiology. – 1980. – N 19. – P. 1-6.
34. Bergstrom M., BoethiusJ, Eriksson J. et al. Head fixation device for reproducible positron alignment in transmission CT and positron emission tomography // J Comput Assist Tomogr. – 1981. – N 5. – P. 136-141.
35. Phelps M.E., Huang S.C., Hoffman E.J. et al. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-d-glucose: validation of method // Ann Neurol. – 1979. – N 6. – P. – 371-388.
36. Huang S.C., Phelps M.E., Hoffman E.J. Noninvasive determination of local cerebral glucose metabolic rate in man // Am J Physiol. – 1980. – N 238. – P. 69-82.
37. Roland P.E., Friberg L. Localization of cortical areas activated by thinking // J Neurophys. – 1985. – N 53. – P. 1219-1243.
38. Rota-Kops E., Herzog H., Schmid A. et al. Performance characteristics of an eight-ring whole body PET scanner // J Comput Assist Tomogr. – 1990. – N 14. – P. 437-445.
39. Berridge M.S., Cassidy E.H., Terris A.H. A routine, automated synthesis of oxygen-15-labeled butanol for positron tomography // J Nucl Med. – 1990. – N 31. – P. 1727-1731.
40. Kuwabara H., Evans A.C., Gjedde A. Michaelis-Menten constrains improved cerebral glucose metabolism and regional lumped constant measurement with F18-fluorodeoxyglucose // J Cereb Blood Flow Metab. – 1990. – N 110. – P. 180-189.
41. Balkay L., Molnar T., Boros I. et al. Quantification of FDG uptake using kinetic models. In: Gulyas B., Muller-Gartner H.W., editors. Positron emission tomography: a critical assessment of recent trends. – Dordrecht: Kluwer, 1998. -P. 153-162.
42. Woods R.P., Cherry S.R., Mazziotta J.C. Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images // J Comput Assist Tomogr. – 1992. – N16. – P. 620-633.
43. Emri M., Marian T., Kover G. Registration: a powerful tool to combine information provided by different imaging modalities. In: Gulyas B., Muller-Gartner H.W., editors. Positron emission tomography: a critical assessment of recent trends. – Dordrecht: Kluwer, 1997. – P. 143-151.
44. Ohta S., Meyer E., Fujita H. et al. Cerebral [15O]water clearance in humans determined by PET: I. Theory and normal values // J Cereb Blood Flow Metab. – 1996. – 16. – P. 765-780.
45. Roland P.E., Graufelds C.J., Wahlin J. et al. Human Brain Atlas: for high-resolution functional and anatomical mapping // Hum Brain Mapp. – 1994. – N 1. – P. 173-184.
46. Talairach J., Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. – Stuttgart: Thieme Verlag, 1988.
47. Metry G., Wikstrfm B., Valind S. et al. Effect of normalization of hematocrit on brain circulation and metabolism in hemodialysis patients // J Am Soc Nephrol. – 1999. – N 10. – P. 854-863.
48. Brun J.F., Bouchahda C., Chaze D. et al. The paradox of hematocrit in exercise physiology: which is the "normal" range from an hemorheologist's viewpoint? // Clin Hemorheol Microcirc. – 2000. – N 22. – P. 287-303.
49. Shackford S.R., Zhuang J., Schmoker J. Intravenous fluid tonicity: effect on intracranial pressure, cerebral blood flow, and cerebral oxygen delivery in focal brain injury // J Neurosurg. – 1992. -N 76. – P. 91-98.
50. Voorhees W.D., Ralston S.H., Kougias C, Schmitz P.M. Fluid loading with whole blood or Ringer's lactate solution during CPR in dogs // Resuscitation. – 1987. – N 15. – P. 113-123.
51. Marchal G., Young A.R., Baron J.C. Early postischemic hyperperfu-sion: pathophysiologic insights from positron emission tomography // J Cereb Blood Flow Metab. – 1999. – N 19. – P. 467-482.
52. Bentourkia M., Bol A., Ivanoiu A. et al. Comparison of regional cerebral blood flow and glucose metabolism in the normal brain: effect of aging // J Neurol Sci. – 2000. – N 181. – P. 19-28.
53. Willis M.W., Ketter T.A., Kimbrell T.A. et al. Age, sex and laterality effects on cerebral glucose metabolism in healthy adults // Psychiatry Res Neuroimaging. – 2002. – N 114. – 23-37.
54. Cave A.S., Ingwal J.S., Friedrich J. et al. ATP synthesis during low-flow ischemia: influence of increased glycolytic substrate // Circulation. – 2000. – N 101. – P. 2090-2096.
55. Gjedde A., Marrett S., Vafaee M. Oxidative and nonoxidative metabolism of excited neurons and astrocytes // J Cereb Blood Flow Metab. – 2002. – N 22. – P. 1-14.
56. Matkovics B., Szabo L, Kiss B., Szporny L. Effect of ethyl apovincaminate on the utilization of 14C glucose by rat brain in vitro // Arzneim-Forsch/Drug Res. – 1991. – N 41. – P. 107-108.
57. Shibota M., Kakihana M., Nagaoka A. The effect of vinpocetine on the brain glucose uptake in mice // Folia Pharmacol Jpn. – 1982. – N 80. – P. 221-224.
58. Kakihana M., Suno M., Hamajo K. et al. Protective effect of vinpocetine on experimental brain ischaemia // Ibid. – 1982. -N 80. – P. 225-229.
59. Hossmann K.A. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia // Ann Neurol. – 1994. – N 36. – P. 557-565.
60. Selman W.R., Lust W.D., Pundik S. et al Compromised metabolic recovery following spontaneous spreading depression in the penumbra // Brain Res. – 2004. – N 999. – P. 167-174.
61. Huber M., Kittner B., Hojer C. et al Effect of propentofylline on regional cerebral glucose metabolism in acute ischemic stroke // J Cereb Blood Flow Metab 1993. – 13. – P. 526-530.
62. Wang G.J., Volkow N.D., Overall J. et al. Reproducibility of regional brain metabolic responses to lorazepam // J Nucl Med. – 1996. – N 37. – P. 1609-1613.
63. Schaefer S.M., Abercrombie H.C., Lindgren K.A. et al. Six-month test-retest reliability of MRI-defined PET measures of regional cerebral glucose metabolic rate in selected subcortical structures // Hum Brain Mapp. – 2000. – N 10. – 1-9.

Вдячність

Дане дослідження проводилося за підтримки «Гедеон Ріхтер», Будапешт.

Автори висловлюють подяку д-ру Albert Gjedde за його зауваження до попередньої версії цього рукопису.

Оригінальний матеріал публікації був люб'язно наданий представництвом «Гедеон Ріхтер Рт.» у м. Києві.

Ефективне лікування порушень мозкового кровообігу

ОПТИМАЛЬНА ПОСЛІДОВНІСТЬ:

КАВІНТОН

ВНУТРІШНЬОВЕННІ ІН'ЄКЦІЇ

протягом 10-14 днів

КАВІНТОН®

ФОРТЕ

1 таблетка по 10 мг 3 рази на день

не менше 3-х місяців

ГОСТРИЙ РОЗУМ, ВІДМІННА ПАМ'ЯТЬ

Реєстр. свід. № П.0203/06101; Р. 08.01/03580 від 30.08.2001

Представництво в Україні:
01054, м.Київ,
вул.Тургенєвська, 17-б
Реклама розміщена за сприяння
ТОВ «Гедеон Ріхтер Укрфарм»

РІХТЕР ГЕДЕОН РТ.

Тел.:(044) 492-99-11, 492-9919
факс: 492-99-10
E-mail: ukraine@richter.kiev.ua,

Інформація для лікарів

В.А. Яворская, д.м.н., профессор, Ю.В.Фломин, к.м.н.,
А.В. Гребенюк, к.м.н., О.Л. Пелехова, к.м.н.,
Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

Что главное в помощи больным с инсультом?

В мире ежегодно регистрируется около 15 млн инсультов, в связи с инсультами умирают более 5,5 млн человек [11]. По статистическим данным, в Украине в 2003 г. зарегистрировано свыше 100 000 случаев инсультов, из которых 35 000 закончились летально [3]. Из-за тяжести последствий (более 1/3 заболевших умирают в течение первого года, полностью независимы в быту лишь 20% выживших) данная патология является настоящей медико-социальной трагедией для современного общества. Рост заболеваемости вызывает следующие опасения: если мы не научимся более эффективно предупреждать и лечить инсульты, то каждый пятый житель Украины будет умирать от инсульта, а еще каждый пятый – закончит свою жизнь зависимым от окружающих. Более того, к 2020 г. мы не будем иметь возможности оказывать помощь всем больным с этим заболеванием.

Два предыдущих десятилетия ознаменовались накоплением огромного объема знаний об инсульте. Это привело к насущной потребности трансформировать научные сведения в клиническую практику. Опыт тех центров и стран, где это удалось, свидетельствует о колоссальных достижениях в профилактике и лечении инсульта. Эра терапевтического нигилизма осталась в прошлом. Современная помощь при инсульте представляет собой сложный комплекс мероприятий. Важно понимание того, что, кроме эффективных терапевтических интервенций, первостепенное значение для улучшения исходов острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) имеет собственно организация инсультной службы.

В ряде международных руководств перечислены ключевые элементы современной инсультной службы [14]. Главными приоритетами являются:

- организация инсультных блоков – Stroke Unit (в Украине согласно Приказу № 297 это инсультные отделения);
- наличие письменных инструкций (протоколов), которые регламентируют порядок обследования и лечения различных категорий больных с ОНМК и позволяют в каждом центре острой цереброваскулярной патологии создавать интегрированную систему помощи.

Фундаментальными принципами такой системы являются: создание соответствующей инфраструктуры оказания помощи; разработка логической схемы движения больных и работы персонала. На протяжении всего пребывания в стационаре лечение, реабилитация и вторичная профилактика больного с инсультом должны проводиться силами мультидисциплинарной бригады. Острый период инсульта непродолжителен по сравнению с последующей жизнью больного. Большинство пациентов нуждаются в длительной реабилитации. После выписки больной должен продолжать полноценную вторичную профилактику под наблюдением семейного врача. Современные принципы организации инсультной помощи нами подробно изложены в недавних работах [1].

Одним из краеугольных камней организации инсультной службы является создание условий для более широкого использования эффективных вмешательств в острейшем периоде инсульта, таких как тромболитическая терапия. Преимущества и методы применения тромболизиса при инсульте подробно обсуждались в последних работах [2, 5].

Более десяти лет назад были опубликованы результаты метаанализа P. Langhorne et al., в котором впервые было показано, что лечение в Stroke Unit снижает летальность при инсульте [10]. Дальнейшие исследования подтвердили правильность таких выводов и показали, что преимущества помощи больным инсультом в Stroke Unit не зависят от типа и тяжести инсульта, возраста пациентов, а также сохраняют свое значение в долгосрочной перспективе. Госпитализация в Stroke Unit, согласно данным обзора библиотеки Cochrane (2003), сокращает риск смерти на 20%, риск зависимости от посторонней помощи – на 30%. Сегодня это является самым эффективным терапевтическим вмешательством при инсульте, не требующим значительных финансовых вложений [13]. Польза от лечения в Stroke Unit универсальна, поскольку предусматривается доступность лечения для всех больных с ОНМК. На Общеевропейской конференции по инсульту (Хельсингборг, Швеция, 8-10 ноября 1995 г.) Европейское бюро ВОЗ и Европейский совет по инсульту определили следующие направления вплоть до 2005 г. [6]:

- создание сети Stroke Unit в инсультных центрах;
- снижение летальности в течение 1-го месяца после инсульта до показателя менее 20%);
- снижение частоты повторного инсульта в течение первых двух лет до показателя менее 20%;
- достижение бытовой «независимости» выживших пациентов через 3 месяца от начала заболевания – не менее 70%;
- обеспечение доступности вторичной профилактики всем пациентам.

Однако на сегодняшний день в Украине не создано ни одного Stroke Unit, полностью отвечающего указанным требованиям [9].

Лечение больных с инсультом следует ограничивать специализированными центрами и отделениями, обладающими возможностью нейровизуализации, круглосуточной лабораторной диагностики, комплексной реабилитации и, самое важное, – достаточным количеством подготовленных специалистов, постоянно повышающих свою квалификацию. Часть пациентов с инсультом нуждаются в интенсивной терапии (интубация трахеи, или трахеостомия, вентиляционная поддержка, контроль внутричерепного давления) с мониторингом витальных функций. Имеются убедительные доказательства целесообразности хирургического лечения при некоторых цереброваскулярных

заболеваниях, таких как субарахноидальное кровоизлияние из аневризмы. Решения о выполнении многих вмешательств (удаление внутримозговых кровоизлияний, гемикраниотомия при прогрессирующем отеке-набухании мозга, внутриартериальный тромболизис и др.) принимаются во многих центрах на индивидуальной основе, с учетом возможного риска и пользы для больного. Поэтому нецелесообразно госпитализировать больных с ОНМК в учреждения, где нет полноценных отделений либо палат интенсивной терапии и нет возможности организовать консультацию нейрохирурга.

Если речь идет о последних успехах медицины, прежде всего мы вспоминаем о сверхсовременных операциях, диагностических комплексах, новейших медикаментах. Однако беда в том, что мы предлагаем медицинские технологии XXI века, а используем модель здравоохранения, разработанную в XIX веке. Наша система здравоохранения страдает фрагментарностью и носит преимущественно реактивный характер (тушим пожар, когда он уже возник). Мы концентрируем внимание на лечении вместо профилактики, игнорируем опыт других стран и данные доказательных исследований, не имеем национальных стандартов и руководств по ведению большинства заболеваний, не пытаемся использовать даже простейшие информационные технологии, чтобы медицинская помощь стала более эффективной и безопасной. Более того, создается впечатление, что руководители большинства наших лечебных учреждений не заинтересованы в каких-либо изменениях. Их койки заполнены, их деятельность успешна, им даже удается зарабатывать неплохие деньги, не подвергая себя особому риску. Вот только здравоохранение все менее соответствует ожиданиям общества, при этом все чаще подвергается справедливой критике. Если мы хотим качественно улучшить систему охраны здоровья в стране, то должны отступить на шаг. Далее, оценив ситуацию, вложить часть средств в разработку инновационных методов организации медицинской помощи, включая создание современной инфраструктуры инсультной службы. Прекрасным примером в этом отношении может служить Финляндия [4].

Вне всякого сомнения, битву с инсультом невозможно выиграть в кабинетах узких специалистов (неврологов, кардиологов и др.). Для успеха необходимо объединить усилия всех профессионалов здравоохранения, наладить междисциплинарные взаимодействия. Первую и главную линию обороны против цереброваскулярных заболеваний представляют врачи общей практики (семейные врачи), а лучшим методом борьбы с инсультом является его профилактика. Многочисленные эпидемиологические и клинические исследования, проведенные за последние 20-30 лет, дали нам понимание факторов риска ОНМК и сделали возможным колоссальный прорыв в их предупреждении.

Артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и курение представляют три ведущих модифицируемых фактора риска инсульта. АГ является главным этиологическим фактором как первичного, так и повторных ОНМК всех типов. Еще недавно принято было считать, что риск ишемических сосудистых событий (СС) определяется уровнем диастолического артериального давления (АД). Но последние исследования выявили у людей старше 50 лет более тесную связь систолического АД с риском СС, в частности инсульта (7-й Доклад экспертов Объединенного национального комитета США по профилактике, диагностике и лечению повышенного АД) [8]. Положительная зависимость повышенного систолического АД (> 140 мм рт. ст.) и вероятности развития инсульта носит, по-видимому, непрерывный характер, не позволяющий выделить какие-либо пороговые уровни. Начиная с 115/70 мм рт. ст. риск СС удваивается при повышении АД на каждые 20/10 мм рт. ст. Структурные и функциональные изменения стенки сосудов при АГ увеличивают вероятность ишемического повреждения. Гипертрофия и ремоделирование церебральных сосудов, эндотелиальная дисфункция и секреция вазоконстрикторов нарушают ауторегуляцию мозгового кровотока в сторону более высоких значений АД и делают вещество мозга более уязвимым при колебаниях АД. Частота инсультов у пациентов с СД в 3 раза выше, чем в общей популяции. Риск инсульта при СД II типа выше у женщин и достигает максимума в возрасте 40-60 лет. Наличие СД увеличивает смертность от инсульта и функциональный исход заболевания. При сочетании АГ и СД значительно возрастает угроза ОНМК. Имеющиеся данные не позволяют отдавать предпочтение одному из пяти основных классов антигипертензивных препаратов. Во главу угла ставится достижение стойкого целевого уровня давления (у большинства гипертоников < 140/90 мм рт. ст., при СД и после перенесенного ОНМК < 130/80 мм рт. ст.). В последнем пересмотре стандартов вторичной профилактики инсульта и антиагрегантную, и гипотензивную терапию рекомендуется проводить всем пациентам, независимо от того, повышенное у них АД или нормальное. Для достижения целевого АД у большинства больных требуется комбинация 2-3 препаратов, одним из которых должен быть тиазидный диуретик. В недавних исследованиях показано, что некоторые группы препаратов снижали риск развития инсульта даже в тех дозах, которые не влияли на уровень АД.

На сегодняшний день имеются убедительные свидетельства успешности профилактических вмешательств. По данным двух эпидемиологических исследований, проведенных с промежутком в 20 лет (1981-1984 и 2002-2004 гг.), заболеваемость ОИИ снизилась на 40% (ОИИ на 29%, ВМК – на 50%). При этом за указанные годы количество людей старше 75 лет возросло в регионе на 33%, а подобное изменение структуры населения, по расчетам авторов, должно было привести к увеличению частоты ОИИ на 28%.

Наиболее вероятной причиной столь положительной динамики исследователи считают лучшее понимание факторов риска инсульта и широкое использование профилактических медикаментов. Так, количество принимающих антигипертензивные препараты увеличилось на 27,5%, антиагреганты и антикоагулянты – на 33,4%. Статины, которые не применялись в начале 80-х, в настоящее время постоянно назначают 11,1% пациентов. Кроме того, у больных, получавших профилактическое лечение, ОНМК были менее тяжелыми и имели лучший исход [12].

Наиболее эффективным в масштабах страны является системный популяционный подход, цель которого – ограничить уровень факторов риска в популяции с учетом биологических и небиологических показателей (образ жизни, экономическое и социальное положение, экология и др.). Преимущества для отдельных больных могут быть невелики, но для общества в целом – огромны: существенно снижаются заболеваемость, смертность, экономические потери в связи с инсультом. Механизмы влияния включают: образовательные программы для населения, повышение информированности врачей первичного звена, тесное междисциплинарное взаимодействие, внимание государства, законодательные акты и формирование системы профилактики и лечения инсульта.

Внедрение в клиническую практику понятия «терапевтического окна» и новых высокоэффективных методов лечения ОИИ не только изменило представление об ОНМК как об инкурабельном заболевании, но и заставило задуматься о сокращении времени доставки больных. Продолжительное время считалось, что при ОИИ вся ткань мозга, получавшая кровь из блокированной артерии, погибает в течение нескольких минут. Однако в 80-х годах прошлого века стало ясно, что лишь определенная зона мозга (ишемическое ядро) получает необратимые повреждения в первые минуты. Вокруг же находится, как правило, область (ишемическая полутень, или пенумбра), которая значительно больше по объему, где нарушена функция нейронов, но сохраняется их структурная целостность и способность к восстановлению. Судьба пенумбры зависит от уровня остаточного кровотока и длительности гипоперфузии. На всех этапах инсульт следует воспринимать как неотложную ситуацию и проводить догоспитальные мероприятия в экстренном порядке. Это подразумевает распространение современной информации среди коллег, отработку взаимодействия инсультных центров с врачами «скорой помощи», семейными и участковыми врачами. Помимо устранения дефицита информации необходимо изменить отношение коллег к проблеме – именно неправильное отношение (инертность, неверие в возможность помочь данному пациенту, либо, напротив, излишняя уверенность в собственном мнении и способности справиться с ситуацией самостоятельно) является существенным препятствием для повышения качества помощи при инсульте. Семейные врачи, персонал «скорой помощи» и другие медики, имеющие контакт с больными инсультом в острейшем периоде, должны понимать, что от правильности их действий зависит успех всего лечения, и обеспечить при подозрении на инсульт приоритетность госпитализации в специализированные центры.

Ключевым моментом инсультной помощи на догоспитальном этапе должна быть квалифицированная оценка ситуации диспетчером «скорой помощи» с решением вопроса о срочности госпитализации и уровне бригады, которую необходимо направить к данному больному. При состоянии средней тяжести оптимальным вариантом признана быстрая транспортировка больных силами парамедиков, которые на месте уточняют время появления симптомов и проводят экспресс-диагностику (наличие остро возникших асимметричных парезов в конечностях и речевых нарушений делают диагноз ОНМК вероятным на 80%). При выявлении признаков инсульта они по телефону сообщают в инсультный центр и во время транспортировки поддерживают связь с врачом данного центра. Это особенно актуально, если от начала появления симптомов прошло менее 3-6 часов. В нашей стране вместо парамедиков могут быть задействованы фельдшерские бригады «скорой помощи». При тяжелом состоянии (нарушения сознания и/или жизненно важных функций, эпиприступы, аспирация) к больному необходимо направлять специализированную врачебную бригаду, уполномоченную проводить лечение критических состояний. По данным R. Belvis et al., в г. Барселона (Испания) внедрена система Инсультных Кодов, сократившая потери времени на доставку больных в стационар и рутинные диагностические мероприятия. Так, потенциальным кандидатам на тромболизис присваивался код высшего приоритета Р1. Они должны были транспортироваться в экстренном порядке с обязательным извещением соответствующего центра. У стабильных больных в подостром периоде (> 2 суток от начала) госпитализация проводилась в плановом порядке (код Р0) [7].

Перспективным является широкое распространение системы по созданию кабинетов контроля и профилактики инсультов при поликлиниках, имеющих прямую связь со специализированными лечебными учреждениями. Координация профилактических мероприятий в регионе должна осуществляться специализированными центрами по лечению ОНМК.

Литература

1. Волошин П., Яворская В., Фломин Ю., Дьолог Н., Гребенюк А., Гаврюшин А., Гетманенко А. Современная организация инсультной помощи: образовательные программы, активная тактика в остром периоде и полноценная реабилитация. – Ч. I // Ліки України. – 2005. – № 5. – С. 54-57.
2. Волошин П., Яворская В., Фломин Ю., Дьолог Н., Гребенюк А., Гаврюшин А., Гетманенко А. Современная организация инсультной помощи: образовательные программы, активная тактика в остром периоде и полноценная реабилитация. – Ч. II // Ліки України. – 2005. – № 5. – С. 56-63.
3. Волошин П.В., Міщенко Т.С., Здесенко І.В., Коленко О.І. Епідеміологія мозкового інсульту в Україні // Новости медицины и фармации в Украине. – 2005. – № 60 (166). – С. 5-6.
4. Касте М. Как улучшить качество медицинской помощи больным с инсультом в общенациональном масштабе? // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова (Приложение «Инсульт»). – Вып. 9, 2003. – С. 65-71.
5. Яворская В., Фломин Ю., Дьолог Н., Гребенюк А. Тромболитическая терапия при инсульте // Ліки України. – 2004. – № 11 (88). – С. 52-59.
6. Aboderin I., Venables G. Stroke management in Europe. Pan European Consensus Meeting on stroke management. J. Intern. Med, 1996; 240: 173-180.
7. Belvis R., Cocho D., Marti-Fabregas J. et al. Benefits of prehospital stroke code system // Cerebrovasc Dis. – 2005. – Vol.19, № 2. – P. 96-101.
8. Chobanian A., Bakris G., Black H. et al. and the national High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JNC 7. Complete version. Hyperension, 2003; 42:1206-1252.
9. Kaste M., Olsen T.S., Orgogozo J.-M., Bogousslavsky J., Hacke W. for the EUSI Executive Committee. Organization of stroke care: education, Stroke Units and rehabilitation // Cerebrovasc Dis. – 2000. – Vol. 10(Suppl 3). – P. 1-11.
10. Langhorne P., Pollock A. in conjunction with the Stroke Unit Trialist's Collaboration. What are the components of effective Stroke Unit care? Age and Ageing, 2002; 31:365-371.
11. Langhorne P., Williams B.O., Gilchrist W., Howie K. Do stroke units save lives? Lancet, 1993; 342:395-98.
12. Mackay J., Mensah G.A. The atlas of heart disease and stroke. – Geneva: WHO, 2004. www.who.int/cardiovascular_diseases/resources /atlas/en/
13. Rothwell P.M., Coull A.J., Giles M.F. et al. for the Oxford Vascular Study. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). Lancet, 2004, June 12; 363: 1925-1933.
14. Stroke Unit Trialist's Collaboration. Organized inpatient (stroke unit) care for stroke (Cochrane Review). In: Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford, UK: Update Software, 2003.
15. The European Stroke Initiative Executive Committee and EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations: Update, 2003. Cerebrovascular Diseases, 2003; 16:311-337.
16. Adams H.P., Adams R.J., Brott T. et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. Stroke,2003; 34(4): 1056-1083.
17. Recommendations for comprehensive stroke centers: a Consensus Statement from Brain Attack Coalition. Stroke, 2005; 36: 1597-1616.

Ю.М. Сіренко, д.м.н., професор, Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України, м.Київ

Артеріальна гіпертензія: виявлення та стратифікація ризику

Загальноприйнятого визначення артеріальної гіпертензії як хвороби наразі практично не існує. Термін «артеріальна гіпертензія» (АГ) прийнято для визначення підвищення артеріального тиску (АТ) будь-якого походження – 140/90 мм рт. ст. і вище в осіб, які не приймають антигіпертензивного лікування. Таким чином, до АГ також відносять стани, коли «нормальний» АТ підтримується регулярним прийомом антигіпертензивних препаратів.

У травні 2005 р. група експертів Американського товариства гіпертензії запропонувала нове визначення АГ з урахуванням новітніх знань про патогенез цієї патології та її ускладнень: «Артеріальна гіпертензія є прогресуючим серцево-судинним синдромом, який виникає внаслідок складної взаємодії різних етіологічних чинників. Ранні маркери синдрому часто проявляються ще до виникнення стійкого підвищення артеріального тиску, таким чином, гіпертензію не можна класифікувати виключно пороговим рівнем артеріального тиску. Прогресування його значною мірою пов'язане з функціональними та структурними порушеннями у серці та судинах, що спричиняє ураження серця, нирок, мозку, судин та інших органів і призводить до передчасної захворюваності та смерті» (American Society of Hypertension, 20th Scientific Meeting, 14-18 May, 2005).

Термін «есенціальна гіпертензія» рекомендовано ВООЗ (1978) для визначення стану, при якому спостерігається високий артеріальний тиск за відсутності очевидної причини його виникнення. Він відповідає поширеному в нашій країні терміну «гіпертонічна хвороба».

Термін «вторинна гіпертензія» прийнято ВООЗ (1978) для визначення гіпертензії, причину якої можливо виявити. Він відповідає поширеному в нашій країні терміну «симптоматична гіпертензія».

Донедавна загальноприйнятим критерієм АГ у дорослих був рівень АТ 160/95 мм рт. ст. і вище, запропонований ВООЗ у 1962 р. Нині цей критерій переглянуто у бік зменшення, відтак із 1993 р. він становить 140/90 мм рт. ст. і вище. Обгрунтуванням слугують популяційні дані про значне збільшення ризику виникнення серцево-судинних захворювань при зростанні АТ у межах 140-160/90-95 мм рт. ст. Ураховуючи реальну кількість людей у популяції з таким рівнем АТ, слід зазначити, що на цю групу припадає найбільша кількість серцево-судинних ускладнень АГ. Тож зміщення критерію щодо діагнозу АГ до більш низьких значень АТ не має вирішального значення для конкретного пацієнта, проте значною мірою впливає на формування профілактично-лікувальних заходів у популяції. Варто підкреслити, що ризик серцево-судиних ускладнень неухильно зростає з підвищенням АТ, причому це спостерігається в усьому діапазоні значень. Проте визначити такий пороговий рівень тиску, нижче якого ризик буде відсутнім, майже неможливо. Таким чином, нормальний рівень АТ відповідає найменшому ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. У цьому розумінні сучасні діагностичні критерії АГ певною мірою довільні. В 7-й доповіді Американського національного об'єднаного комітету (2003) підкреслюється, що починаючи з рівня АТ 115/75 мм рт. ст. його підвищення на кожні 20/10 мм рт. ст. удвічі збільшує ризик виникнення серцево-судинних ускладнень.

Високий АТ є основним ризик-фактором підвищеної захворюваності та смертності від таких причин, як інсульт, ішемічна хвороба серця (ІХС), серцева недостатність та хронічна ниркова недостатність, що призводить до значних медичних і соціальних проблем і значних економічних витрат. АГ часто супроводжується іншими кардіоваскулярними ризик-факторами, такими як цукровий діабет, підвищений рівень холестерину сироватки крові та паління. Сукупна дія цих ризик-факторів значно підвищує можливість хронічних захворювань та кардіоваскулярної смертності.

Підвищення артеріального тиску реєструється у 15-30% дорослого населення. Проте у світі існують значні розбіжності стосовно цього показника: від 6% у країнах Африки до 30-35% – у Скандинавських країнах. За статистичними даними (МОЗ, 2004), в Україні зареєстровано 10 282 816 хворих на АГ. Відомості щодо епідеміології АГ в Україні на даний час (І.П. Смирнова, І.М. Горбась, 2005) наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Стандартизовані за віком показники контролю артеріальної гіпертензії в Україні

Показник	Міська популяція			Сільська популяція*		
	чол.	жін.	обидві статі	чол.	жін.	обидві статі
Поширеність	33,0	25,5	29,4	42,0	37,3	39,3
Знають про наявність АГ	73,7	91,1	79,0	66,7	88,4	76,5
Приймають антигіпертензивні ліки	48,3	56,2	50,5	29,5	52,2	42,1
Ефективність лікування	14,9	23,9	17,7	3,4	9,4	6,4

З 1999 року, відповідно до рекомендацій, гіпертензію у людей похилого віку не розглядають окремо від первинної гіпертензії в інших осіб. Аналогічно й ізольована систолічна АГ не розглядається окремо, оскільки експерти в усьому світі дійшли висновку, що лікування цих станів (як мінімум) є так само ефективним щодо зниження серцево-судинного ризику, як і лікування класичної есенціальної гіпертензії у людей середнього і молодого віку.

Дуже часто упродовж тривалого часу АГ у конкретного хворого проявляється єдиною ознакою – підвищеним АТ, а виникнення клінічної симптоматики та скарг у пацієнта означає розвиток уражень органів-мішеней. Тому єдиним діагностичним заходом для своєчасного виявлення АГ є обов'язкове вимірювання АТ медичним персоналом у всіх осіб, які звернулися за медичною допомогою до лікарів будь-якої спеціальності, а також під час профілактичних оглядів.

Найчастіше виявлення осіб із підвищеним АТ здійснюється шляхом його обов'язкового вимірювання усім, хто уперше звернувся до поліклініки в даному році, а також у разі виклику лікаря додому незалежно від мотиву цього виклику. Пацієнтів, які вперше звернулися до поліклініки в даному році, з медичними картками амбулаторного хворого направляють у кабінет долікарського прийому. Медична сестра цього кабінету вимірює пацієнту АТ. Якщо кабінет долікарського прийому за пропускною спроможністю не здатний забезпечити увесь потік звернень до поліклініки, тоді пацієнтам, які записалися до дільничного терапевта, АТ вимірює саме дільничний лікар-терапевт (сімейний лікар) або його медична сестра.

Термінологія

Якщо вимірювання АТ проводиться у кабінеті лікаря чи медичній установі, то його називають офісним (або клінічним) АТ, а якщо вдома – домашнім. При визначенні пацієнтом АТ у домашніх умовах самостійно, процес називається самомоніторуванням АТ. Якщо АТ вимірюється упродовж доби за допомогою спеціального портативного приладу, то такий процес називають амбулаторним, або добовим (24-годинним), моніторуванням АТ. Рівень АТ, який визначається в різних ситуаціях у одного й того самого хворого, буде різним. Нормальні рівні АТ за різних умов вимірювання наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Нормальний рівень АТ за різних умов його вимірювання (Рекомендації Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів, 2003)

Тип вимірювання	Систолічний АТ	Діастолічний АТ
Офісне (клінічне) вимірювання	< 140	< 90
Амбулаторне добове моніторування	< 125	< 80
Домашнє (само)моніторування	< 135	< 85

Ручні прилади

Визначення АТ з використанням ручних приладів проводиться за методом Ріва-Рочі та Короткова, як і 100 років тому, коли цей метод було впроваджено в клінічну практику. Той, хто вимірює АТ таким чином, повинен пройти певну підготовку та навчитися користуватися стетоскопом для вислуховування тонів Короткова, знаходити місце проходження плечової артерії тощо. Така техніка визначення АТ називається звичайним вимірюванням.

Найпростішим ручним приладом для вимірювання АТ залишається ртутний сфігмоманометр. Саме при використанні ртутних сфігмоманометрів була доведена точність самого методу неінвазивного вимірювання АТ за Ріва-Рочі та Коротковим. Оскільки конструкція приладу є досить простою та ідентичною, а вимірювання проводиться у міліметрах ртутного стовпчика (мм рт. ст.), то можна стверджувати, що всі ртутні сфігмоманометри є доволі точними приладами. Останнім часом у деяких країнах забороняється використання ртуті в домашніх приладах, відтак ртутні прилади було замінено на сфігмоманометри іншої конструкції.

Апарати, в яких ртутний резервуар та скляний стовпчик було замінено на анероїдний манометр, називаються анероїдними сфігмоманометрами. При вимірюванні АТ за допомогою анероїдного сфигмоманометра використовується така сама методика Ріва-Рочі та Короткова, як і при вимірюванні за допомогою ртутного. Основною відмінністю є відсутність ртуті. Особливістю анероїдних сфігмоманометрів є їх властивість втрачати з часом точність, тому всі прилади підлягають обов'язковій періодичній калібровці. Залишається відкритим питання терміну проведення таких калібровок. У нашій країні калібрувати анероїдні сфігмоманометри при частому (професійному) використанні рекомендують не рідше 1 разу на квартал, при рідкому (не професійному) – не менш ніж 1 раз на рік. На жаль, більшість пацієнтів, які вдома використовують анероїдні сфігмоманометри, не дотримуються цих застережень, тож їхні прилади показують недостовірні дані.

Основним недоліком класичної аускультативної методики є значний її суб'єктивізм. У численних публікаціях наводиться перелік можливих суб'єктивних помилок, серед яких найпоширенішими є порушення темпу випуску повітря з манжетки, пізнє визначення тонів, неправильне округлення результатів.

Незважаючи на розвиток автоматичних приладів, які використовують осцилометричний метод вимірювання АТ, аускультативний метод залишається популярним і в медичних працівників, і в пацієнтів. Вимірювання АТ за методом Ріва-Рочі та Короткова під час процедури створює певну особливу атмосферу контакту між лікарем і хворим, яку відчувають обидві сторони. Можливо, що саме таким контактом пояснюється велика популярність аускультативного методу вимірювання АТ і небажання відмовлятися від нього.

Сучасний розвиток техніки уможливив створення електронного еквівалента ртутного стовпчика, на основі якого з'явилися прилади нового покоління для вимірювання АТ. Наразі лише окремі прилади із застосуванням подібної аускультативно-електронної техніки пройшли клінічні випробування і допущені до використання. Метод перебуває в процесі розвитку, тож найближчим часом слід очікувати на появу подібних приладів на нашому ринку.

Заборона ртуті в багатьох країнах сприяла розвитку та поширенню напів- та автоматичних приладів для вимірювання АТ методом осцилометрії. У напівавтоматичних приладах нагнітання повітря в манжету проводить той, хто вимірює АТ, а в автоматичних – електричний компресор. Застосування автоматизованого нагнітання повітря та стандартне однотипне виконання випускання повітря з манжети при кожному вимірюванні дає змогу уникнути суб'єктивних чинників, які можуть спотворювати результати вимірювання при застосуванні звичайного вимірювання АТ. Проведено чимало досліджень задля збільшення точності вимірювання, повсюдно впроваджено міжнародні стандартні протоколи сертифікації точності вимірювань. На поточний момент можна стверджувати, що деякі з автоматичних осцилометричних приладів мають точність на рівні ртутних сфігмамано-

метрів. Окрім того, автоматичні прилади дають можливість автоматично документувати результати вимірювання (друкувати, вносити в пам'ять, у комп'ютерну базу даних, передавати через засоби зв'язку тощо), тобто підвищувати точність проведення дослідження.

На поточний момент за результатами жорсткого міжнародного тестування автоматичних апаратів для професійного використання рекомендовано лише декілька моделей. Перед закупівлею вкрай необхідно ознайомитися з відповідними сертифікатами та публікаціями у відкритій спеціальній літературі, із результатами тестування. Незалежні міжнародні експертні установи відслідковують точність апаратів для вимірювання АТ, тож із поточною інформацією про конкретні моделі можна ознайомитися в Інтернеті на сайті **www.dableducation.org**

Важливо підкреслити, що лише незначна частина автоматичних приладів, які є на ринку України, мають міжнародні сертифікати точності, й інформація про їх тестування була оприлюднена у відкритій літературі. Так само, як і для професійних приладів, хворим перед придбаванням того чи іншого приладу рекомендується вимагати від продавця інформацію про міжнародну сертифікацію або поради щодо придбання конкретної моделі.

Методика вимірювання артеріального тиску

Як зазначалося, вимірювання АТ є єдиним діагностичним способом його виявлення, тому дотримання наведених правил вимірювання артеріального тиску дасть змогу зменшити можливість помилок, які впливатимуть на подальшу лікарську тактику.

Вимірювання АТ рекомендується ртутним сфігмоманометром. У разі користування іншими апаратами (пружинними та електронними) – слід регулярно (не менш ніж 1 раз на рік) проводити їх калібровку.

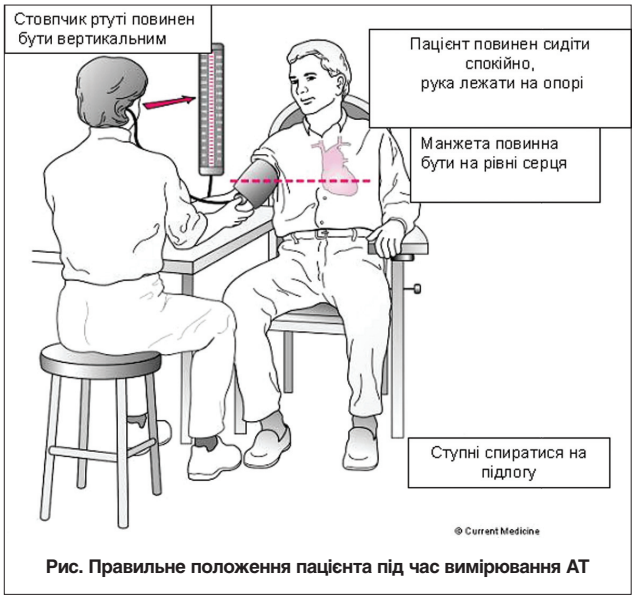


Рис. Правильне положення пацієнта під час вимірювання АТ

Обстежуваний при вимірюванні АТ повинен сидіти спокійно, безпосередньо перед вимірюванням – не менше 4-5 хв (рис.). Так, хворий має спиратися спиною на спинку стільця або крісла, ноги пацієнта повинні спиратися на підлогу, рука, на якій проводиться вимірювання, має лежати розслаблено на опорі долонею догори, манжета повинна знаходитися на рівні серця, а стовпчик ртуті має бути у вертикальному положенні. АТ можна вимірювати в положенні лежачи або стоячи. В обох випадках рука повинна бути розслабленою і лежати паралельно до підлоги (можна на підставці). Результати, одержані при такому вимірюванні, можуть різнитися з результатами в положенні сидячи, тому їх не можна використовувати для верифікації діагнозу АГ у спірних випадках.

Вимірювання завжди проводиться на одній і тій самій руці, частіше – правій, яка зручно лежить на столі, долонею догори, приблизно на рівні серця, вільна від стискуючого одягу. При діаметрі плеча менш ніж 42 см використовується стандартна манжета, при діаметрі більш ніж 42 см – спеціальна манжета (у разі використання стандартної можлива значна похибка при визначенні тиску). Манжета накладається на плече, при цьому її нижній край слід розмістити приблизно на 2-3 см вище внутрішньої складки ліктьового згину. Центр гумового мішка повинен знаходитися над плечовою артерією. Гумова трубка, що з'єднує манжету з апаратом і грушею, має розміщуватися латерально відносно обстежуваного. При нагнітанні повітря в манжету той, хто вимірює, пальпує пульс обстежуваного на радіальній артерії і спостерігає за стовпчиком ртуті. При відповідному тиску в манжеті пульс зникає. Після цього тиск у манжеті підвищують ще на 20 мм. Далі, трохи відкривши гвинт і підтримуючи постійну швидкість випускання повітря (приблизно 2 мм/сек), вислуховують артерію, доки ртуть в манжеті не опуститься на 20 мм нижче рівня діастолічного тиску. Слід абсолютно чітко дотримуватися зазначених рекомендацій.

Тони Короткова:

I фаза – реєструється при появі слабких, але чітких стукаючих звуків, які поступово підсилюються. Поява I фази використовується для визначення величини систолічного АТ.

II фаза – період, упродовж якого чути свищущий шум, тони інтенсивно зростають.

III фаза – період, упродовж якого тони залишаються чіткими і не зменшуються за інтенсивністю.

IV фаза – реєструється при зміні характеру тонів, їх приглушенні або зменшенні інтенсивності, можлива поява дуючих шумів.

V фаза – реєструється при повному зникненні тонів. Цей момент використовується для визначення діастолічного АТ у дорослих.

При першому візиті до лікаря АТ вимірюють на обох руках, надалі – лише на правиці. Не забороняється вимірювати АТ і на лівій руці, але для динамічного нагляду конче необхідно проводити вимірювання на одній і тій самій руці, тому при реєстрації АТ на лівій руці про це роблять відмітку в історії хвороби. У випадках коли було визначено різницю у значенні АТ між руками більш ніж 10 мм рт. ст., усі наступні вимірювання проводять на руці, де було виявлено більший тиск, про що роблять відмітку в історії й попереджають хворого.

Після анамнезу та фізикального огляду, обстеження хворого на АГ є вибір необхідних додаткових досліджень, які можуть ідентифікувати пошкодження органів-мішеней, виявити можливу причину АГ або додаткові фактори ризику (цукровий діабет,

дисліпідемія). Результати цих досліджень потрібні при виборі тактики лікування. З метою диференціальної діагностики виконується такий обсяг обов'язкових досліджень:

1. Вимірювання АТ на ногах (в осіб до 45 років).
2. Аускультація серця і судин: шиї, в паравертебральних точках, що відповідає V-XII ребрам, а також у точках проекції ниркових артерій.
3. Загальний аналіз крові.
4. Загальний аналіз сечі (неодноразово).
5. Аналіз сечі за Аддіс-Каковським (Амбурже, Нечипоренко).
6. Визначення в крові вмісту калію, натрію, креатиніну, цукру, холестерину та його вміст у ліпопротеїдах різних класів.
7. ЕКГ.
8. Офтальмоскопічне дослідження очного дна.
9. Ехокардіографія

Наведені вище дослідження є обов'язковими і регламентовані Наказом МОЗ № 247. Останнім часом у літературі з'явилися відомості про додаткову прогностичну інформацію для таких параметрів: вміст сечової кислоти, діаметр талії (для чоловіків понад 104 см, жінок – 88 см), співвідношення діаметрів стегна і талії, мікроальбумінурії (понад 200 мг/добу) та інших. Кожен з цих параметрів є додатковою інформацією, оскільки поліпшує точність клінічної оцінки хворого на АГ і допомагає визначити необхідність та обсяг утручання.

Стратифікація ризику

Однією з важливих рис нових рекомендацій ВООЗ і МТГ є індивідуалізація терапевтичних підходів залежно від наявності ризик-факторів серцево-судинних ускладнень у хворого на АГ. Ризик серцево-судинних ускладнень визначається рівнем АТ, а також наявністю супутніх факторів ризику або вже наявних уражень органів-мішеней. Таким чином, у деяких хворих абсолютний ризик виникнення серцево-судинних ускладнень визначається не наявністю підвищення АТ, а супутніх клінічних ситуацій. Грунтуючись на даних багатоцентрових досліджень, виділяють 4 ступеня ризику (табл. 4): низький (імовірність виникнення серцево-судинних ускладнень упродовж 10 років не перевищує 15%); помірний (ризик серцево-судинних ускладнень – 15-20%); високий (ризик ускладнень – 20-30%); дуже високий (відповідно понад 30%).

Фактори ризику, які впливають на прогноз у хворих на АГ

Основні фактори ризику серцево-судинних захворювань:

- Підвищення АТ 1-3 ступеня (див. табл. 3)
- Чоловіки – віком понад 55 років
- Жінки – віком понад 65 років
- Паління
- Дисліпідемія: рівень загального холестерину сироватки > 6,5 ммоль/л (250 мг/дл)
- Цукровий діабет
- Сімейний анамнез стосовно серцево-судинної патології: серцево-судинні захворювання у молодому віці у членів сім'ї
- Абдомінальне ожиріння (окружність талії понад 102 см у чоловіків та 88 см – у жінок)
- Вміст С-реактивного протеїну понад 1 мг/дл

Ураження органів-мішеней:

- Гіпертрофія лівого шлуночка:

- визначена за критеріями ЕКГ (індекс Соколова-Лайона > 38 мм, критерій тривалості Корнелла > 2440 мм х мс;
- визначена за критеріями ЕКГ (індекс маси міокарда для чоловіків ≥ 125 г/м^2 і для жінок – ≥ 110 г/м^2).

- Ультразвукові ознаки потовщення стінок судин (товщина комплексу інтима-медіа сонної артерії ≥ 0,9 мм) або наявність атеросклеротичної бляшки
- Невелике підвищення рівня креатиніну плазми (у чоловіків 115-133 мкмоль/л, або 1,3-1,5 мг/дл; у жінок – 107-124 мкмоль/л, або 1,2-1,4 мг/дл)
- Мікроальбумінурія (30-300 мг/добу, відношення альбумін/креатинін у сечі ≥ 22 мг/г, або ≥ 2,5 мг/ммоль, у чоловіків та ≥ 31 мг/г – у жінок)

Супутні захворювання:

- Цукровий діабет
- Цереброваскулярні (ішемічний інсульт, геморагічний інсульт, транзиторна ішемічна атака)
- Хвороби серця (інфаркт міокарда, стенокардія, перенесена операція коронарної реваскуляризації, серцева недостатність)
- Хвороби нирок (діабетична нефропатія, ниркова недостатність – підвищення рівня креатиніну плазми у чоловіків понад 133 мкмоль/л, або 1,5 мг/дл; у жінок – понад 124 мкмоль/л, або 1,4 мг/дл)
- Ураження периферичних судин
- Важка ретинопатія (геморагії або ексудати, папілоедема)

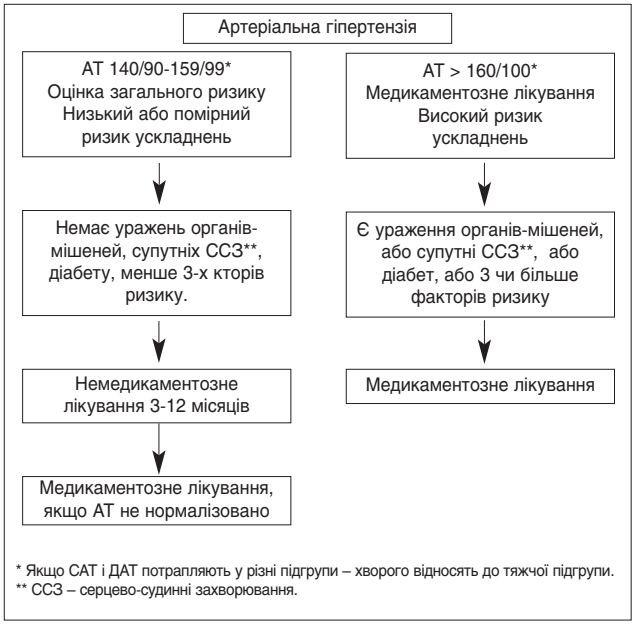
У 7-й доповіді Американського національного об'єднаного комітету (2003) до переліку основних серцево-судинних факторів ризику додатково введено мікроальбумінурію, або рівень клубочкової фільтрації (обчислений) менш ніж 60 мл/хв.

У таблиці 3 наведено класифікацію хворих на АГ за рівнем ризику відповідно до останніх рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2003). Ризик визначається в клітині, яка відповідає як ступеню підвищення АТ, так і наявних факторів ризику, ураження органів мішеней, ускладнень або цукрового діабету.

Таблиця 3. Стратифікація ризику у хворих на АГ (Рекомендації Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів, 2003)

Інші фактори ризику та перебігу хвороби	Артеріальний тиск (мм рт. ст.)				
	Нормальний 120-129/80-84	Нормальний високий 130-139/85-89	Ступінь 1 140-159/90-99	Ступінь 2 160-179/ 100-109	Ступінь 3 ≥ 180 і ≥ 110
Немає інших факторів ризику	Середній у популяції	Середній у популяції	Низький	Помірний	Високий
1-2 ризик-фактори	Низький	Низький	Помірний	Помірний	Дуже високий
3 або більше ризик-факторів, ураження органів-мішеней або цукровий діабет	Помірний	Високий	Високий	Високий	Дуже високий
Супутні клінічні ускладнення	Високий	Дуже високий	Дуже високий	Дуже високий	Дуже високий

Тож, на сьогодні класифікація АГ є розділенням хворих за рівнем їх ризику і відповідно до цього обраної стратегії лікування. Як зазначалося, ступінь ризику визначається як за ступенем підвищення АТ, так і наявністю факторів ризику, а також ускладнень і супутніх клінічних станів. Згідно з визначеним ступенем ризику рекомендації щодо лікування хворих на АГ мають такий вигляд (схема).



Коли починати лікування?

Якщо у людини вперше виявлено підвищення АТ, тобто систолічний тиск дорівнює або перевищує 140 мм рт. ст. та/або діастолічний тиск 90 мм рт. ст. чи вищий, перш за все треба переконатися у наявності артеріальної гіпертензії, вимірявши АТ ще 2-3 рази впродовж місяця. Винятком є люди, в яких при першому вимірюванні виявлено достатньо високий тиск (180/110 мм рт. ст. або вищий), а також ті, у кого є ураження органів-мішеней або супутні захворювання (див. схему), або 3 і більше факторів ризику. Таким хворим слід призначати медикаментозне антигіпертензивне лікування без зволікань, оскільки вони становлять групи високого і дуже високого ризику ускладнень.

Якщо при повторних вимірюваннях АТ знову виявляється підвищеним, подальша тактика залежить від його рівня і наявності чинників, що погіршують прогноз захворювання. Хворим, у яких АТ при повторних вимірюваннях > 160/100 мм рт. ст., треба призначати медикаментозне лікування, а також немедикаментозні заходи. Хворим з АТ 140/90-155/99 мм рт. ст. медикаменти призначають у тому разі, якщо вони мають високий ризик ускладнень. Хворі з низьким або помірним ризиком ускладнень потребують медикаментозного лікування лише тоді, коли після 3-12 міс спостереження та немедикаментозного лікування АТ залишається підвищеним (> 140/90 мм рт. ст.). Як видно з табл. 3, найвищий ризик ускладнень або смерті мають особи із супутніми захворюваннями. У даному контексті йдеться про такі захворювання: цереброваскулярні хвороби (ішемічний або геморагічний інсульт, транзиторна ішемічна атака); хвороби серця (інфаркт міокарда, стенокардія, коронарна реваскуляризація, застійна серцева недостатність); ураження нирок (діабетична нефропатія або хронічна ниркова недостатність); ураження периферичних артерій; тяжка ретинопатія; цукровий діабет. Хворі на АГ з указаною супутньою патологією потребують особливого нагляду та інтенсивного лікування.

До якого рівня треба знижувати артеріальний тиск?

Передусім слід досягти повної його нормалізації, тобто до рівня нижче за 140/90 мм рт. ст., а у хворих на цукровий діабет – нижче за 130/80 мм рт. ст. Цей принцип базується на тому, що серцево-судинна смертність у гіпертензивних хворих, за даними багатоцентрових досліджень, прогресивно зменшується зі зниженням АТ.

Винятком є особи з тяжкою гіпертензією (інколи і з помірною), які реагують на зниження тиску появою симптомів гіпоперфузії життєво важливих органів. У цих випадках метою лікування є максимально можливе зниження АТ.

Лікування усіх типів та стадій АГ дає змогу суттєво зменшити частоту виникнення ускладнень. Загалом позитивні результати лікування зумовлені не застосуванням конкретних препаратів, а зниженням АТ як таким. За результатами багатоцентрових досліджень щодо лікування АГ експертами проведені приблизні розрахунки ефективності антигіпертензивної терапії у хворих з різним ступенем ризику. Ці відомості наведено у таблиці 4. Одержані наукові дані свідчать про ефективність додаткового зниження рівня АТ у хворих з високим ризиком серцево-судинних ускладнень, що має стати правилом у лікуванні таких пацієнтів.

Таблиця 4. Ефект зниження артеріального тиску на ризик розвитку серцево-судинних ускладнень

Групи пацієнтів відповідно до ступеня ризику	Абсолютний ризик (серцево-судинні ускладнення упродовж 10 років), %	Абсолютний ефект лікування (запобігання серцево-судинних ускладнень на 1000 пацієнто-років) – 10/5 мм рт. ст.	Абсолютний ефект лікування (запобігання серцево-судинних ускладнень на 1000 пацієнто-років) – 20/10 мм рт. ст.
Низький	< 15	< 5	< 9
Помірний	15-20	5-7	8-11
Високий	20-30	7-10	11-17
Дуже високий	> 30	> 10	> 17

Література

1. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – Київ, 2004. – 54 с.

2. 1999 WHO – ISH guidelines for the management of hypertension // J. Hypertension. – 1999. – V. 11. – P. 905-916.

3. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2003. – V. 21. – P. 1011-1053.

4. Hypertension Primer. The essentials of high blood pressure. Third edition. From the council on high blood pressure research American Heart Association, 2003. – 532 p.

5. Kaplan N.M. Management of hypertension. Fifth Edition. Dallas: Essential Medical Information System, Inc., 1993. – 171 p.

6. Laragh J.H., Brenner B.M. Hypertension. NY: Raven Press, 1995. – 3219 p.

7. Moser M. Clinical management of Hypertension. 5th Edition. Caddo: Professional Communications, Inc., 1999. – 256 p.

8. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. US Department of Health and Human Service. NIH Publication No. 03-5233, 2003. – 34 p.

ДИРОТОН®

(ЛІЗИНОПРИЛ) таблетки 2,5; 5; 10 та 20 мг

NB! Єдиний інгібітор АПФ тривалої дії, який не метаболізується у печінці

NB! Тривалість дії 24–30 годин

Препарат вибору для лікування артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності, який застосовується при:

- порушеннях функції печінки, у тому числі алкогольного генезу[1]
- необхідності одночасного застосування інших лікарських засобів, у тому числі нестероїдних протизапальних препаратів (не відмічено взаємодії)[1]
- ожирінні[2]
- цукровому діабеті[3]
- інфаркті міокарда на ранній стадії[4]
- недостатньому ефекті від лікування іншими інгібіторами АПФ[5]

1. Leonetti G. Cuspidi C. //Drag, 1995; 49:516-535
2. TROPHY study./Hypertension. 1997, 30(part 1): 140-145
3. The EUCLID study group. //Lancet, 1997; 349: 1787-1792
4. GISSI-3. Lancet 1994, 343. 1115-1122
5. Rusztyl. et al.//Jrvosi Hetilar: 2851-2854

МАКСИМАЛЬНИЙ ЗАХИСТ

Р.П. П.05.03/06897 від 29.05.2003

Представництво в Україні:
01054, м.Київ,
вул.Тургенєвська, 17-б
Реклама розміщена за сприяння
ТОВ «Гедеон Ріхтер Укрфарм»

РІХТЕР ГЕДЕОН РТ.
Засновано в 1901 році

Тел.: (044) 492-99-11
Факс: (044) 492-99-10
E-mail: ukraine@richter.kiev ua
www.richter.com ua

Т.Д. Никула, д.м.н., професор, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Антиангінальна та кардіопротекторна ефективність застосування метаболічної терапії у хворих на ІХС

Ішемічна хвороба серця (ІХС) виникає при порушенні рівноваги між перфузією міокарда та енергетичними потребами міокардіальної клітини. В останні роки вчені усього світу акцентують увагу на тому, що ішемія є пусковим механізмом неконтрольованих метаболічних реакцій, котрі призводять до пошкодження кардіоміоцита, яке поступово може стати незворотним [1, 3].

Розрізняють два патологічні стани міокарда:

- Оглушення, карколомність (англ. stuning) – характеризуються постішемічною скоротливою дисфункцією, котра повністю нормалізується у разі відновлення кровопостачання.
- Гібернація (англ. hibernation) – регіональне сповільнення скоротливої функції міокарда, яке також може бути зворотним за умови підвищеної гліколітичної активності обміну речовин та наявності позитивного інотропного резерву міокарда, підтвердженого стрес-еходослідженнями.

Кардіохірурги вказують на існування «двох боків однієї медалі» при відновленні коронарного кровотоку – наявність позитивних та негативних наслідків цього процесу. Так, у 30% випадків і більше розвивається синдром реперфузії, що маніфестує додатковим ураженням міокарда внаслідок неспроможності енергетичної системи кардіоміоцита утилізувати потік кисню. Це призводить до збільшення швидкості утворення вільнорадикальних активних форм кисню, які сприяють пошкодженню ліпідів мембран – активації перекисного окислення ліпідів; пошкодженню міоглобіну, нуклеїнових кислот, ферментів цитохромного дихального ланцюга. Утворюється постперфузійне метаболічне коло розвитку й прогресування ішемічного ураження міокарда [3, 4].

Донедавна лікування хворих на ІХС базувалося переважно на застосуванні препаратів, які впливають на гемодинаміку (β-адреноблокатори, антагоністи кальцієвих каналів, нітрати). Однак показники смертності й ускладнень унаслідок ІХС залишаються досить високими. За даними Європейського конгресу кардіологів (Мюнхен, 2005), за рівнем загальної смертності (62%) Україна в 2005 році знаходиться на першому місці серед країн Європи. Стандартизація смертності за віком та статевими ознаками показала, що перше місце займає Україна, за нею – Болгарія та Румунія. Як зазначалося на VII Національному конгресі кардіологів України (Дніпропетровськ, 2005), кількість хворих на ІХС зросла.

Не покращилася і якість їхнього життя: лише 17% пацієнтів не відчувають нападів стенокардії, 50% – мають 2 і більше нападів за тиждень, а 62% оцінюють якість свого життя як незадовільну або погану (М.І. Лутай, 2005). Певною мірою це обумовлено і побічною дією вищезазначених груп препаратів. Негативний інотропний і хронотропний ефекти β-адреноблокаторів проявляються брадикардією та слабкістю серцевої діяльності; системна та коронарна вазодилатація з можливим негативним інотропізмом антагоністів кальцію призводять до зниження артеріального тиску та появи набряків. β-адреноблокатори можуть провокувати гіпотонію, стомлюваність, депресію, протипоказані хворим на бронхіальну астму. Деякі хворі з серцево-судинними захворюваннями погано переносять препарати групи нітратів через їхню спроможність викликати інтенсивний головний біль, толерантність. Жінки, що перебувають у менопаузі, потребують призначення гормональної замісної терапії для зниження ризику розвитку ІХС. Традиційні антиангінальні препарати ефективно усувають клінічні прояви стенокардії, але не запобігають розвиткові метаболічних змін, що мають місце у хворих на ІХС [2, 5].

Все більшого розвитку набуває концепція метаболічного підходу до лікування хворих на ІХС, яка базується на корекції метаболізму в ділянках ішемізованого міокарда. Мова йде не про заміну гемодинамічного напрямку, а про комбінацію одного або двох препаратів гемодинамічної дії з метаболічними препаратами, що було підтверджено контрольованими плацебо рандомізованими дослідженнями TRIMOL-II (2000) і TRIKET (2000).

За даними багатоцентрових досліджень, відомо про позитивну ефективність препарату метаболічної дії триметазидину (TRIMEP, ATP-survey та ін.). У дослідженні TRIMOL-II наведено ефективність комбінації метапрололу та предукталу MR (триметазидину), TRIKET – поєднання предукталу з іншими антиангінальними препаратами, у міжнародному подвійному сліпому дослідженні TEMS доведено, що ефективність триметазидину збігається з бета-адреноблокаторами, у дослідженнях TRIMPOL-I, TRIMPOL-II показано, що призначення триметазидину у разі поєднаної патології – ІХС та цукровий діабет – виявилося найбільш ефективним [2, 4, 6, 7].

Фармакологічна дія триметазидину базується на нормалізації енергетичного метаболізму, врівноваженні процесів утворення і споживання енергії кардіоміоцитами, які зазнали гіпоксії чи ішемії. Триметазидин в умо-

вах ішемії змінює метаболізм міокарда шляхом переорієнтації метаболічного шляху утворення енергії від вільних жирних кислот на користь глюкози, зменшує β-окислення вільних жирних кислот, збільшуючи утилізацію глюкози за рахунок окислювального декарбоксилювання та гліколізу.

Триметазидин також інгібує 3-кетоацил-КоА-тіолазу, яка є ферментом в ланцюгу мітохондріального β-окислення цих кислот, які використовуються клітиною для відновлення фосфоліпідних мембран. Препарат запобігає зниженню внутрішньоклітинного вмісту АТФ, забезпечує нормальне функціонування мембранних іонних каналів, трансмембранний (через неушкоджену зовнішню оболонку клітин серця) перенос іонів калію і натрію.

На ринку України відомі наступні препарати, що містять триметазидин: предуктал, предуктал MR, веротримет, вастарел, триметазидин-ратіофарм. Нещодавно в Україні зареєстровано препарат метазидин (Polfa Pabianice, Польща), діючою речовиною якого також є триметазидину дигідрохлорид.

У кількох відділеннях нашої терапевтичної клініки кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця обстежено 62 хворих на ІХС віком від 51 до 76 років, середній вік – 59,3±15,2 роки, які мали стабільну стенокардію напруги II-III функціонального класу, атеросклеротичний кардіосклероз, атеросклероз аорти та вінцевих артерій, СН0-II. У 2/3 хворих ІХС була асоційована з гіпертонічною хворобою (ГХ).

Серед методів дослідження – загальноклінічні та спеціальні. Усім хворим до та після лікування проводили загальний аналіз крові, біохімічне дослідження крові (загальний білок плазми, білкові фракції, сечовина, креатинін, АЛТ, АСТ, білірубін), коагулограму, електроліти та визначення глюкози крові, жирнокислотний спектр сироватки крові, загальний аналіз сечі. До та після лікування провели інструментальні дослідження: ЕКГ, ЕхоКГ, велоергометрія, добове моніторування артеріального тиску, УЗД органів черевної порожнини. Вегетативний статус визначали методом анкетування, дермографії та набором тестів. Статистичну обробку даних проводили з використанням комп'ютерних програм Microsoft Excel 7.0, Statistica V 4.5, SPSS V 6.1 (США).

До основної групи увійшли 40 хворих, які отримували в комплексному лікуванні метазидин (Polfa Pabianice, Польща) у дозі 3 таблетки (по 20 мг) на добу упродовж перших 4 тижнів, потім – 2 таблетки на добу упродовж наступних 2 тижнів. Контрольна група представлена 22 пацієнтами з аналогічним діагнозом, які отримували коронароактивні засоби у складі базисної стандартної медикаментозної терапії, але без препаратів метаболічного забезпечення.

Хворі скаржилися на біль у ділянці серця – 42 (68,12%), задишку – 22 (34,78%), перебої в роботі серця – 19 (31,88%). Об'єктивно: розширення меж серця вліво діагностовано у 57 (92,75%), гіпертрофію лівого шлуночка – у 54 (86,96%), систолічне перевантаження лівого шлуночка – у 17 (27,54%), порушення внутрішньошлуночкової провідності або екстрасистолію – у 14 хворих (21,74%).

При дослідженні вегетативного статусу у хворих на ІХС виявлено порушення вегетативного балансу. У 92,42±3,34% хворих мали місце ознаки вегетативної

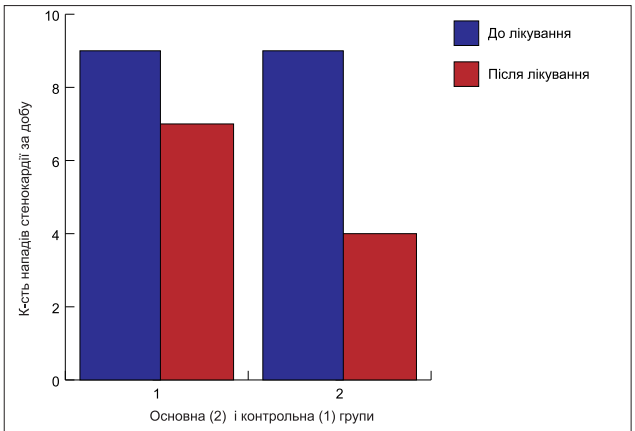


Рис. 1. Динаміка нападів стенокардії у хворих на ІХС під впливом комплексного лікування з включенням метазидину.

дисфункції. Переважали скарги з боку серцево-судинної, дихальної, шлунково-кишкової систем, були наявні симптоми порушення периферичного кровообігу та терморегуляції, цефалгії, психоемоційна лабільність, порушення сну, зниження толерантності до фізичних навантажень та підвищена метеочутливість. При об'єктивному обстеженні у 22 хворих (35,78±5,62%) виявлено підвищену пітливість, у 22 (35,12±6,54%) – патологічний дермографізм (частіше, симпатикотонічного типу), у 19 (31,37±5,39%) – лабільність артеріального тиску, у 12 (20,28±5,433%) – наявність гіпервентиляційного синдрому. За результатами вегетативного впливу на серцево-судинну систему, у 70,34±4,25% хворих виявлено ознаки симпатикотонії, у 12,68±3,42% – парасимпатикотонії, у 16,65±5,23% – стан еутонії. У здорових осіб фазова структура серцевого ритму була такою: у 64,69±8,87% – еутонія, у 20,08±7,43% – парасимпатикотонія, у 15,21±6,66% – симпатикотонія, структура варіабельності серцевого ритму в стані спокою була наступною: VLF – у 23,65±7,89%, LF – у 43,50±9,20%, HF – у 32,95±8,72% осіб.

За ультразвуковими даними дослідження серця, кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ) склав 34,15±2,10 мм, його кінцево-діастолічний розмір (КДР ЛШ) – 53,24±1,86 мм, кінцево-систолічний об'єм (КСО ЛШ) – 48,35±2,48 мл, кінцево-діастолічний об'єм (КДО ЛШ) – 137,88±12,08 мл, ударний об'єм (УО) – 86,42±6,98 мл, фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) – 38,42±1,15%, ліве передсердя (ЛП) – 38,44±1,23 мм, товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (Тд ЗСЛШ) – 38,42±1,09 мм, товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (Тд МШП) – 13,4±0,44 мм.

Під впливом лікування із включенням метазидину спостерігалася позитивна динаміка клінічних ознак ІХС: зменшення кардіалгії на 45,12% ($p<0,05$), частоти аритмії – на 13% ($p<0,05$), задишки – на 10,98% ($p>0,1$).

Ефективність лікування в основній групі була вищою на 21,18% (83,02±6,4%, $p<0,01$), порівняно з контролем, і підтверджена позитивною динамікою клінічних, електро- та ехокардіографічних досліджень – зменшувалися частота (рис. 1), тривалість та інтенсивність ангінальних больової та безбольової ішемії (відповідно, на 16% та 23% ($p<0,05$) упродовж доби.

Метазидин

Триметазидину дигідрохлорид

20 мг, 60 табл.

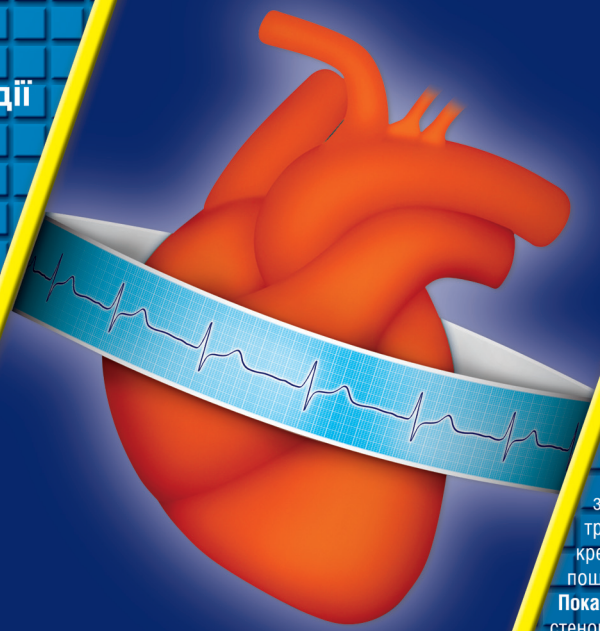
PABIANICE

Повна інформація щодо препарату надається за запитом
Виробник: Пабяницький фармацевтичний завод Польфа А О

Ефективний захист серця при лікуванні хронічної ішемічної хвороби

Попередження приступів стенокардії

Цитопротекторний ефект



Серце під спеціальним захистом

Метазидин здійснює антиангінальну, коронародилятуючу, антигіпоксичну і гіпотензивну дію. Безпосередньо впливає на кардіоміоцити та нейрони головного мозку, оптимізує їх метаболізм та функцію. Цитопротекторний ефект обумовлений підвищенням енергетичного потенціалу, активізацією окислювального декарбоксилювання і раціоналізацією вживання кисню (окислення аеробного гліколізу і блокування окислення жирних кислот). Підтримує скоротливість міокарду, запобігає внутрішньоклітинному виснаженню АТФ і фосфокреатиніну. В умовах ацидозу нормалізує функціонування іонних каналів мембран, перешкоджає накопиченню кальцію та натрію в кардіоміоцитах, нормалізує внутрішньоклітинний вміст іонів калію. Зменшує внутрішньоклітинний ацидоз і вміст фосфатів, що обумовлено ішемією міокарда і реперфузією. Перешкоджає руйнівну дію вільних радикалів, зберігає цілісність клітиних мембран, запобігає активізації нейтрофілів в зоні ішемії, збільшує тривалість електричного потенціалу, зменшує вихід креатинфосфокінази з клітин і виразність ішемічного пошкодження міокарду.

Показання для застосування: ішемічна хвороба серця, стенокардія (у складі комплексної терапії); хоріоретинальні судинні порушення; запаморочення судинного походження; кохлео-вестибулярні порушення ішемічної природи (шум у вухах, порушення слуху). **Протипоказання:** підвищення чутливості до препарату, ниркова недостатність (кліренс креатиніну нижче 15 мл/хв.), значні порушення функції печінки, вагітність, період лактації, вік до 18 років. **Побічні дії:** алергічні реакції (свербіж шкіри) на препарат або один з його компонентів. Рідше – порушення з боку шлунково-кишкового тракту, такі як гастралгія, нудота та блювання: головний біль, відчуття сильного серцебиття. **Особливі вказівки:** на фоні лікування препаратом у хворих на ішемічну хворобу серця відбувається суттєве зменшення добової потреби в нітратах.

Рег.свід. № UA/2066/01/01 від 2.11.2004 р.

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. marsz. J. Piłsudskiego 5, 95-200 Pabianice, Польща тел.: (+48 42) 225 05 55, факс: (+48 42) 215 53 29 www.polfa.pabianice.com.pl, e-mail: office@polfa.pabianice.com.pl
Представництво ТОВ Ціех Польфа в Україні: 03040, м. Київ, вул. Васильківська 1, офіс 312, тел.: (044) 461 94 69, факс: (044) 461 94 68

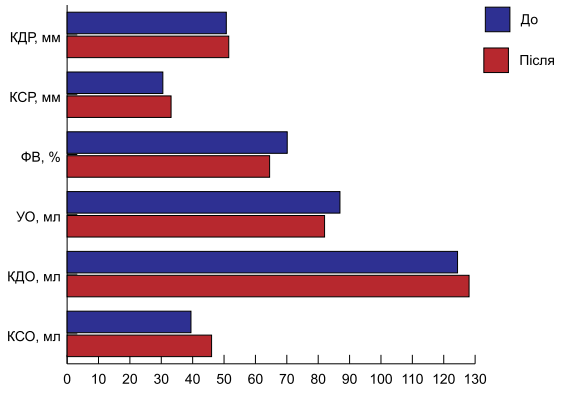


Рис. 2. Динаміка ехографічних параметрів у хворих на ІХС, які отримували метазидин у комплексному лікуванні.

Зареєстровані позитивні зміни на електрокардіограмах (зменшення до ізолінії сегмента ST, тенденція до нормалізації амплітуди, полярності, тривалості зубця Т та інтервалу QT), зростала фракція вигнання за даними сонографії. В усіх групах клінічне покращення підтверджувалося результатом навантажувальних проб.

Метазидин позитивно впливав на гемодинаміку (рис. 2). У хворих на ІХС із початковою серцевою недостатністю в динаміці на тлі комплексного лікування із включенням метазидину відбулося вірогідне зменшення показників КСР ЛШ та КСО ЛШ. Так, КСР ЛШ зменшився від 32,3±1,82 до 31,52±1,45 мм, а КСО – від 44,03±5,31 до 38,46±3,72 мл ($p<0,05$), збільшення ФВ на 4,88% ($p<0,05$) за рахунок зменшення КДО та КСО. Величина УО мала тенденцію до збільшення – з 81,04±5,82 до 86,84±7,12 мл ($p>0,05$). Не відбулося суттєвих змін показників Тд ЗСЛШ та Тд МШП та розмірів ЛШ. Динаміка ехографічних показників у контрольній групі була менш вираженою.

У хворих зі стенокардією метазидин підвищує толерантність до фізичного навантаження, зменшує вираженість реакцій артеріального тиску при фізичному навантаженні, достовірно зростає часовий інтервал до появи ангінозних болів. На фоні лікування препаратом значно зменшується споживання нітратів (препаратів нітрогліцерину).

Дія препаратів метаболічної спрямованості пов'язана як безпосередньо з патогенезом ІХС, так і з гіперактивністю механізмів нейрогуморальної регуляції. У хворих основної групи покращення самопочуття було вищим на 16% ($p<0,05$), ніж в контрольній групі, що проявлялося зменшенням частоти скарг на головний біль на 54,26% ($p<0,05$), шум у вухах – на 19,29% ($p<0,05$), запаморочення – на 12,87% ($p<0,05$). Зменшились прояви астенічного синдрому – на 14,07% ($p<0,05$). 27,04% хворих відзначали суттєве покращення сну ($p<0,05$). Під впливом метазидину зменшувалася частота симпатикотонії на 12,46% ($p<0,05$), збільшувалася парасимпатична на 8,5% ($p<0,05$) та барорефлекторна активність на 16,2% ($p<0,05$).

Зазначені позитивні ефекти, очевидно, зумовлені тим, що метазидин забезпечує хворому на ІХС антиішемічну та антиангінальну ефективність, має високу клінічну та біологічну переносність, не впливає на частоту серцевих скорочень, модулює енергетичний метаболізм, сповільнює бета-окислення, гальмує накопичення в цитоплазмі недоокислених жирних кислот, посилює обмін фосфоліпідів у мембранах, індукує пряму кардіопротекторну дію на клітини міокарда.

Таким чином, включення препарату метаболічної спрямованості з мембранопротекторною дією метазидину в комплексне лікування хворих на ішемічну хворобу серця, відсутність негативних побічних ефектів сприяє підвищенню ефективності терапії, що проводиться. Комплексне лікування ІХС гемодинамічними та метаболічними препаратами є найбільш ефективним.

Література

1. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленного ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Укр. кардиолог. журн. – 2000. – № 4. – С. 86-92.

2. Воронков Л.Г. Хронічна серцева недостатність: Практ. посібник. – К.: Четверта хвиля, 2004. – 198 с.

3. Метаболическая терапия ИБС: многогранность и перспективность // Здоров'я України. – 2004. – № 9 (94). – С. 28.

4. Пархоменко А., Иркин О., Кожухов С. и др. Возможности фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии-реперфузии в экперименте и клинической практике // Ліки України. – 2002. – № 7-8. – С. 2-11.

5. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б. и др. Кардиопротекторы – клинико-фармакологические аспекты // Укр. мед. часопис. – 2003. – № 6 (38). – С. 18-25.

6. Detry J.M., Sellier P., Pennaforte S. et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparisson with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1994. – 37 (3). – P. 279-288.

7. Cowie M.R., Wood D.A., Coats A.J. et al. Incidence and aetiology of heart failure. A population-based study // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 20. – P. 421- 428.

Г.В. Дзяк, д.м.н., профессор, Л.И. Васильева, к.м.н., доцент, Л.В. Мелещик, С.В. Луговская,
Днепропетровская государственная медицинская академия, г. Днепропетровск

Лечение больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и синусовым ритмом

С 1999 года карведилол, бисопролол и метопролол являются препаратами выбора для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемической и неишемической этиологии II-IV функциональных классов. Карведилол среди этих бета-адреноблокаторов выделяется своими уникальными фармакологическими свойствами. В первую очередь, это способность неселективной блокады β-адренорецепторов и селективной блокады постсинаптических α_1-адренорецепторов. Кроме того, карведилол оказывает положительное влияние на липидный обмен, обладает антиоксидантными свойствами, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки и способен замедлять апоптоз кардиомиоцитов.

Как показали крупномасштабные многоцентровые рандомизированные исследования, благодаря включению карведилола в схему лечения больных с ХСН различной этиологии достоверно снижается общая и сердечно-сосудистая смертность, уменьшается частота случаев госпитализации больных в связи с декомпенсацией сердечной деятельности.

Корвазан производства компании ОАО «Киевмедпрепарат» (входит в корпорацию «Артериум») является первым зарегистрированным в Украине отечественным препаратом карведилола.

Целью нашего исследования было изучение эффективности и переносимости применения корвазана у больных с ХСН ишемической этиологии и синусовым ритмом.

Материалы и методы исследования

В исследование включили 30 пациентов мужского пола с ишемической болезнью сердца и стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса. Проявления хронической сердечной недостаточности на момент включения в исследование соответствовали II-III функциональному классу.

Длительность ишемической болезни сердца составила от 2 до 10 лет, артериальной гипертензии – от 3 до 19 лет, нарушений ритма и проводимости сердца – от 2 до 7 лет. У всех пациентов был синусовый ритм. Средний возраст составил 55 ± 19,6 лет.

Все пациенты (100%) на момент включения в исследование стабильно принимали базисную терапию: дезагреганты (аспекард – 80% или клопидогрель – 20%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, статины. 9 (30%) пациентов постоянно принимали нитраты пролонгированного действия. Нитроглицерин для купирования приступов стенокардии регулярно использовали 16 (53%) пациентов. Сердечные гликозиды пациенты не принимали.

В базисную терапию больных был включен корвазан, доза которого подбиралась методом титрования в соответствии с общепринятыми рекомендациями: от начальной дозировки 6,25 мг/сут в 2 приема до 50 мг/сут в 2 приема.

В исследование не включали пациентов с недавними (до 6 месяцев) острыми сосудистыми событиями: нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, инсультом, процедурами реваскуляризации. Критериями исключения также были почечно-печеночная недостаточность, бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, брадикардия, постоянная форма фибрилляции предсердий, АВ блокада выше I степени, другие тяжелые сопутствующие заболевания.

Для обследования пациентов использовали клинические, инструментальные и лабораторные методы. Проводили оценку субъективных жалоб больного; общепринятое объективное обследование (с измерением ЧСС, АД); электрокардиографию (продолжительность интервалов PQ, QRS, QT); ритмографию (характер и выраженность аритмии); эхокардиографию (фракцию выброса, КСО, КДО); общий анализ крови, мочи; биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, холестерин); тест с 6-минутной ходьбой.

Клиническую эффективность и переносимость корвазана оценивали в процессе наблюдения, длительность которого составила 8 недель. Клиническую эффективность препарата оценивали по динамике изменения характера и выраженности субъективных жалоб (сердцебиение, одышка, головокружение, головная боль, которые пациент оценивал как слабо, умеренно или значительно выраженные), динамике изменения АД и ЧСС, по снижению количества приступов стенокардии за неделю на 30% и более, уменьшению потребности в нитроглицерине, увеличению дистанции ходьбы на 10% и более.

Оценку эффективности исследуемого препарата производили на основании вышеперечисленных критериев в баллах по следующей шкале (табл. 1).

Переносимость препарата оценивали на основании субъективных ощущений пациента; данных объективного обследования (состояние кожи и слизистых, данные пальпации и перкуссии живота); лабораторных показателей (общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови); частоты возникновения и характера побочных реакций (проявления аллергии, тошнота, признаки бронхоспазма). При опросе больного учитывалась степень выраженности побочного эффекта (оценку производили в баллах: 1 – незначительная выраженность; 2 – умеренная выраженность; 3 – значительная выраженность).

Таблица 1. Оценка эффективности препарата корвазан

1 балл	Высокая эффективность	Субъективные жалобы отсутствуют или значительно уменьшились; АД снизилось на 10 мм рт. ст. и более; ЧСС в пределах 50-70 уд/мин; потребности в нитроглицерине нет; количество приступов стенокардии за неделю уменьшилось на 30% и более; дистанция ходьбы увеличилась на 10% и более
2 балла	Умеренная эффективность	Выраженность субъективных жалоб уменьшилась; АД снизилось на 5 мм рт. ст., но не нормализовалось; ЧСС – 70-100 уд/мин; количество приступов стенокардии уменьшилось менее чем на 30%; дистанция ходьбы увеличилась менее чем на 10%
3 балла	Низкая эффективность	Выраженность субъективных жалоб не уменьшилась; АД не изменилось и остается высоким; ЧСС выше 100 уд/мин; количество приступов стенокардии не изменилось; дистанция ходьбы не увеличилась

Таблица 2. Оценка переносимости препарата корвазан

3 балла	Хорошая	Нет побочных реакций
2 балла	Удовлетворительная	Наблюдались незначительные побочные реакции, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата
1 балл	Неудовлетворительная	Имеет место нежелательная побочная реакция, оказывающая значительное отрицательное влияние на состояние больного, требующая отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий

Переносимость оценивали в баллах по следующей шкале (табл. 2).

Результаты и их обсуждение

Клиническая характеристика пациентов на момент включения в исследование представлена в таблице 3.

Таблица 3. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Клинические симптомы и синдромы	Абсолютное количество	%
ИБС: стабильная стенокардия напряжения	30	100
II функциональный класс	23	77
III функциональный класс	7	23
Постинфарктный кардиосклероз	15	50
После Q-инфаркта миокарда	11	37
После не Q-инфаркта миокарда	4	13
Артериальная гипертензия	29	97
II стадии	14	48
III стадии	15	52
Нарушения ритма и проводимости сердца	26	87
Наджелудочковая экстрасистолия	12	46
Желудочковая экстрасистолия	6	23
Политопная экстрасистолия	8	31
Полная блокада правой ножки пучка Гиса	2	8
Полная блокада левой ножки пучка Гиса	5	19
Пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП)	5	19
ЭИТ по поводу персистирующей ФП	1	4
Установка ЭКС по поводу АВ блокады III степени	1	4
Хроническая сердечная недостаточность	30	100
II функциональный класс	14	47
III функциональный класс	16	53
ОНМК в анамнезе более 1 года	4	13
ТИА в анамнезе более 1 года	1	3
Сахарный диабет, 2 тип	5	17
Нарушение толерантности к глюкозе	1	3

В группе преобладали больные со стабильной стенокардией II функционального класса – 23 человека (77%). У 11 (37%) больных в анамнезе был Q-инфаркт миокарда, у 4 (3%) – не Q-инфаркт миокарда. Из сопутствующих заболеваний у подавляющего большинства пациентов была артериальная гипертензия (97%); у 26 больных (87%) регистрировались различные нарушения ритма и проводимости сердца (их спектр подробно представлен в таблице 3).

У 4 пациентов (13%) в анамнезе было острое нарушение мозгового кровообращения, у 1 (3%) – транзиторная ишемическая атака. Сахарный диабет был у 5 (17%) пациентов, нарушение толерантности к глюкозе – у 1 (3%). Несмотря на прием статинов на момент включения в исследование у 20 пациентов (67%) содержание общего холестерина в сыворотке крови превышало 5,0 ммоль/л.

Целевой дозы (50 мг/сут) через 8 недель лечения достигли 18 (60%) пациентов с ХСН: 10 (71%) из 14 – с ХСН II ФК и 8 (50%) из 16 – с ХСН III ФК. Достижение целевой дозы у остальных 12 пациентов (4 больных с ХСН II ФК и 8 – с ХСН III ФК) ограничивал уровень артериального давления и/или число сердечных сокращений. Все эти больные принимали корвазан в дозе 25 мг/сут. Ни в одном случае показаний для уменьшения дозы или отмены препарата не было.

Динамика изменения характера и степени выраженности субъективных жалоб, величины артериального давления, числа сердечных сокращений и функционального класса ХСН пациентов на фоне лечения корвазаном представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4. Изменения субъективных жалоб на фоне лечения корвазаном

Признак / Степень выраженности	До лечения 0	1	2	3	Через 8 недель 0	1	2	3
Сердцебиение	2	1	10	17	17	11	1	1
Одышка	11	4	4	11	15	11	3	1
Головокружение	22	2	3	3	26	2	2	–
Головная боль	4	5	10	11	16	14	–	–

Характеристика признака: 0 – отсутствует; 1 – слабо выражен; 2 – умеренно выражен; 3 – значительно выражен.

Таблица 5. Изменения цифр АД, ЧСС и функционального класса ХСН на фоне лечения Корвазаном

Показатель	До лечения	Через 8 недель
Систолическое АД, мм рт. ст.	163,3 ± 33,3	136,3 ± 26,3
Диастолическое АД, мм рт. ст.	92,5 ± 12,5	82 ± 12,0
Число сердечных сокращений, д/мин	78,5 ± 14,5	62,9 ± 6,9
ХСН I ФК	–	12
ХСН II ФК	14	18
ХСН III ФК	16	–

Большинство больных на момент включения в исследование беспокоили сердцебиение (умеренно и значительно выраженное у 27 – 90%), одышка (умеренная и значительная у 15 – 50%) и головная боль (умеренная и значительно выраженная у 21 – 70%). Через 8 недель лечения пациенты отметили улучшение состояния: умеренное и выраженное сердцебиение отмечали только 2 пациента (7%); одышка умеренная и выраженная сохранилась всего у 4 пациентов (13%). На головную боль умеренную или выраженную не жаловался ни один больной. Умеренное головокружение беспокоило 2 пациентов (7%).

Как видно из данных, представленных в таблицах 4 и 5, уменьшение субъективных жалоб коррелирует с положительной динамикой изменения артериального давления, числа сердечных сокращений и функционального класса ХСН. При этом изменений параметров ЭКГ (продолжительность интервалов PQ, QRS, QT) и данных биохимического анализа крови у больных не наблюдалось. Отмечена тенденция к улучшению показателей эхокардиографии (фракция выброса, конечно-систолический и конечно-диастолический объемы) в процессе наблюдения (табл. 6).

Таблица 6. Изменение показателей ФВ, КСО и КДО в процессе лечения корвазаном

Показатель		До лечения	Через 8 недель
ФВ, %	II ФК (14 больных)	69,2 ± 15,2	72, 7 ± 8,7
	III ФК (16 больных)	63,06 ± 11,06	65,06 ± 11,06
КСО	II ФК (14 больных)	45 ± 5,0	45,9 ± 7,9
	III ФК (16 больных)	44,12 ± 23,1	44,9 ± 13,9
КДО	II ФК (14 больных)	114,21 ± 29,2	116,28 ± 15,28
	III ФК (16 больных)	111,75 ± 31,7	113,06 ± 21,06

Анализируя данные из дневников пациентов (табл. 7), оказалось, что на фоне лечения корвазаном количество приступов стенокардии уменьшилось на 40,5%, а потребность в нитроглицерине снизилась на 38,7%.

Таблица 7. Изменение количества приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине на фоне лечения корвазаном

Показатель	До лечения	Через 8 недель
Количество приступов стенокардии за неделю	60	24,3
Количество принятых таблеток нитроглицерина за неделю	4,73	1,83

Антиаритмический эффект на фоне лечения корвазаном отмечен у всех 26 пациентов с наджелудочковой и политопной экстрасистолией. Так, по данным 10-минутной ритмографии выраженность аритмии уменьшилась на 51% (табл. 8), из них у 11 пациентов через 8 недель лечения аритмия перестала регистрироваться.

Таблица 8. Изменение выраженности аритмии по данным 10-минутной ритмографии на фоне лечения корвазаном

Показатель	До лечения	Через 8 недель
Выраженность аритмии, %	8,77 ± 7,8	4,47 ± 4,0

За 8 недель лечения корвазаном больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и синусовым ритмом улучшилась переносимость физической нагрузки и на 25% увеличилось расстояние, которое пациент способен пройти за 6 минут (табл. 9).

Таблица 9. Изменение показателей теста с 6-минутной ходьбой на фоне лечения корвазаном

dz Показатель	До лечения	Через 8 недель
Расстояние, м	298,5 ± 138,5	396,3 ± 86,3

За 8 недель лечения корвазаном 30 пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и синусовым ритмом побочных эффектов не наблюдалось, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата.

Выводы

1. Препарат корвазан (ОАО «Киевмедпрепарат», корпорация «Артериум») в суточной дозе 25-50 мг проявляет высокую антиангинальную и антиаритмическую эффективность у больных с хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса ишемической этиологии и синусовым ритмом.

2. На фоне лечения корвазаном в суточной дозе 25-50 мг у 28 пациентов (93%) выраженность сердечной недостаточности уменьшилась на один функциональный класс: у 12 человек – со второго на первый и у 16 – с третьего на второй.

3. На протяжении 8 недель лечения корвазаном пациенты отметили урежение приступов стенокардии за неделю на 40,5%, потребность в нитроглицерине снизилась на 38,7%. У всех пациентов улучшилась переносимость физической нагрузки и увеличилась дистанция, которую пациент проходит за 6 минут.

4. Хорошая переносимость корвазана отмечена у 18 (60%), удовлетворительная у 12 (40%) пациентов. Целевой дозы (50 мг/сут) через 8 недель лечения достигли 10 (71%) из 14 пациентов с ХСН II ФК и 8 (50%) из 16 – с ХСН III ФК. Достижение целевой дозы у остальных 12 пациентов (4 больных с ХСН II ФК и 8 – с ХСН III ФК) ограничивал уровень артериального давления и/или число сердечных сокращений.

Литература

1. Амосова Е.Н. Сердечная недостаточность: от новых аспектов патогенеза к совершенствованию диагностики и новым целям лечения // Лікування та діагностика. – 2000. – № 2. – С. 7-13.

2. Арутюнов Г.П., Рылова А.К. Бета-блокаторы в клинической практике // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т. 2. – № 2. – С. 41-47.

3. Бесага Е. Результаты открытого исследования изучения эффективности и безопасности карведилола у больных с хронической сердечной недостаточностью // Ліки України. – 2004. – №12 (грудень). – С. 107-108.

4. Воронков Л.Г. Современные рекомендации по лечению хронической сердечной недостаточности. Комментарии в свете доказательной медицины. Пособие для врачей. – К.: Четверта хвиля, 2003. – 68 с.

5. Серкова В., Домбровская Ю. Динамика клинико-гемодинамических показателей и толерантности к физической нагрузке у больных с хронической сердечной недостаточностью под влиянием карведилола // Ліки України. – 2005. – №7 – 8 (липень – серпень). – С. 130-132.

6. Мареев В.Ю. Изменение стратегии лечения хронической сердечной недостаточности. Время бета-адреноблокаторов // Кардиология. – 1998. – №12. – С. 4-11.

7. Робоча група Українського товариства кардіологів. Класифікація хронічної серцевої недостатності. Рекомендації з лікування хронічної серцевої недостатності / За ред. Воронкова Л.Г. – К.: Четверта хвиля, 2003. – 20 с.

8. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure/ U. S. Carvedilol Heart Failure Study Group / M. Packer, M.R. Bristov., J.N. Cohn et al // New Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 1349-1355.

9. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Forse for the Diagnosis of Chronic Heart Failure. European Society of Cardiology // Europ. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 1527-1560.

10. CIBIS-II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II: a randomized trial // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 9-13.

11. The Merit – HF Study Group. Effect of metoprolol CP/XL in chronic heart failure. Metoprolol CP/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT – HF) // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 2001-2007.

12. For the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on mortality in patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study / M. Packer, M.B. Fowler, E.B. Roecker et al. // Cardiology. – 2002. – Vol. 106. – P. 2194-2199.

КОРВАЗАН®

Карведилол 12,5 мг та 25 мг

β- та α_1-адреноблокатор III покоління

Кілограм –
стандарт ваги

Метр –
стандарт довжини

КОРВАЗАН® –
золотий стандарт
у лікуванні серцевої недостатності

Виробник: ВАТ «Київмедпрепарат» Р.П.: № UA/1371/01/01 від 08.07.2004, № UA/1371/01/02 від 08.07.2004, видані МОЗ України

Переваги препарату КОРВАЗАН®:

- висока ефективність у пацієнтів із серцевою недостатністю
- рекомендований пацієнтам з діабетом, дисліпідемією, дисфункцією нирок
- ефективний у постінфарктних пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка
- продовжує життя і покращує його якість

Ближче до людей

До корпорації АРТЕРІУМ входять
ВАТ КИЇВМЕДПРЕПАРАТ, ВАТ ГАЛИЧФАРМ

ARTERIUM

В.И. Кошля, д.м.н., С.М. Дмитриева, д.м.н., Л.М. Зеленская, к.м.н., С.Г. Пузик, к.м.н., Н.К. Щебликина, к.м.н., Запорожский государственный институт усовершенствования врачей, г. Запорожье

Роль тиотриазолина в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной артериальными гипертензиями

Эпидемиологические исследования при сердечной недостаточности (СН) у больных гипертонической болезнью (ГБ) и симптоматической почечной артериальной гипертензией (САГ) показали, что гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) является признаком поражения органа-мишени, вызванного повышенным артериальным давлением, которое в итоге ведет к развитию и прогрессированию СН [2, 5]. Нарушение функции ЛЖ при артериальной гипертензии (АГ) может происходить как при наличии, так и при отсутствии гипертрофии ЛЖ, а обратное развитие гипертрофии ЛЖ зависит не только от снижения артериального давления, но и от особенностей механизма действия гипотензивных препаратов, в частности от влияния их на нейрогуморальные механизмы регуляции [4, 5].

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), прогноз жизни у этих больных остается неблагоприятным [1, 2]. Это обусловливает поиск новых подходов к разработке новых схем лечения данной категории больных. Одним из путей преодоления данной проблемы является изучение комплексного использования препаратов, имеющих определенный клинический эффект.

Тиотриазолин – высокоэффективное лечебное средство, обладающее антиоксидантной, мембраностабилизующей, противоишемической и иммуномодулирующей активностью [3, 6, 7]. Стабилизируя метаболизм кардиомиоцитов, тиотриазолин активирует антиоксидантную систему ферментов и тормозит процессы перекисного окисления липидов в ишемизированных участках миокарда. Использование высокоэффективного препарата тиотриазолина в курсовом лечении больных также необходимо для определения особенностей гемодинамического действия вазодилататоров в условиях антиоксидантного влияния тиотриазолина.

Цель работы – изучение особенностей нарушения системной гемодинамики, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных с ХСН, обусловленной артериальной гипертензией.

Материал и методы исследования

Для достижения поставленной цели было обследовано 230 лиц, из которых – 75 больных с ХСН, которая протекала на фоне ГБ (первая группа), 90 больных с ХСН, протекавшей на фоне САГ, обусловленной хроническим пиелонефритом в неактивной фазе (вторая группа), 45 больных с ХСН без артериальной гипертензии (третья группа) и 20 здоровых лиц.

В первой группе СН I стадии диагностирована у 28 больных, СН IIА стадии – у 25-ти, СН IIБ стадии – у 22-х больных. Во второй группе СН I стадии диагностирована у 30 пациентов, СН IIА стадии – у 30-ти, СН IIБ стадии – у 30-ти. Среди пациентов третьей группы распределение больных по стадиям было следующим: СН I стадии – 15 больных, СН IIА стадии – 15 и СН IIБ стадии – 15 больных. Выделение группы больных с ХСН без артериальной гипертензии было необходимо для выяснения особенностей нарушения системной гемодинамики, перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) у больных ХСН при наличии фактора гипертензии.

Полученные данные обрабатывались методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами вариационного и корреляционного анализов на персональном компьютере по стандартным программам.

Диагностику стадий СН проводили согласно классификации ХСН, рекомендованной объединенным пленумом кардиологов и кардиохирургов (1999). Диагностика ГХ и ее различных стадий осуществлялась в соответствии с классификацией АГ по поражению органов-мишеней (ВОЗ и Международного общества гипертензии; 1993, 1996). Диагностика хронического пиелонефрита проводилась согласно классификации (Л.А. Пирог, 1988). Для исследования системного кровообращения использовались методы эхокардиографии и тетраполярной реоплетизмографии. При исследовании больных определяли следующие показатели систолической и диастолической функций ЛЖ:

- конечный диастолический объем (КДО, $см^3$);
- конечный систолический объем (КСО, $см^3$);
- ударный объем (УО, $см^3$);
- минутный объем (МО, л/мин);
- фракцию выброса (ФВ, %);
- скорость циркулярного сокращения волокон миокарда (Vcf^{-1});
- нормализованные скорости сокращения и расслабления ($с^{-1}$);
- толщину миокарда задней стенки ЛЖ (см);
- толщину межжелудочковой перепонки (МЖП, см).

С целью оценки ПОЛ нами были использованы такие показатели, как малоновый диальдегид (МДА, мкмоль/л) и диеновые конъюгаты (ДК, мл), а для анализа состояния АОС – содержимое каталазы (с, кат/л), витаминов А, Е (мкмоль/л) и С (мг/100 мл) в плазме крови. Такой подход позволил провести объективную оценку изменений ПОЛ и АОС и сопоставить их со стадией ХСН и нарушениями системной гемодинамики.

Обследование больных проводилось в первые 2-3 дня после поступления больного в стационар и через 16-18 дней после проведения курса лечения. Тиотриазолин

назначали курсом на протяжении 16-18-ти дней внутримышечно по 2,0 мл 2,5% раствора. В комплексное лечение ХСН и АГ включали дилтиазем и каптоприл. При исследовании проводился контроль показателей с использованием тиотриазолина и без его приема.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно нашим исследованиям у больных первой группы обнаружены следующие нарушения центральной гемодинамики: снижение УО (соответственно по стадиям СН – 67,4±5,0; 57,8±5,4; 48,3±2,0 см^3) и УО ЛЖ (соответственно 4,6±0,7; 4,1±0,3; 3,7±0,3 л/мин); снижение скорости циркулярного сокращения волокон миокарда (1,19±0,02%; 1,12±0,01%; 1,03±0,04%) и фракции выброса (ФВ – 63,4±2,4%; 54,8±3,6%; 37,2±4,5%). Указанные изменения прогрессировали с нарастанием стадии ХСН. Особенностью нарушений систолической функции ЛЖ было также снижение скоростных показателей сокращения миокарда задней стенки ЛЖ: 7,2±0,2; 6,4±0,2; 5,2±0,2 (с$^{-1}$) и МЖП – 5,1±0,2; 4,2±0,1;3,5±0,2 (с$^{-1}$) (рис. 1 и 2).

В генезе данных нарушений ведущую роль играл фактор гипертензии, что сопровождалось более выраженными нарушениями гемодинамики и биохимическими нарушениями в системе ПОЛ и угнетением антиокислительной защиты в сравнении с третьей группой.

Таким образом, повышение артериального давления в системе большого круга кровообращения, которое приводит к значительному возрастанию посленагрузки, свидетельствует о важной роли этого фактора в развитии СН независимо от этиологии АГ.

Нами выявлено и нарушение функции расслабления: снижение скоростных показателей расслабления миокарда задней стенки ЛЖ составило 11,9±0,3; 8,8±0,4;7,6±0,3 и МЖП – 11,2±0,9; 8,5±0,3;7,0±0,7 (рис. 3), что может являться одним из факторов, усложняющих течение СН. Нарушения диастолической функции ЛЖ, которые частично характеризуют состояние преднагрузки, с нарастанием тяжести декомпенсации были достоверно снижены в сравнении с больными третьей группы, что свидетельствовало о значительном влиянии фактора АГ на уровень преднагрузки и функцию наполнения ЛЖ.

Кроме того, исследования показали прогрессирующее снижение показателей регионарного кровообращения с нарастанием тяжести СН, которое находилось в тесной и прямой корреляционной зависимости с показателями СВ, а также в обратной – с показателями посленагрузки. Учитывая тесную связь между уровнем регионарного кровотока и СВ, полагаем, что указанные изменения не носили специфического характера, а были следствием общих закономерностей развития СН.

При анализе особенностей гемодинамики у больных СН в зависимости от этиологии АГ, следует отметить, более выраженные изменения показателей СВ отмечались у больных первой группы – 63,4±2,4; 54,8±3,6; 3,7±4,5 в сравнении со второй – 62,7±3,5; 53,9±4,7; 44,8±3,9, что было обусловлено, вероятно, более выраженным уровнем АГ. Указанные изменения подтверждались также более значительным снижением скоростных показателей сокращения (7,0±0,3; 6,6±0,2; 5,4±0,2), расслабления миокарда задней стенки ЛЖ (12,4±0,5; 9,3±0,7;8,1±0,5) и МЖП (5,4±0,3; 4,3±0,4; 3,7±0,3 и 11,8±0,6; 9,9±0,5; 8,2±0,4), несмотря на более значительное увеличение толщины миокарда этих структур.

Таким образом, компенсаторная гипертрофия миокарда, обусловленная напряженной адаптацией с прогрессированием СН, перестает быть фактором, обеспечивающим адекватную величину СВ, особенно у больных первой группы.

Изучение состояния ПОЛ и АОС у больных первой и второй групп позволило выяснить роль фактора гипертензии в изменении ПОЛ при СН. Исследования показали, что нарушение ПОЛ и АОС характеризовались активацией ПОЛ, которая проявлялась прогрессирующим увеличением в крови уровня МДА (первая группа – 16,42±0,40; 17,20±0,29; 15,90±0,31, вторая – 18,01±0,68; 23,51±0,88; 33,32±1,36), ДК фракций $\Delta Д_{233}$ и $\Delta Д_{273}$ и снижением активности АОС – снижение уровня каталазы

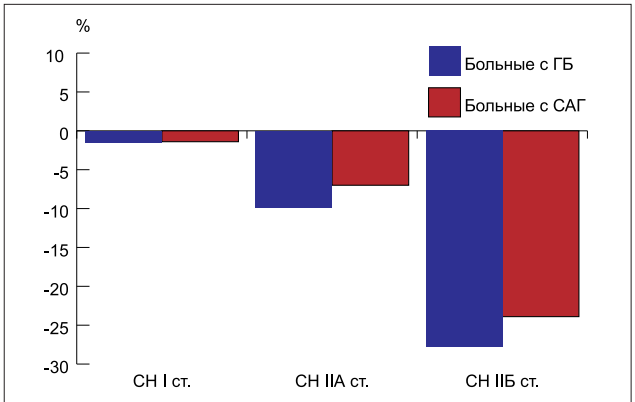


Рис. 1. Особенности нарушения скоростных показателей сокращения задней стенки ЛЖ у больных первой и второй групп

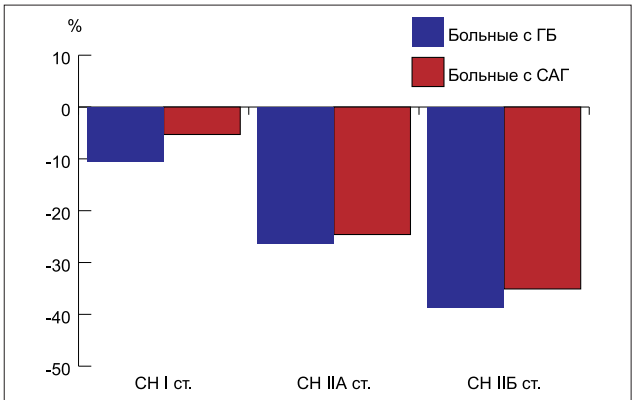


Рис. 2. Степень снижения скоростных показателей сокращения МЖП у больных с СН первой и второй групп

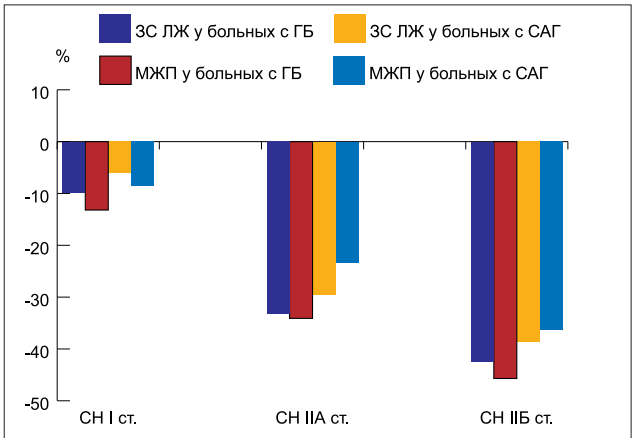


Рис. 3. Степень снижения скоростных показателей расслабления МЖП у больных с СН первой и второй групп

(соответственно по группам – 18,81±0,45; 18,20±0,47; 18,03±0,43 и 21,42±0,46; 18,11±0,22; 16,94±0,14) и витаминов с нарастанием стадии ХСН, более выраженный у больных первых двух групп по сравнению с лицами третьей группы. Таким образом, наличие фактора АГ усиливало как нарушения в системе ПОЛ, так и АОС у больных с СН.

Анализ состояния ПОЛ в зависимости от этиологии гипертензии позволил установить, что более высокие цифры МДА в плазме крови отмечались у больных второй группы (33,32±1,36), уровень ДК – у больных первой группы (8,12±0,33), что свидетельствует об особенностях активации ПОЛ в зависимости от этиологии гипертензии.

Согласно анализу АОС установлено более значительное снижение уровня каталазы при САГ (16,94±0,14). Несмотря на то что больные второй группы исследовались в неактивную фазу хронического пиелонефрита, указанные изменения могли быть обусловлены особенностями хода окислительных процессов у данной категории больных при СН на фоне САГ.

Выявленные изменения системной гемодинамики и ПОЛ у больных первой и второй групп явились основанием для разработки дифференцированного подхода к применению врачебных препаратов в комплексном лечении этих пациентов.

Исследование курсового лечения у всех больных с СН показало, что тиотриазолин существенным образом влиял на процессы ПОЛ, уменьшая их активность, что проявлялось важным снижением МДА и ДК, а также активацией АОС.

При изучении курсового лечения тиотриазолином больных первой и второй групп, которые в сравнении с больными, которым тиотриазолин в комплекс лечения не включали, отмечалось более выраженное влияние дилтиазема и каптоприла на показатели системного кровообращения, что проявлялось в более значительном увеличении СВ и регионарного кровообращения на фоне возрастания эффективности работы ЛЖ и скоростных показателей сокращения и расслабления миокарда задней стенки ЛЖ и МЖП. Чрезмерное накопление продуктов липопероксидации, прямо и тесно связанное с повышением АД, которое подтверждалось достаточным уровнем корреляции между содержимым МДА и уровнем диастолического АД как у больных первой группы (соответственно по стадиям СН: rI ст. = +0,548; rIIA ст. = +0,675; rIIБст.= +0,483), так и лиц второй группы (rI ст.= +0,521; rIIA ст.= +0,594; (rIIБ ст.= +0,618). Изменения в системе ПОЛ-антиоксидантная защита также играют важную роль в формировании гипертрофии ЛЖ, поскольку содержимое продуктов липопероксидации возрастает при увеличении массы миокарда ЛЖ. На ранних этапах развития СН у больных первой и второй групп это компенсируется активацией ферментов, но в дальнейшем приводит к истощению механизмов антиоксидантной защиты.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования позволили обнаружить наиболее характерные гемодинамические черты СН у больных с ГБ и САГ, понять роль фактора гипертензии в развитии и прогрессировании СН, состояние компенсаторных механизмов и их нарушение. Оценка ПОЛ и АОС позволила сопоставить гемодинамические нарушения и активность окислительно-восстановительных процессов. Выявленные нами тонкие механизмы патологических процессов у больных первой и второй групп позволили также разработать дифференцированный подход к применению дилтиазема и каптоприла в зависимости от этиологии АГ и доказать необходимость включения антиоксиданта – тиотриазолина в схемы лечения ХСН у лиц с ГХ и САГ.

Выводы

1. Особенностью развития и прогрессирования ХСН у больных с ГБ и САГ является неадекватное и некомпенсированное миокардиальными механизмами повышение посленагрузки (от 65,0% при СН I стадии и до 118,9% – при СН IIБ стадии), которое приводит к резкому снижению СВ (от 16,1 до 31,4%) и объемов кровообращения в брюшной полости (11,5-42,3%), голени (3,4-31,9%) и пальце (28,6-53,6%).

2. Течение ХСН у больных с ГБ и САГ сопровождается выраженным нарастанием уровня МДА в плазме крови (75,2%) и ДК ($\Delta Д_{233}$ – на 67,7%; $\Delta Д_{237}$ – на 67,9%) и снижением содержимого каталазы на 25,4%, что усложняет эффективность лечения.

3. Применение тиотриазолина при ХСН, протекающего на фоне ГБ и САГ, позволяет существенно снизить уровень МДА (на 20,8%), ДК ($\Delta Д_{233}$ на 28,9%, $\Delta Д_{237}$ на 40,3%) и повысить активность каталазы на 15%.

Перспективы работы

Тиотриазолин назначается всем больным с ХСН, обусловленной АГ и независимо от этиологии гипертензивного синдрома, курсом 16-18 дней по 2,0 мл 2,5% раствора внутримышечно.

В процессе курсового лечения тиотриазолин создает условия для более полной гемодинамической реализации дилтиазема и каптоприла в комплексной терапии больных с ХСН, протекающей на фоне ГБ и САГ на разных стадиях сердечной недостаточности.

Литература

1. Алехин М.Н., Седов В.П. Допплер-эхокардиография в оценке диастолической функции левого желудочка // Терапевтический архив. – 1996. – №12. – С. 84-86.

2. Анализ полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ишемической болезнью сердца и гипертонией / Н.А. Малыгина, И. Костомарова.

3. Барсель В.А., Щедрина И.С., Вахляев В.Д. Состояние системы перекисного окисления липидов у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 1998. – Т. 38, №5. – С. 18.

4. Баструков А.И. Влияние капотена на диагностическую функцию левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца в сочетании со стойкой артериальной гипертензией // Кардиология. – 1993. – Т. 33. №4. – С. 30-32.

5. Бобров В.О., Жарінов О.Й., Журило Т.Е. Клінична лекція: Дисфункція лівого шлуночка и серцева недостатність: патогенетичні варіанти, особливості діагностики, принципи диференційного лікування // Український кардіологічний журнал. – 1997. – №3, вып. II. – С. 87-93.

6. Визир А.Д. Отчет о клиническом испытании препарата «тиотриазолин» / Фарм. комитет МЗ Украины. – Запорожье, 1993. – 8 с.

7. Візір А.Д., Григор'єва З.С., Поливода С.В. Новий антиоксидант тіотриазолін у комплексному лікуванні хворих на хронічну ішемію серцця // Ліки. – 1994. – № 5-6. – С. 80-84.