

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.А. 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»

Генеральный 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
Алла Горбань
Галина Яковенко

Дизайн/верстка
Валентин Тимофеев

Фотокорреспондент
Александр Товстенко

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 06. 03. 2006
Печать — ООО «Издательский дом
«Аванпост-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
тел/факс (044) 246-34-66, 246-34-98

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., Т.И. Чернышова, к.м.н., Харьковская медицинская академия
последипломного образования

Транзиторные ишемические атаки в клинической практике: диагностика и неотложная помощь в XXI веке

Ежегодно в мире инсульт развивается примерно у 15 млн. человек, из них более 5 млн. умирают, а еще около 5 млн. навсегда остаются зависимыми от посторонней помощи [14]. В отношении распространенности транзиторных ишемических атак (ТИА) в большинстве стран точных данных нет. По некоторым оценкам, в США их переносят до 5 млн. взрослых граждан в год, причем многие ТИА остаются недиагностированными [12]. Эти эпизоды внезапно появляющегося и кратковременного неврологического дефицита долгое время считались доброкачественными и безвредными. Как показывает повседневный опыт, и в настоящее время большинство пациентов и врачей общей практики неправильно или недостаточно понимают природу и значение ТИА. Кроме того, за последние два десятилетия многие взгляды на ТИА существенно изменились, а подходы к диагностике и лечению пациентов с ТИА стали значительно более интенсивными и агрессивными. Современные знания о ТИА имеют большое значение как для правильной организации оказания помощи больным, так и для образовательных программ среди населения, важность которых трудно переоценить. Данная статья имеет цель обсудить, насколько адекватны бытующие представления о ТИА и те мероприятия, которые являются следствием этих представлений, а также предложить некоторые изменения в определении ТИА и в ведении больных с ТИА в клинической практике.

I. Исторические аспекты

Представления о ТИА начали формироваться в 50-е годы прошлого столетия. Опыт выдающегося кардиолога I.S. Wright из медицинского центра университета Корнелл (Нью-Йорк, США), впервые применившего варфарин для лечения пациентов с фибрилляцией предсердий в далеком 1938 году и проложившего путь к профилактике кардиоэмболических осложнений, пробудил интерес к предупреждению цереброваскулярных заболеваний в целом. В 1954 году под эгидой Американской кардиологической ассоциации в Принстонском университете прошла первая конференция под названием «Церебральные сосудистые заболевания», на которой обсуждались клинические ситуации, когда у пациентов внезапно появлялись и быстро исчезали очаговые симптомы. Ко времени второй Принстонской конференции, проходившей в 1958 году, уже был собран значительный материал по ТИА, позволивший С.М. Fisher сделать доклад на тему «Интермиттирующая ишемия мозга», в

котором он дал описание ТИА, в частности, охарактеризовал ее длительность: «от нескольких секунд до нескольких часов, обычно в промежутке от десятков секунд до 5-10 минут» [16]. Данная конференция также примечательна тем, что по ее итогам в журнале *Neurology* была опубликована первая обстоятельная классификация цереброваскулярных заболеваний с их описанием, составленная экспертами Национального института неврологических заболеваний США [1]. Временные рамки ТИА в данной классификации не отличались от указанных в сообщении С.М. Fisher. Не изменилось представление о длительности ТИА и на третьей Принстонской конференции (1961), отличавшейся большим количеством участников из Северной Америки и стран Европы.

Когда же возникло мнение о возможной продолжительности ТИА до 24 часов? Самым ранним доступным источником, где упоминается временной интервал в 24 часа, является работа видного британского невролога J. Marshall [15]. Уже в этой работе автор подчеркивает произвольность выбора данных временных рамок. В классификации сосудистых заболеваний головного мозга (1975) были закреплены 24-часовые временные рамки ТИА [17]. Однако в 1977 году были опубликованы данные о 1323 пациентах шести крупных клиник США, у которых была симптоматика ТИА. Атаки в среднем продолжались 14 минут для ТИА в каротидном бассейне и 8 минут для ТИА в вертебробазилярном бассейне [6]. «Правило 24 часов» позволяло отличить ТИА от «завершившегося инсульта», который проявляется «очаговым неврологическим дефицитом, сохраняющимся часы и дни». Столь простое правило приобрело много сторонников и широко укоренилось в соответствующих классификациях разных стран. Однако основанное на критерии времени определение ТИА имеет существенные недостатки: позволяет расценивать ТИА как обратимое (а значит, доброкачественное) событие, не учитывает этиопатогенеза и связи ТИА с ОИИ (при инфаркте миокарда стенокардия и сам инфаркт объединяются в острый коронарный синдром), мешает внедрению активной тактики (порождает сомнения о наличии ишемических повреждений мозга). Со временем, особенно с развитием нейровизуализации и интервенционных технологий, 24-часовое временное окно становится все менее адекватным диагностическим критерием [8]. Есть множество случаев, когда дефицит регрессировал за 24 часа, но есть и убедительные признаки инфаркта мозга на томограммах.

На международном научно-практическом семинаре «Атеротромбоз и инсульт: современные подходы к профилактике и лечению», прошедшем 2-3 декабря 2005 года в г. Харькове, профессор Вольфганг Лалушек (Австрия) в докладе, посвященном нейровизуализации при острых нарушениях мозгового кровообращения, представил результаты исследования зависимости между длительностью симптомов ТИА и наличием ишемических изменений в головном мозге, выявляемых с помощью диффузионно-взвешенных изображений. При продолжительности клинической симптоматики до 5 минут изменения не выявлялись, от 6 до 30 минут — выявлялись в 33% случаев, от 12 до 24 часов у 71% пациентов были признаки инфаркта мозга на диффузионно-взвешенных изображениях.

Итак, в настоящее время мы имеем «классическое» и «новое» определения ТИА.

1. Классическое определение ТИА.

ТИА — это внезапный неврологический или ретинальный дефицит ишемического характера, соотносимый с бассейном определенной артерии, который полностью регрессировал за 24 часа [13]. Временной интервал выбран для простоты применения и в эпидемиологических целях, так как минимум две трети всех ТИА длятся менее часа, а вероятность того, что симптомы, которые сохранялись более часа, регрессируют в течение 24 часов, составляют около 15%.

Принимая во внимание отсутствие надежных способов для дифференциальной диагностики обратимой и необратимой ишемии мозга, рабочая группа по ТИА предлагает новое, более приемлемое, по сравнению с принятым ранее, определение.

2. Новое определение ТИА.

ТИА — это кратковременный эпизод неврологической дисфункции, вызванный фокальной церебральной или ретинальной ишемией с клинической симптоматикой, для которой типична длительность не более часа, без очевидных признаков острого инфаркта [2].

II. Факторы риска ТИА и ТИА как фактор риска инсульта

ТИА являются общепризнанным фактором риска инсульта и, в свою очередь, сопряжены с теми же факторами риска, что и инсульт. Попытаемся найти ответы на следующие вопросы: насколько велик риск острого ишемического инсульта (ОИИ) после ТИА, как часто встречается ТИА у различных категорий пациентов и отличаются ли эффекты такого лечения, как каротидная эндартерэктомия и антитромбоцитарная терапия у пациентов с ТИА и с ОИИ, которые не переносили ранее ТИА.

Каков риск возникновения ОИИ после ТИА? В разных исследованиях частота ТИА, зафиксированных перед ОИИ, варьировала от 7 до 40% и сильно зависела от критериев диагноза и подтипа ОИИ. Абсолютный риск ОИИ после перенесенной ТИА колеблется в пределах 1-15% в год, а относительный риск возрастает в 2-5 раз. Риск ОИИ зависит от характера и длительности симптомов ТИА [18]. ТИА — мощный фактор риска ОИИ, сопоставимый с неклапанной фибрилляцией предсердий (относительный риск увеличивается почти в 5 раз) и артериальной гипертензией (относительный риск возрастает в 3-8 раз в зависимости от уровня АД). Однако ТИА

существенно отличается от этих хронических факторов тем, что риск инсультов и других ишемических сосудистых событий (ИСС) значительно выше в раннем, нежели в отдаленном периоде. Риск повторных ТИА и ОИИ составляет в первые после ТИА 48 часов 2,5-5%, в первый месяц — 5-10%, в первый год — 12-20%, в первые 3 и 5 лет — 25 и 30% соответственно [4,18]. По данным специалистов северной Калифорнии (США), ОИИ развивались в первые 90 дней у 10,5% пациентов, а суммарный риск ИСС (ОИИ, острые коронарные синдромы, сосудистая смерть и рецидив ТИА) достигал 25,1% [11]. Риск ОИИ после ТИА близок к таковому после ОИИ, составляя в течение первых 30 дней 4-8% и 3-10% соответственно. Наблюдение за группой 330 пациентов штатов Рочестер и Миннесота в течение 25 лет показало, что ТИА не только весомый фактор риска ОИИ, он значительно увеличивает опасность смерти: 11% больных умерли в течение первого года и 35% — пяти лет после события [7].

Очень мало исследований, посвященных выделению категорий пациентов с высоким риском ТИА отдельно от риска ОИИ. В работе авторов из клиники Мауо (США) проанализирована вероятность ОИИ и ТИА при различных факторах риска. Например, при ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и сахарном диабете угроза ТИА и ОИИ была почти равной, напротив, при митральном пороке и курении риск инсульта существенно выше [19]. Большую роль играют и отличия в диагностических критериях ТИА в разных медицинских сообществах.

Во многих клинических исследованиях изучалась эффективность различных вмешательств, направленных на профилактику ОИИ после ТИА. В NASCET исследовали результативность эндартерэктомии при каротидных стенозах, в EAFIT сравнивали варфарин и аспирин при кардиоэмболии, в CAPRI и ESPS-2 выясняли пользу назначения антитромбоцитарных препаратов. В аспекте ранних (30-дневных) осложнений эндартерэктомии у пациентов после гемисферных ТИА не было значимых отличий по сравнению с больными после полушарных ОИИ [5]. Исследование по асимптомным стенозам выявило значительные преимущества эндартерэктомии в профилактике ТИА и ОИИ по сравнению с фармакотерапией [10]. В отношении антитромбоцитарных препаратов есть точка зрения Antiplatelet Trialists' Collaboration, что пациенты после ТИА имеют больше преимуществ от лечения, чем пациенты после ОИИ. В общем, антиагреганты, как класс, обладают близкой эффективностью в предупреждении ИСС как после ТИА, так и после ОИИ.

III. Диагноз ТИА: пора уточнить критерии

Идея пересмотреть диагностические критерии ТИА имеет множество предпосылок. Однако этот процесс породил больше вопросов, чем ответов. Действительно ли необходимо новое определение ТИА? Повлияет ли новое определение на клиническую практику и как? Есть ли характеристики ТИА, которые определяют риск последующего инсульта? Можно ли по симптомам ТИА установить ее механизм, имеют ли значение длительность, интенсивность и частота атак? Ответы на эти вопросы необходимо получить в ходе рассмотрения вопроса о новой дефиниции ТИА.

Сложность диагностики ТИА обусловлена широкой палитрой симптоматики, непростым дифференциальным диагнозом, а также ретроспективностью диагностики (табл. 3). Поскольку на момент осмотра пациента часто уже не наблюдается никаких нарушений, правильность диагноза во многом зависит от качества и точности сбора анамнеза. При описании транзиторных нарушений рекомендуется отражать следующие аспекты: длительность, тип начала (острое, подострое, прогрессирующее), очаговые симптомы (позитивные или негативные), общемозговые симптомы (нарушение сознания, дезориентация), имеется ли рецидивирующий характер нарушений, стереотипны ли они, предположительный сосудистый бассейн. В отношении длительности следует выделять типичные ТИА (2-15 минут) и атипично долгие или краткие.

Манифестации ТИА можно классифицировать на две группы: симптомы вероятной и возможной ТИА (табл. 1).

ТИА вероятна, если есть быстрое появление (обычно менее чем за 2 минуты) одного симптома или их комбинации из указанных в колонке «вероятная ТИА». Симптомы, приведенные в правой колонке («возможная ТИА»), также ассоциируются с ТИА, однако появление в изолированном состоянии таких симптомов должно направить клинициста в первую очередь на поиск других причин, а не ТИА. В случае, если данные симптомы каким-то образом ассоциируются друг с другом либо с приведенными в левой колонке, то правомочен диагноз «вероятная ТИА».

Симптомы, приведенные в таблице 2, как правило, не указывают на ТИА.

IV. Стратегия диагностики и лечения ТИА

ТИА следует считать ургентной ситуацией по следующим причинам:

- первая — риск развития ишемического инсульта после ТИА довольно высок;
- вторая — доступна эффективная вторичная профилактика.

Рекомендуемое начальное обследование пациентов с ТИА включает лабораторные и инструментальные исследования. Лабораторные тесты охватывают клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов, биохимический профиль с липидограммой и оценкой толерантности к глюкозе, протромбиновое и активированное частичное тромбопластиновое время, реакцию Вассермана. В число необходимых инструментальных исследований входят электрокардиограмма,

компьютерная томография мозга, неинвазивная визуализация экстра- и интракраниальных артерий (ультразвуковые, томографические методы) [9]. Единой точки зрения на то, где нужно обследовать таких пациентов, в стационаре или амбулаторно, нет, но общепринято мнение, что обследование должно быть завершено в течение 24 часов.

Госпитализация в специализированные отделения показана в следующих случаях:

- если обследование невозможно провести в амбулаторных условиях;
- в случаях повторяющихся недавних ТИА, а также у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию;
- по медико-социальным показаниям: сопутствующая патология, возраст, одинокий больной.

Таблица 1. Симптомы вероятной и возможной ТИА

Вероятная ТИА	Возможная ТИА
Симптомы каротидной ТИА	
Монокулярная слепота	Системное головокружение
Речевой дефицит (афазия)	Диплопия
Монолатеральная моторная и/или сенсорная симптоматика, затрагивающая лицо и/или конечности (сомнительна при отсутствии иных симптомов, т.к. возможны при ТИА в вертебробазиллярном бассейне)	Дизартрия
	Дисфагия
	Утрата равновесия
	Изолированный сенсорный дефицит, гемифациальный или затрагивающий одну часть конечности
	Дроп-атака
Симптомы вертебробазиллярной ТИА	
Моторная и/или сенсорная симптоматика, затрагивающая лицо и/или конечности билатерально, либо меняющие сторону	
Нарушения в правом или левом поле зрения (гомимная гемианопсия) либо в обоих полях зрения (корковая слепота); гомимная гемианопсия может встречаться и при ТИА в каротидном бассейне	

Таблица 2. Симптомы, не характерные для ТИА

Нарушенное сознание без иных признаков повреждения вертебробазиллярного бассейна
Изолированное оглушение
Изолированное несистемное головокружение
Изолированная амнезия
Общая слабость
Обморок
Мерцающая (сверкающая) скотома
Изолированный звон в ушах
Недержание мочи и/или кала
Позднее прогрессирование симптомов (особенно сенсорных), вовлекающих несколько частей тела
Острые нарушения поведения

Таблица 3. Дифференциальный диагноз ТИА

Неврологические расстройства	Соматические расстройства и расстройства психики	Расстройства в случаях транзиторной монокулярной слепоты
Мигрень с аурой	Метаболические расстройства (особенно гипогликемия)	Амавроз, связанный со злокачественной гипертензией
Фокальные судороги	Системное головокружение ЛОР-происхождения (болезнь Меньера, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, вестибулярный неврит)	Острая глаукома
Другие:	Синкоп	Интракраниальная гипертензия
Опухоль мозга	Ортостатическая гипотензия	Тромбоз центральной вены сетчатки
Артериовенозная мальформация головного мозга	Синдром гипервентиляции	Ретробульбарный неврит
Субдуральная гематома	Истерия, симуляция	Отслойка сетчатки
Кровоизлияние в мозг	Психосоматические расстройства	
Рассеянный склероз		
Транзисторная глобальная амнезия		
Миастения		
Периодический паралич		
Нарколепсия		

При подозрении на ТИА нейровизуализация позволяет:

- разрешить проблемы дифференциального диагноза;
- выявить церебральную ишемию в анамнезе, тем самым подтвердить сосудистый характер процесса;
- исключить острый инфаркт мозга, что будет говорить в пользу ТИА.

В дальнейшем можно уточнить диагноз с помощью:

- трансторакальной или трансэзофагеальной эхокардиографии;
- ангиографии с контрастом;
- детального исследования гемокоагуляции, определения антифосфолипидных антител, 24-часового холтеровского мониторирования, исследования ликвора и т.д.

Целью лечения пациентов с ТИА является предупреждение последующих ТИА и ОИИ. Лечение состоит в коррекции патологии, вызвавшей ТИА, и контроле модифицируемых факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, ожирение и гиперлипидемия, кардиальная патология). Пациенты с критическим стенозом магистральных артерий головы должны быть направлены к сосудистым хирургам для решения вопроса об энarterэктомии и/или стентировании. С 90-х годов прошлого века существуют надежные доказательства пользы каротидной энarterэктомии у пациентов с симптоматическими стенозами 70-99% и бессимптомными стенозами >60%. Медикаментозной терапией выбора у пациентов с фибрилляцией предсердий считаются пероральные антикоагулянты (варфарин с поддержанием международного нормализованного отношения около 2,5) [3]. У пациентов без аритмии после ТИА необходимо как можно раньше назначать аспирин в дозе 160-300 мг в день, что продиктовано следующими соображениями:

- риск внезапного ОИИ после ТИА велик уже в первые 48 часов;
- быстрое начало действия аспирина;
- ключевая роль аспирина во вторичной профилактике инсульта (высший уровень доказательности);
- эффективность профилактики рецидива в остром периоде ОИИ (высший уровень доказательности).

Перед началом аспиринотерапии необходимо исключить внутричерепное кровоизлияние. В случае недоступности немедленной нейровизуализации рабочая группа и эксперты полагают, что антитромбоцитарная терапия должна быть назначена, так как эта стратегия имеет позитивное соотношение польза/риск. Лечение может быть пересмотрено после получения результатов обследования больного.

Все пациенты с ТИА должны получить информационные материалы о контроле факторов риска, профилактике и первых признаках инсульта.

Заключение

Неврологи и другие специалисты здравоохранения нацелены на достижение наилучших результатов лечения больных с ТИА, которое напрямую зависит от правильного понимания патофизиологических основ ТИА и реализации активной тактики выявления ее причин с последующей адекватной вторичной профилактикой. Как врачи, так и пациенты должны обладать современными знаниями об антитромботической терапии (антикоагулянты, антиагреганты), о хирургических

вмешательствах и коррекции факторов риска, это даст возможность эффективно предупреждать повторные ТИА, инсульты и другие ИСС.

Литература

1. Ad Hoc Committee on Cerebrovascular Disease of the Advisory Council of the National Institute on Neurological Disease and Blindness. A classification of and outline of cerebrovascular diseases // *Neurology*. — 1958. — Vol. 8. — P. 395-434.
2. Albers G.W., Caplan L., Easton D. et al. Transient ischemic attack-proposal for a new definition: Sounding board // *N Engl J Med*. — 2002. — Vol. 347. — P. 1713-1716.
3. Albers G.W., Hart R.G., Lutsep H.L., Newell D.W., Sacco R.L. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks // *Stroke*. — 1999. — Vol. 30. — P. 2502-2511.
4. Albuher J.F., Martel P., Mas J.L. Clinical Practice Guidelines: diagnosis and immediate management of transient ischemic attack in adults // *Cerebrovasc Dis*. — 2005. — Vol. 20. — P. 220-225.
5. Barnett H.J.M., Taylor D.W., Eliasziw M. et al. Benefits of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis // *N Engl J Med*. — 1998. — Vol. 339. — P. 1415-1425.
6. Dyken M., Conneally M., Haerer A. et al. Cooperative study of hospital frequency and character of transient ischemic attacks // *JAMA*. — 1977. — Vol. 237. — P. 882-886.
7. Evans B.A., Sicks J.D., Whinston J.P. Factors affecting survival and occurrence of stroke in patients with transient ischemic attack // *Mayo Clin Proc*. — 1994. — Vol. 69. — P. 416-421.
8. Fisher C.M. Transient ischemic attacks: perspectives // *N Engl J Med*. — 2002. — Vol. 347. — P. 1642-1643.
9. Hinkle J. An update on transient ischemic attacks // *J Neurosci Nurs*. — 2005. — Vol. 37, N5. — P. 243-248.
10. Hobson R.W., Weiss D.G., Fields W.S. et al. for the VA Coop Study Group. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis // *N Engl J Med*. — 1993. — Vol. 328. — P. 221-227.
11. Johnson S.C., Gress D.R., Browner W.S., Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA // *JAMA*. — 2000. — Vol. 284. — P. 2901-2906.
12. Johnston S.C., Fayad P.B., Gorelick P.B. et al. Prevalence and knowledge of transient ischemic attack among US adults // *Neurology*. — 2003. — Vol. 60. — P. 1429-1434.
13. Johnston S.C. Transient ischemic attack: clinical practice // *N Engl J Med*. — 2002. — Vol. 347. — P. 1687-1692.
14. Mackay J., Mensah G.A. The atlas of heart disease and stroke. — Geneva: WHO, 2004 (www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en)
15. Marshall J. The natural history of transient ischemic attack // *Q J Med*. — 1964. — Vol. 33. — P. 309-324.
16. Mohr J.P. Historical perspective // *Neurology*. — 2004. — Vol. 62. — N 8 (Suppl. 6). — S.3-S.6.
17. National Institute of Neurologic Diseases and Stroke ad hoc Committee on Cerebrovascular Diseases. A classification and outline of cerebrovascular diseases // *Stroke*. — 1975. — Vol. 6. — P. 564-616.
18. Sacco R. Risk factors of TIA and TIA as a risk factor for stroke // *Neurology*. — 2004. — Vol. 62. — N 8 (Suppl. 6). — S.7-S.11.
19. Whisnant J.P., Brown R.D., Petty G.W. et al. Comparison of population-based models of risk factors for TIA and ischemic stroke // *Neurology*. — 1999. — Vol. 53. — P. 532-536.



Т.С. Мищенко, д.м.н., профессор, Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков

Профилактика цереброваскулярных заболеваний у больных с фибрилляцией предсердий

Значительное увеличение в популяции лиц пожилого и старческого возраста, а также распространение артериальной гипертензии (АГ), заболеваний сердца, сахарного диабета, курения, малоподвижного образа жизни, стрессовых ситуаций, которые наблюдаются в последнее время, объясняют прогрессирующий рост цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в мире [1,2].

Благодаря применению новых методов визуализации сердца и мозга появилось много убедительных данных, доказывающих роль заболеваний сердца в развитии ЦВЗ, большее количество исследований посвящено изучению взаимосвязи болезней сердца и мозгового инсульта (МИ) [3,4]. В связи с этим сегодня в структуре модифицированных факторов риска развития мозгового инсульта болезни сердца занимают второе место после АГ. Установлено, что почти 25% ишемических инсультов обусловлены кардиогенной эмболией, особенно у людей пожилого и старческого возраста — 36-40% случаев [5,6].

Среди заболеваний сердца, которые приводят к развитию мозгового ишемического инсульта, наиболее значимой является фибрилляция предсердий (ФП). Она имеется у 16% больных с ишемическим инсультом, который почти у 10% пациентов вызван непосредственно фибрилляцией предсердий [7-10].

ФП — одна из наиболее часто встречаемых форм сердечных аритмий, которой страдают 0,4% населения земного шара [11], распространенность ее увеличивается с возрастом. Так, в возрасте 40-50 лет она отмечается у 0,5% населения, 50-60 лет — у 1%; 60-70 лет — у 4%, 70-80 лет — у 8%, 90 лет и старше — у 14% [12,13]. Таким образом, у людей после 55 лет распространенность ФП каждое десятилетие удваивается и в возрасте старше 70 лет регистрируется приблизительно у 5% населения. В связи со старением населения планеты эксперты ВОЗ предполагают рост распространенности ФП в ближайшие десятилетия. Несмотря на то, что инсульты на фоне ФП могут развиваться в любом возрасте, эта проблема затрагивает главным образом пациентов старших возрастных групп.

Фибрилляция предсердий — фактор риска ЦВЗ

Опасность ФП состоит в значительном риске развития тромбоэмболий у этих пациентов [14-15]. При ФП тромбы чаще всего образуются в ушке левого предсердия —

уникальном анатомическом образовании в плане возможности формирования в нем тромбов, которые в ряде случаев выявляют с помощью чреспищеводной эхокардиографии [16]. Причиной образования тромбов у больных с ФП является снижение сократимости ушка левого предсердия, что приводит к стазу крови и формированию тромбов [17]. Ведущая роль в тромбообразовании в ушке левого предсердия при ФП принадлежит стазу крови.

У 10% из 16% больных с ишемическим инсультом, которые имеют ФП, МИ возникает вследствие тромбообразования в ушке левого предсердия; остальные 6% МИ обусловлены другими причинами (эрозией и/или отрывом атеросклеротических бляшек, расположенных в дуге аорты, сонных артериях, поражением мелких сосудов вследствие АГ, другими заболеваниями сердца и т.д.) [9].

ФП — независимый предиктор первого инсульта, он повышает его риск в 6-8 раз [3, 4, 10]. Степень риска развития мозгового инсульта при ФП определяется ее формой, длительностью заболевания, а также наличием других факторов риска. Наиболее распространенным видом ФП (70%) является неклапанная форма, которая увеличивает риск развития МИ в 5-6 раз. Наиболее опасна в плане развития инсульта ФП, обусловленная ревматическим поражением клапанов сердца, она встречается в 3,5 раза реже, чем неклапанная форма, но риск развития МИ при этом возрастает до 18 раз. При идиопатической форме ФП (10%) риск развития инсульта повышается в 2-4 раза [17,18]. Риск развития МИ прямо зависит от длительности мерцания предсердий, а также от наличия других факторов риска.

Эпидемиологическое исследование, основанное на 20-летнем наблюдении 1444 больных с инсультом, свидетельствует, что вероятность развития инсульта у лиц с нормальными цифрами артериального давления при постоянной форме ФП в 7 раз выше, чем при пароксизмальном ее варианте, однако при наличии АГ риск развития инсульта был одинаков как при пароксизмальной, так и постоянной формах.

ФП — важный фактор, повышающий риск развития ишемического инсульта после перенесенного инфаркта миокарда [18]. Имеются также данные о повышении риска развития повторного инсульта при наличии у больного ФП [18].

Согласно данным Фремингемского исследования, смертность людей с ФП значительно выше, чем без нее. Десятилетнее наблюдение за больными в возрасте 55-74 лет установило, что ФП в 2 раза повышает риск смерти как у мужчин, так и у женщин [19].

Ишемический инсульт, обусловленный ФП, протекает более тяжело и часто заканчивается фатально [19,20]. Кроме того, при ФП обнаруживается достоверное возрастание числа эпизодов «немых» инфарктов мозга. Такие асимптомные «немые» инсульты часто приводят к развитию сосудистой деменции, у некоторых больных с ФП развиваются хронические нарушения мозгового кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия) [11]. Таким образом, ФП способствует развитию различных форм нарушений мозгового кровообращения: дисциркуляторной энцефалопатии, транзиторным ишемическим атакам, ишемическим инсультам. Как следствие этих заболеваний, у 20-25% больных возникает сосудистая деменция, наиболее тяжелое осложнение ФП — ишемический инсульт.

Критерии степени риска развития инсульта у больных с ФП

Степень риска развития мозгового инсульта у больных с ФП определяется возрастом пациентов и наличием сопутствующих факторов, о чем свидетельствует анализ пяти контролируемых рандомизированных исследований. Перенесенный инсульт, транзиторные ишемические атаки, сахарный диабет и пожилой возраст повышают риск развития МИ у больных с ФП [20]. У пациентов с любым из этих факторов риска частота инсульта возрастает от 5 до 12% в год [1]. У больных с ФП и перенесенным ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой риск развития МИ увеличивается в 2,5 раза. Наличие АГ повышает риск развития МИ в 1,6 раза, сахарного диабета — в 1,7 раза в течение десяти лет [20]. Три исследования, в которых анализировали ЭКГ, доказали, что умеренная и тяжелая дисфункция левого желудочка также служит предиктором инсульта [16]. Проведение чреспищеводной эхокардиографии позволяет диагностировать новые предикторы инсульта у больных с ФП, к ним относятся тромбы в ушке левого предсердия, бляшки дуги аорты, спонтанный эхоконтраст [21]. Эти факторы определяют степень риска развития МИ у каждого пациента, страдающего ФП.

Проведенные исследования послужили основой для определения групп пациентов с разной степенью риска инсульта.

Существует несколько схем стратификации пациентов с ФП по клиническим факторам в зависимости от степени риска развития инсульта. В разных рекомендациях по стратификации риска много общего, однако в вопросах ведения больных имеются различия. Это связано с тем, что в исследованиях использованы различные критерии для отнесения того или иного больного с ФП к одной из категорий риска. Большинство исследователей выделяют три группы риска МИ: низкий, промежуточный и высокий. Четыре основных фактора высокого риска обуславливают развитие инсульта: возраст

старше 75 лет, артериальная гипертензия, сахарный диабет, перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака.

Heinrich P. Mattle [11], обобщая данные многочисленных многоцентровых исследований, приводит следующие критерии распределения больных с ФП в зависимости от риска развития МИ:

- очень высокого риска: пациенты с перенесенными инсультами или ТИА;
- высокого риска: возраст больных >75 лет; артериальная гипертензия; дисфункция левого желудочка, ревматическая или клапанная болезнь сердца, наличие >1 умеренного фактора риска;
- умеренного риска: возраст больных — 65-75 лет, сахарный диабет, ИБС;
- низкого риска: возраст <65 лет.

Стратификация факторов риска крайне важна для выяснения индивидуального риска развития инсульта, это играет решающую роль в выборе профилактического лечения пациентов.

Профилактика мозгового инсульта, обусловленного ФП

Антитромботическая терапия — наиболее надежный способ снижения риска развития инсульта и других тромбоэмболических осложнений у больных с постоянной и пароксизмальной формами ФП, что подтверждается данными проведенных многочисленных исследований [22-28]. При антитромботической терапии очень важное значение имеет выбор препарата.

Результаты более двадцати рандомизированных исследований, в которых сравнивали эффективность пероральных антагонистов витамина К и аспирина, применяемых в различных дозах с плацебо, а также друг с другом и с комбинацией этих препаратов, способствовали изменению тактики ведения больных с ФП.

Роль непрямых антикоагулянтов в снижении риска развития тромбоэмболических осложнений у больных с клапанной формой ФП установлена давно [14,29]. Первые исследования по эффективности антикоагулянтов в профилактике развития МИ у больных с неклапанной формой ФП выполнялись в середине 80-х годов прошлого века.

В шести исследованиях (AFASAK, SPAF, BAATAF, CAFA, SPINAF, EAFIT) участвовали более 2900 больных, которых наблюдали от 1,2 до 2,3 лет. Метаанализ исследований установил, что применение непрямого антикоагулянта варфарина снижает риск МИ на 62% у пациентов с ФП [1]. При этом риск экстракраниальных кровотечений составлял в год 0,3% против 0,1% в группе контроля [30]. Варфарин уменьшал общую смертность на 26%.

Внутричерепные кровоизлияния — самые грозные осложнения антикоагулянтной терапии. Прием антикоагулянтов непрямого действия требует определения международного нормализационного отношения (МНО). На основании проведенных исследований установлено, что профилактика инсультов при ФП с помощью антикоагулянтной терапии достигается при показателях МНО между 2 и 3, при показателе менее 1,6 — защитное воздействие антикоагулянтов утрачивается.

Применение варфарина в меньших дозах, особенно у больных старшего возраста, имеющих повышенный риск кровотечений, оправдано, поскольку такой подход достаточно безопасен, пациенты хорошо переносят препарат в таких дозах. По показателям МНО нет уровня, при котором риск внутримозговых кровоизлияний исчезает. Считается, что целевое значение МНО 2,5 (от 2,0 до 3,0) оптимально для молодых людей с ФП и для вторичной профилактики инсульта у пациентов любого возраста. У больных старше 75 лет для первичной профилактики инсульта наиболее приемлемым следует считать целевое МНО 2,0 (от 1,6 до 2,5). В настоящее время соотношение между риском и эффективностью антикоагулянтной терапии и переносимостью отдельных препаратов при длительном их применении у пациентов старше 75 лет с ФП недостаточно выяснено, требуются дополнительные исследования по изучению этого вопроса.

Вывод, который вытекает из проведенных исследований: при назначении антикоагулянтов непрямого действия необходимо контролировать величину МНО и поддерживать этот показатель в пределах 2,0–3,0 у больных с неклапанной формой и 3,0–3,5 — с клапанной формой ФП.

Исследования эффективности аспирина в профилактике МИ у больных с неклапанной формой ФП изучено в шести исследованиях (AFASAK, SPAF, EAFT, ESPS, LASAF, UK-TIA). Аспирин назначали в разных дозах — от 50 до 1300 мг в сутки. Исследования продолжались около четырех лет, метаанализ их выявил, что аспирин снижает риск инсульта на 22%, развитие внутримозговых кровоизлияний на фоне применения аспирина и плацебо было сопоставимым и составило 0,2% в год.

Сравнение эффективности варфарина и аспирина проводилось в пяти открытых рандомизированных исследованиях, в которых было установлено, что, по сравнению с аспирином, варфарин в индивидуально подобранных дозах снижает риск развития как ишемического, так и геморрагического инсульта на 36%.

В исследованиях (SPAF III, AFASAK II) оценивали эффективность комбинации варфарина с аспирином для профилактики инсульта. В первое исследование были включены пациенты высокого риска развития МИ, во второе — низкого, в связи с этим полученные данные не позволяют сделать однозначного вывода об эффективности сочетанного применения этих антитромботических препаратов. И все же комбинация варфарина и аспирина оказалась более эффективной, при ее применении риск инсульта снижался на 36%, но значительно возрастал риск внечерепных кровоизлияний.

Общий вывод по результатам исследований, включающих наблюдения 10 146 пациентов, можно сделать такой: применение варфарина в индивидуально подобранных дозах более эффективно в профилактике инсульта, чем аспирин; назначение варфарина в небольших дозах (МНО <1,5) как в виде монотерапии, так и в комбинации с аспирином имеет минимальное значение для профилактики инсульта.

Эффективность антитромботической терапии зависит от механизма, лежащего в основе инсульта при ФП. Аспирин более эффективно снижает частоту некардио-

эмболических инсультов (около 6% всех ишемических инсультов у больных с ФП), чем кардиоэмболических; варфарин в титрованных дозах эффективнее в снижении риска кардиоэмболического инсульта.

Как свидетельствуют данные многочисленных исследований, и аспирин, и варфарин не имеют достаточной эффективности и не отвечают всем требованиям безопасности, поэтому необходим поиск других антитромботических препаратов, более эффективных, чем аспирин, и удобных в практическом применении, чем варфарин, требующий титрации дозы препарата.

Основываясь на данных исследований по профилактике инсульта с использованием других более эффективных антитромбоцитарных препаратов, таких как клопидогрель, можно предположить его положительное действие в профилактике инсульта и у больных с ФП. Так, в исследовании CURF выявлено, что комбинированное применение клопидогреля и аспирина значительно эффективнее аспирина и только на 2% повышает риск кровотечений [38]. Необходимо проведение исследований, доказывающих эффективность клопидогреля, клопидогреля + аспирина в сравнении с аспирином у больных с ФП. На эти вопросы могут ответить проводимые в настоящее время исследования в рамках программы ACTIV (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events).

В настоящее время продолжается поиск антитромботических препаратов, альтернативных варфарину и аспирину, которые можно применять в качестве средств для профилактики мозгового инсульта и других системных эмболий у больных с ФП.

Помимо антитромботической терапии, риск мозгового инсульта уменьшается и с помощью антиаритмической терапии [31,32]. Считается, что большая часть инсульта у больных с ФП связана с эмболией тромба, образовавшегося в ушке левого предсердия в условиях стаза крови в результате некоординированных сокращений предсердий, поэтому вполне логично предположить, что восстановление и поддержание сокращений предсердий приведут к значительному снижению частоты тромбоэмболических осложнений. После кардиоверсии у больных с ФП снижается дисфункция левого желудочка, что приводит к уменьшению риска тромбоэмболии и улучшению мозгового кровообращения, поэтому одним из направлений профилактики мозгового инсульта у больных с ФП может быть антиаритмическая терапия. Кроме фармакологической коррекции (верапамил, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ) нарушений сердечного ритма, возможно, уменьшат риск мозговых инсультов и механические устройства по эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия, направленные на предупреждение формирования тромба и эмболизации. А пока варфарин и аспирин остаются основой профилактики мозгового инсульта у больных с ФП.

Согласно рекомендаций экспертов Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца, Европейского общества кардиологов, Европейской инициативы по инсульту относительно выбора антитромботической терапии у больных с ФП можно сделать следующие выводы:

- всем больным с ФП (за исключением случаев изолированной ФП) необходимо назначать антитромботические препараты (непрямые антикоагулянты или аспирин);
- у каждого пациента следует определять риск развития МИ, геморрагических осложнений, которые могут возникать при приеме антитромботических препаратов;
- больным с низким риском развития инсульта (молже 60 лет без других факторов риска) показано длительное назначение аспирина в дозе 325 мг в день;
- пациентам с умеренным риском развития инсульта (возраст 60 лет и старше, при наличии ИБС или сахарного диабета, или артериальной гипертензии) рекомендовано долговременное применение непрямых антикоагулянтов (варфарина) с целью поддержания МНО в пределах 2,0-3,0;
- больным с высоким риском развития инсульта (возраст старше 75 лет, особенно у женщин, или перенесших ишемический инсульт, или транзиторную ишемическую атаку) назначают долговременно антикоагулянты (варфарин) в дозе, необходимой для поддержания МНО в пределах от 2,0 до 3,0;
- при назначении антикоагулянтов необходимо время от времени оценивать необходимость продолжения лечения, в начале лечения определять МНО один раз в неделю, после стабилизации состояния — один раз в месяц;
- больным с ревматическими пороками сердца или протезами клапанов сердца показаны непрямые антикоагулянты при поддержании МНО не менее 2,0-3,0;
- прекращать прием антикоагулянтов за неделю до хирургического или диагностического вмешательства, которые сопряжены с риском кровотечений;
- пациентам, которые имеют противопоказания к назначению антикоагулянтов, применяют терапию аспирином.

Заключение

Несмотря на то, что сегодня мы располагаем мощной доказательной базой относительно важности и эффективности антитромботической терапии в профилактике развития МИ у больных с ФП, на практике, к сожалению, очень малое число получают адекватное профилактическое лечение. По данным эпидемиологических исследований, в том числе регистров инсультов, в Украине только у 5-10% больных с ФП назначают терапию, направленную на предотвращение развития МИ. Это связано, на наш взгляд, с несколькими причинами. Многие врачи не знакомы с принципами первичной и вторичной профилактики развития МИ у больных с ФП. Врачи, которым известны эти принципы, не применяют непрямые антикоагулянты, так как в большинстве лабораторий не определяется МНО. Только в немногих клиниках нашей страны можно исследовать МНО с помощью стандартизованного тромбопластина и в результате этого судить об оптимальной антикоагулянтной эффективности препарата.

Далеко не всегда врачи (как кардиологи, так и неврологи) учитывают степень риска развития инсульта у каждого пациента с ФП. Варфарин, который уже несколько лет присутствует на фармрынке Украины,

используется мало и не всегда оправданно. Нередко пациентам высокого риска варфарин не назначают, применяют его больным более молодого возраста с низким риском инсульта. Вопрос о проведении антикоагулянтной терапии остается сложным для клиницистов, но и аспирин, который показан пациентам низкого риска развития инсульта, врачи тоже назначают редко.

Рациональное использование антитромботической терапии с учетом стратификации факторов риска МИ у пациентов с ФП позволит снизить частоту инсульта в нашей стране. Сегодня — это одно из перспективных, но, к сожалению, малоиспользуемое направление в профилактике МИ в Украине.

Литература

1. Де Фритас Т.Г., Богусловский Дж. Первичная профилактика инсульта // Журнал неврологии и психиатрии, «Инсульт», приложение к журналу. Вып. 1, 2001, с. 7-20.
2. Prevalence of stroke and vascular risk factors among first — degree relatives of stroke patients and control subjects. A prospective consecutive study / A. Lindgren, H. Lovkvist, B. Hallstrom, P. Hoglund, A.-C. Jonsson, U. Kristoffersson, H. Luthman, B. Norrving, B. Petersen (Sweden) // Cerebrovascular Diseases Abstracts 13th European Stroke Conference Mannheim — Heidelberg, Germany, May 12-15, 2004. — P. 24.
3. Diffusion weighted imaging and stroke etiology: lesion features to distinguish cardioembolic stroke versus stroke due to large artery atherosclerosis / L. Bonati, S. Engelter, S. Wetzel, P. Lyrer (Switzerland) / Cerebrovascular Diseases Abstracts 13th European Stroke Conference Mannheim — Heidelberg, Germany, May 12-15, 2004. — P. 23.
4. Percutaneous patent foramen ovale (PFO) closure in stroke patients with high risk of recurrence / Croquelois, J.M. Meier, A.O. Rossetti, F. Perren, E. Eeckhout, G. Devuyt, J. Bogouslavsky (Switzerland) // Cerebrovascular Diseases Abstracts 14th European Stroke Conference Bologna, Italy, May 25-28, 2005. — P. 53.
5. Sano R.H. Risk factors, outcomes, and stroke subtypes for ischemic stroke / Neurology. — 1997. — 49- S. 39-44.
6. Волошин П.В., Мищенко Т.С. Профилактика мозгового инсульта // Здоров'я України, 2002, № 5, с. 14.
7. Cardio- Embolic stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A common problem without adequate attention / G. Proccaccianti, F. Rizzuti, S. Laudadio, A. Gabellini, M. Crisci, A. Baldrati, T. Sacquegna (Italy) // Cerebrovascular Diseases Abstracts 14th European Stroke Conference Bologna, Italy, May 25-28, 2005. — P. 42.
8. Detection of atrial fibrillation after posterior cerebral artery infarcts of undetermined etiology / V.T. Cruz, J.M. Ferro (Portugal) // Cerebrovascular Diseases Abstracts 14th European Stroke Conference Bologna, Italy, May 25-28, 2005 — P. 42.
9. Robert G. Hart, Jonathan L., Halperin Atrial fibrillation and stroke. Conception and controversies / Stroke 2001;32:803-808.
10. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. Stroke 1991; 22: 983-988.
11. Heinrich P. Mattle Long- Term Outcome after stroke due to Atrial Fibrillation // Cerebrovask. Dis — 2003; V. 6 (Suppl.); 3-8.
12. Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupacis A., Kronmal R., Hart R.G. Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation: Analysis and implications. Arch. Intern. Med. 1995; 155: 469-473.
13. Gio A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., Chang Y., Henault L.E., Selby J.V., Singer D.E. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001; 285: 2370-2375.
14. Дзяк В.Н. Мерцательная аритмия // Здоров'я, 1979, 190 с.

15. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Киктев В.Г., Батыралиев Т.А., Першуков И.В. Инсульт и другие тромбоэмболические осложнения при мерцании предсердий // Кардиология, 2004, № 3, с. 83-90.

16. Atrial Fibrillation Investigators: Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: A prospective study of 1,066 patients from three clinical trials. Arch. Intern. Med. 1998; 158: 1316-1320.

17. Дубенко О.Е. Состояние системы гемостаза при кардиоэмболическом инсульте // Український медичний часопис, 2000, № 5 (19) – 1X/X, с. 92-94.

18. Bogouslavsky J. Stroke Prevention by the Practitioner / Cerebrovascular diseases – 9, 1999. – P. 55-57.

19. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B., Silber-shatz H., Kannel W.B., Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study. Circulation. 1998; 98: 946-952.

20. Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch. Intern. Med. 1994; 154: 1449-1457.

21. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography: Transcatheter echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. Ann. Intern. Med. 1998; 128: 639-647.

22. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. Lancet. 1993; 342: 1255-1262.

23. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators: The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 1990; 323: 1505-1511.

24. Connolly S.J., Laupacis A., Gent M., Roberts R.S., Cairns J.A., Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. J. Am. Coll. Cardiol. 1991; 18: 349-355.

25. Petersen P., Boysen G., Godtfredsen J., Andersen E.D., Andersen B.: Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: The Copenhagen AFASAK study. Lancet. 1989; 8631: 175-179.

26. Ezekowitz M.D., Bridgers S.L., James K.E., Carliner N.H., Colling L., Gornick C.C., Krause-Steinrauf H., Kurtzke J.F., Nazarian S.M., Radford M.J. et al., for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation (SPINAF) Investigators: Warfarin in the prevention of stroke associated with non-rheumatic atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 1992; 327: 1406-1412.

27. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Stroke prevention in atrial fibrillation study: Final results. Circulation. 1991; 84: 527-539.

28. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Warfarin compared to aspirin for prevention of arterial thromboembolism in atrial fibrillation. Cerebrovasc. Dis. 1992; 2: 332-341.

29. Гришук А.И. Тромбозы и эмболии при ревматизме // Здоров'я, 1973, 291 с.

30. Hylek E.M., Singer D.E.: Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. Ann Intern. Med. 1993; 118: 511-520.

31. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Lilienthal J. for the PIAF Investigators: Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomized trial. Lancet. 2000; 356: 1789-1794.

32. The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2002; 347: 1825-1833.

33. Van Gelder C., Hagens V.E., Bosker H.A., Kingma J.H., Kamp O., Kingma T., Said S.A., Darna-nata J.I., Timmermans A.J.M., Tijssen J.G.P., Crijns H.J.G.M., for the Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group: A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2002; 347: 1834-1840.

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

Новые рекомендации АНА/ААА: профилактика повторного инсульта и ТИА

Ежегодно в США регистрируется около 700 тысяч инсультов, третья часть из них – повторные. После перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) риск развития повторного инсульта в течение 5 лет составляет 40%. По предварительным прогнозам, в США к 2050 году количество инсультов достигнет 1 миллиона в год.

Эксперты Американской ассоциации инсульта (American Stroke Association – ASA) и Американской ассоциации сердца (American Heart Association – АНА) выпустили новые рекомендации (опубликованы в январском выпуске журнала Stroke) по предотвращению повторного инсульта у пациентов, которые перенесли ишемический инсульт или ТИА.

Данные рекомендации в значительной степени отличаются от предыдущих, они содержат важные изменения, касающиеся лечения. Эксперты утверждают: при инсульте и транзиторной ишемической атаке диагностические и терапевтические подходы должны быть одинаковы. Несмотря на то, что ТИА является временным расстройством, оно вызывает симптомы, подобные инсульту, и в значительной степени повышает риск его развития.

«Другие документы разделяют эти два состояния, но мы призываем относиться к ним в равной степени серьезно.

ТИА требует не менее агрессивной терапии, чем инсульт», – подчеркнул председатель консультативного комитета Американской ассоциации инсульта Ральф Л. Сакко (Ralf L. Sacco).

В обновленном документе рассматривается роль модифицированных факторов риска, медикаментозных средств и интервенционных вмешательств в профилактике повторного инсульта; а также включены разделы, посвященные риску инсульта и особенностям цереброваскулярной патологии у таких групп населения, как беременные, женщины в менопаузальном периоде и представители этнических меньшинств.

Рекомендации составлены с учетом последних данных по предупреждению повторного инсульта, включая анализ результатов нескольких крупных недавно завершенных клинических испытаний.

Источник: www.americanheart.org;
www.strokeassociation.org

P.S. Полный текст Рекомендаций читайте в следующем номере журнала «Практична ангіологія»

Предсказание цереброваскулярной катастрофы по результатам осмотра глазного дна

Хорошо известно, что офтальмоскопия существенно дополняет клиническую картину большинства неврологических и кардиологических заболеваний. По глазному дну, которое называют «зеркалом головного мозга», мы можем косвенно судить о состоянии головного мозга и его сосудов. Австралийские ученые попытались определить, какие сосудистые изменения на глазном дне могут предсказать грядущую цереброваскулярную катастрофу.

Mitchell P. et al. (Retinal microvascular signs and risk of stroke and stroke mortality. Neurology. Oct. 11, 2005, 65 (7): 1005-9) проследили за судьбой 3654 участников большого популяционного когортного исследования (Blue Mountains Eye Study) по изучению зрения, глазных болезней и различных исходов у горожан старше 49 лет, проведенного в период с 1992 по 1994 гг.

Критериями исключения служили наличие сахарного диабета и нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторной ишемической атаки (ТИА) в анамнезе.

Симптомами гипертонической ретинопатии считались микроаневризмы, ретинальные кровоизлияния, артериовенозные перекресты (АВП) и артериоларные сужения (фокальные и генерализованные).

Конечными точками служили развитие ОНМК или ТИА, а также гибель от ОНМК.

При первичном обследовании в 98% случаев было выявлено фокальное сужение артериол или АВП хотя бы одного глаза.

В течение 7 лет наблюдения (до 2001 г.) умерли 859 членов когорты, 97 из которых погибли в результате цереброваскулярной катастрофы. У 24 выживших произошло ОНМК, а у 11 – ТИА. Вполне ожидаемо риск развития серьезного цереброваскулярного события повышался с возрастом и прямопропорционально зависел от уровня артериального давления.

Было установлено, что наличие двух и более ретинальных микроваскулярных симптомов на момент включения человека в исследование обуславливало большую вероятность ОНМК/ТИА (отношение шансов 6,4; 95% ДИ 2,3-17,3) или смерти в результате инсульта (отношение шансов 2,7; 95% ДИ 1,5-5,2) по сравнению с их отсутствием.

Таким образом, согласно результатам исследования, наличие одного из ретинопатических симптомов у пожилых не страдающих диабетом австралийцев предвещает ОНМК или гибель от инсульта, независимо от наличия общепризнанных факторов риска нарушения мозгового кровообращения (артериальная гипертензия, диабет, курение и др.).

Авторы исследования отмечают такие его ограничения, как малое количество случаев инсульта в когорте и неполная поправка на такие существенные факторы риска инсульта, как гипертоническая болезнь, диабет и ряд других.

Источник: www.medmir.com; www.neurology.org

Наиболее изученный, высокоэффективный и часто применяемый антикоагулянт непрямого действия, «золотой стандарт» длительной противотромботической терапии

ORION
PHARMA

Варфарин Орион

- Лечение и профилактика тромбозов вен нижних конечностей и мозговых сосудов, ТЭЛА;
- Профилактика тромбообразования во время предсердной фибрилляции, после инфаркта миокарда, протезирования сердечных клапанов;
- Профилактика и лечение некоторых форм преходящих приступов ИБС и инсультов.



Варфарин
Таблетки 3 мг № 30, 100

Дозировка Варфарина

Начальная (насыщающая) доза. В плановых (несрочных) случаях – 6 мг/сут. В процессе подбора дозы показатель свертывания крови (напр., Международный нормализованный индекс, МНИ) определяется ежедневно, пока не менее чем два дня подряд будут получены стабильные результаты в рамках целевого диапазона, соответствующие клинической ситуации.

Терапевтическая доза достигается за 5-6 дней. Первый месяц от начала приема Варфарина МНИ (или ПВ) проверяется каждую неделю, позже – ежемесячно.

В срочных случаях – однократно 9 мг/сут. МНИ (или ПВ) определяется ежедневно, пока не менее чем два дня подряд будут получены стабильные результаты в рамках целевого диапазона.

Поддерживающая доза – 3-9 мг в зависимости от чувствительности больного к Варфарину, других влияющих на лечение условий. МНИ (или ПВ) проверяется каждые 4-6 недель.

Показания к применению Варфарина	Рекомендуемые значения МНИ
Профилактика тромбозомболических осложнений у пациентов с искусственными сердечными клапанами	2,5-3,5
Другие показания	2,0-3,0

Орион Корпорейшн ОРИОН ФАРМА
02101 Эспоо, Финляндия
Тел./факс: +358 10 429 3815
www.orionpharma.com

ORION
PHARMA
финское качество

Представительство в Киеве
04116, Киев, ул. Шолуденко 3, офис 309.
Тел.: + 380 44 230 4721
Факс: + 380 44 230 4722
e-mail: root@opi.kiev.ua
www.orionpharma.com.ua



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

Профилактические перспективы контроля артериальной гипертензии: теоретические и практические аспекты

Прогноз артериальной гипертензии всегда негативен, этот параметр гомеостаза изучается более ста лет, с появлением стандартного метода измерения Рива-Рочи и Короткова, и остается главным фактором риска заболеваемости и смертности от таких причин, как инсульт, ишемическая болезнь сердца, сердечная и почечная недостаточность, а также фактором, сокращающим продолжительность жизни пациентов и ухудшающим ее качество. Во многочисленных эпидемиологических и когортных исследованиях подтверждено отрицательное влияние повышенного артериального давления (АД), при котором возрастает риск сердечно-сосудистых осложнений, и, что самое главное, это наблюдается во всем диапазоне значений [1].

Непосредственные причины развития сердечно-сосудистых осложнений у конкретного пациента всегда сложны и чрезвычайно разнообразны, их формируют многие факторы, индивидуальный рисунок патогенетических причин гетерогенен. Далеко не всегда удастся выяснить непосредственный механизм развившегося осложнения, тем более, невозможно предугадать главную проблему на стадии угрозы, поэтому стратегии предупреждения основываются на факторах риска, из которых выбирают для воздействия наиболее значимые. К ним относятся, прежде всего, повышенное артериальное давление. Если рассматривать распространенность факторов риска в популяции и их оценочный относительный риск по отношению к мозговому инсульту, то для артериальной гипертензии эти показатели составляют соответственно 20-65% и 2-5; сахарного диабета — 4-20% и 1,5-3; гиперлипидемии — 6-40% и 1-2; курения — 20-40% и 1,5-2,5; физической неактивности — 25-50% и 2-3,5; злоупотребления алкоголем — 2-5% и 1-2 [2]. Повышение АД — самый мощный фактор риска и наиболее просто устанавливаемый, одновременно он и наиболее модифицируемый, то есть поддающийся контролю и нормализации. Рассмотрим на примере близкого профессионально автору сердечно-сосудистого осложнения — инсульта — некоторые аспекты взаимоотношения артериальной гипертензии и ее лечения с данной патологией, а также отдельные практические вопросы, которые препятствуют положительному решению проблемы.

По данным Фремингемского исследования, соотношенный с возрастом расчетный относительный риск инсульта у страдающих определенной гипертензией пациентов (АД > 160/95 мм рт. ст.) составляет 3,1 для мужчин и 2,9 для женщин [3]. Даже для людей с пограничной гипертензией относительный риск был в 1,5 раза выше, чем у индивидуумов с нормальными цифрами АД. Метаанализ девяти проспективных исследований, в которых наблюдали 420 тысяч пациентов в течение 10 лет, показал, что риск инсульта возрастает на 46% при каждом повышении диастолического артериального давления на 7,5 мм рт. ст. [4].

В многочисленных контролируемых плацебо проспективных исследованиях последних 10-15 лет убедительно показано снижение риска инсульта при гипотензивной терапии. Обзор 14 рандомизированных клинических испытаний, в которых 37 тысяч гипертензивных пациентов получали либо плацебо, либо лекарственную терапию, снижающую АД, демонстрирует эффект снижения риска первого в жизни инсульта на $42 \pm 6\%$ при активном лечении [5]. Надо сказать, успех антигипертензивной терапии отражается практически на всех типах инсульта. При среднем для всех испытаний снижении относительного риска инсульта на 35-40%, количество профилированных событий зависит от абсолютного риска инсульта (то есть от сочетания с другими факторами риска, прежде всего, от возраста пациентов), поэтому рекомендации 6-го доклада Национального объединенного комитета по профилактике, выявлению и лечению повышенного артериального давления США (JNC VI) заключаются в более интенсивном лечении лиц с высокой степенью риска и в попытке контролировать артериальное давление у людей с низким риском менее затратными способами (за счет модификации стиля жизни), которые включают (в порядке убывания эффективности): снижение массы тела, ограничение потребления поваренной соли, алкоголя, добавка к пищевому рациону солей калия, магния и/или кальция и рыбьего жира, избегание стрессов [6]. Все это достаточно трудно соблюдать в течение длительного времени, поэтому рекомендации носят чаще декларативный характер и должны использоваться как дополнение к терапии, а не ее альтернатива. Единственное исследование, в котором сравнивали

эффект модификации образа жизни и антигипертензивную лекарственную терапию (Treatment of Mild Hypertension Study), показало значительно больший риск развития больших сосудистых событий, включая инсульт, у лиц, которые были рандомизированы в группу модификации стиля жизни [7]. Рекомендации пациентам в начальном периоде гипертензии 3-12-месячной немедикаментозной терапии представляются сомнительными в отношении как эффекта, так и, особенно, фактора потери времени [1].

Вопрос о целевом уровне снижения артериального давления достаточно хорошо освещен в литературе [1]. Рекомендуется достижение показателей — ниже 140/90 мм рт. ст., а для больных сахарным диабетом — менее 130/80 мм рт. ст. [8]. Однако эта цель редко достигается. К примеру, среди американцев в возрасте 18-74 лет только 27,4% гипертензивных пациентов имели АД < 140/90 мм рт. ст. (1988 — 1991 гг.) [9]. Важной является и степень снижения риска осложнений при лечении артериальной гипертонии, она прямо зависит от величины снижения АД как при первичной, так и вторичной профилактике сосудистых событий [10].

Закономерен вопрос о выборе лечебной тактики (препарат, моно- или комбинированная терапия и т.п.). Все больше регистрируется данных о том, что привычные средства (диуретики или низкодозовые бета-адреноблокаторы) и новые антигипертензивные препараты (ингибиторы конвертирующего фермента, антагонисты кальция и другие) примерно одинаково эффективны в предотвращении главных сосудистых событий или смерти от сосудистых причин [11]. Проблема выбора — вопрос индивидуальной эффективности и переносимости препаратов, хотя существенное влияние могут оказывать как личное пристрастие лечащего врача, так и экономические аспекты лечения. Анализ данных последних рандомизированных исследований показывает, что снижение систолического давления на 6-9 мм рт. ст. и/или диастолического давления на 2-4 мм рт.ст., вне зависимости от применяемой терапии, приводит к уменьшению частоты инсульта на 28%, а всех сосудистых событий — на 26% по сравнению с плацебо [12].

Почему же столь впечатляющие данные исследований с таким трудом реализуются на практике и пока не могут повлиять на популяционную ситуацию? Тому есть несколько причин, рассмотрим главные из них или наиболее очевидные.

Во-первых, в рандомизированных исследованиях создаются специальные условия для изучаемой когорты пациентов, даже если они идеально подобраны и соответствуют популяционной структуре патологии (что далеко не всегда). Тщательный и постоянный контроль основных параметров, состояния пациентов, режима приема препаратов и комплаентности, регулярность контроля в повседневной практике практически не достижимы. Во-вторых, существует проблема мотивации. Понятие рисков будущих осложнений, возможно, в адекватной степени осознают лечащие врачи, так как это непосредственно отражает результаты и рекомендации контролируемых исследований. Однако для пациента это понятие, скорее, абстрактное как в смысле

характера вероятных событий, так и времени их наступления. Тем более, что счет идет не на дни и недели, в которые ожидается эффект от терапии, а на месяцы и годы, когда состояние пациента остается стабильным и заметно не меняется. В такой ситуации понятие риска не может быть мотивирующим. Здесь мы сталкиваемся с другим понятием, близким пациенту, вольно или невольно вуалируемым в большинстве исследований — его самочувствием. Именно позитивное изменение самочувствия пациента может стать подкрепляющим фактором мотивировки длительной или пожизненной гипотензивной терапии, однако практически даже эффективное снижение повышенного АД редко коррелирует с такой же выраженностью улучшения самочувствия и, тем более, других показателей качества жизни. Повышение АД, как параметра гомеостаза, не является единственной причиной ухудшения самочувствия пациента и всего комплекса эмоциональных, вегетативных и соматических ощущений и проявлений, сопутствующих гипертонической болезни. Известна высокая частота тревожных, астенических, субдепрессивных и вегетативных расстройств у лиц, страдающих повышенным артериальным давлением. И хотя сложность и неоднозначность их взаимоотношений с гипертензией не является предметом нашего обсуждения, следует отметить, что прямой зависимости между нормализацией АД и самочувствием нет.

Основывающиеся на результатах проспективных рандомизированных исследований популяционные стратегии профилактики, хотя и теоретически перспективные, на самом деле, имеют низкую эффективность. Высокозатратные стратегии, абстрактно ориентированные на всю популяцию и стремящиеся унифицировать подходы к терапии, исходя из конкретных результатов тех же исследований, не предназначены для конкретного больного: абсолютно верная декларация не превращается в имплементацию. Вероятно, для украинского общества в его нынешнем состоянии социально-экономического развития нужны иные модели, чем те, которые применяются или рекомендуются в развитых странах и других системах здравоохранения. Какие же моменты следует обсудить для дальнейших рекомендаций по лечению артериальной гипертензии, если предполагать профилактическую роль такого лечения?

Во-первых, во главу угла должен быть поставлен принцип индивидуализации. И не только в понимании индивидуального подбора наиболее эффективной лекарственной терапии. Прежде всего, должен быть индивидуализирован принцип выгоды, интереса пациента, которого необходимо информировать (желательно в письменной форме) как о наличии артериальной гипертензии, ее форме и стадии, риске осложнений, так и о позитивном действии адекватной терапии, ее длительности, изменчивости и перспективах. Необходимо осознание пациентом его личной ответственности за свое здоровье и всех проблем, связанных с наличием повышенного АД. Роль врача заключается в том, чтобы помочь пациенту наилучшим образом решать существующие проблемы, а не в том, чтобы брать на себя ответственность за гипертонию пациента и риски ее осложнений.

Фактически, такие взаимоотношения между врачом и пациентом в максимальной степени приближаются к условиям клинических испытаний и в определенной степени моделируют их (предстоящее лечение и есть клиническое испытание того или иного подхода у данного индивидуума). Поэтому и оформление отношений должно быть соответствующим — подписание сторонами (врач, пациент) информированного согласия, где, помимо упомянутого разъяснения рисков и предполагаемых результатов лечения, должны быть в понятной форме прописаны процедуры контроля, их периодичность, возможные побочные эффекты, длительность наблюдения и лечения. Должны быть оговорены и документы контроля за состоянием пациента (дневники АД, периодическая самооценка самочувствия, параметров качества жизни и прочее). Только тогда лечение будет контролируемым и эффективным, станет возможным выполнение всего алгоритмического потенциала рекомендаций, который доказательно приводится в современной литературе [1]. При этом важно, что пациент несет и всю материальную ответственность за процесс и результаты лечения (если не предусмотрено специальными условиями).

Во-вторых, большое значение имеет мультидисциплинарный подход. Безусловно, артериальная гипертония в своих проявлениях и осложнениях многолика, и одному специалисту трудно решить комплекс связанных с ней проблем. Но это касается лишь синдромального уровня. Как указывалось выше, терапевту не всегда удастся решить проблему самочувствия больного даже при адекватном контроле АД. Ему требуется помощь невролога или психиатра, эндокринолога или иного специалиста. Однако принцип долговременного контроля артериального давления при этом не должен изменяться — только дополнительная синдромальная коррекция (как правило, кратковременная или ограниченная во времени). Недопустимо «перебрасывать» пациента от одного специалиста к другому на основании доминирующих на данный момент жалоб или проявлений. Отодвигать проблему самочувствия пациента на второй план также недопустимо, это приведет к снижению комплайентности к антигипертензивной терапии. К сожалению, четких рекомендаций в отношении коррекции самочувствия больного с гипертонией, диагностики основных сопровождающих ее хронических синдромов нет, хотя этому посвящено большое количество исследовательской литературы, особенно в нашей стране. Ориентация на популяционные стратегии привела, на наш взгляд, к утере индивидуализированного понятия «гипертонической болезни» в пользу гомеостатического показателя — артериального давления.

В данной статье мы не рассматривали результаты инструментальных исследований сердца, сосудов, мозга, которые убедительно демонстрируют как органические изменения, являющиеся следствием артериальной гипертонии, так и возможные обратные изменения в процессе лечения. Однако даже итоги больших популяционных исследований и отдельных испытаний лекарственных средств терапии гипертонии показывают

реальность и перспективность борьбы с этой распространенной патологией и ее осложнениями. Другое дело — организационные моменты, которые позволяют приблизить упомянутые положительные результаты к повседневной практике. Это, на наш взгляд, сегодня должно быть главным предметом дискуссий в постепенно меняющейся структуре национального здравоохранения.

Литература

1. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія: виявлення та стратифікація ризику // Практична ангіологія. — 2005. — № 1 (1). — С. 62-67.
2. Boden-Albala B., Sacco R.L. Modifiable risk factors for stroke: hypertension, diabetes mellitus, lipids, tobacco use, physical inactivity, and alcohol / In: The prevention of stroke (Eds.: P.B.Gorelic, M. Alter). — Parthenon Publishing, London, 2002. — P. 21-37.
3. Wolf P.A., Gobb J.L., D'Agostino R.B. Epidemiology of stroke / In. Barnett H.J.M., Mohr J.P., Stein B.M., Yatsu F.M., eds. Stroke — Pathophysiology, Diagnosis, and Management. — New York: Churchill Livingstone, 1992. — P. 3-27.
4. MacMahon S., Peto R., Cutler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1: Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 765-774.
5. Collins R., Peto R., MacMahon S. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 827-838.
6. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI) // Arch. Int. Med. — 1997. — Vol. 157. — P. 2414-2446.
7. Neaton J.D., Grimm R.H. Jr., Prineas R.J. Treatment of Mild Hypertension Study: final results // J. Am. Med. Assoc. — 1993. — Vol. 270. — P. 713-724.
8. Маньковский Б.Н. Профилактика сахарного диабета и его осложнений: достижения и перспективы // Практична ангіологія. — 2005. — № 1 (01). — С. 10-12.
9. Burt V.L., Cutler J.A., Higgins M. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from health examination surveys, 1960 to 1991 // Hypertension. — 1995. — Vol. 26. — P. 60-69.
10. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 1033-1041.
11. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 1955-1964.
12. Hankey G.J. Stroke: your questions answered. — London, Churchill Livingstone, 2002. — 359 p.



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

Депрессивные и тревожные расстройства при сердечно-сосудистой патологии: взгляд кардиолога

XXI век — время стрессов и перегрузок, преимущественно психических, вследствие этого распространенность психических расстройств (по данным эпидемиологической программы Национального института психического здоровья, США) в популяции составляет 32,7%, а если исключить расстройства, обусловленные злоупотреблением психоактивными веществами, — 22,5%. Наиболее характерны тревожные (14,6%) и аффективные (8,3%) расстройства, тяжелые депрессии в общей структуре заболевания занимают 5,9%, дистимии — 3,3%. В основном депрессивные расстройства развиваются в возрасте 30–40 лет, однако у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин. До 15% больных с депрессией совершают суицидальные попытки [4, 13]. Вследствие того, что население планеты неуклонно стареет, доля психических расстройств наиболее высока у пациентов старше 65 лет, самыми распространенными психическими расстройствами в пожилом и старческом возрасте являются депрессия и деменция (до 15%): депрессия с соматоневрологической патологией — 11–59% [63]; депрессия при деменции — 10–50% [65, 72]. Риск самоубийств у больных пожилого возраста с депрессией значительно выше, чем у лиц более молодого возраста.

В общей популяции депрессивные расстройства встречаются в 5–17% случаев, причем в специализированных психиатрических учреждениях амбулаторного звена они составляют примерно 1%; при массовом обследовании на промышленных предприятиях те или иные депрессивные нарушения обнаруживают у 26% людей, а среди обратившихся к специалистам общей практики — у 68% [14, 15, 16, 18, 80].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время более чем у 110 млн. (3–6%) человек в мире выявлены те или иные клинически значимые проявления депрессии [2].

Актуальность данной проблемы обусловлена распространенностью аффективных расстройств, их влиянием на качество жизни и социальное функционирование человека, а также высоким уровнем суицидов среди этих больных, что в совокупности приводит к огромному экономическому ущербу [1–5].

Депрессия и соматические заболевания

Одной из наиболее частых причин нарастающей инвалидности считаются депрессивные расстройства. По данным ВОЗ (1990), пять из десяти основных причин

инвалидности (измеренной в количестве лет, прожитых в инвалидности) являются психическими расстройствами, причем тяжелое депрессивное расстройство было наиболее распространенной (табл. 1) [4, 46].

Таблица 1. Основные причины инвалидности в мире (С.Л. Murray, A.D. Lopez, 1996)

Причина инвалидности	Количество лет, прожитых в инвалидности (млн.)	Процент от общего числа, %
Все причины	472,7	
1. Униполярная тяжелая депрессия	50,8	10,7
2. Железодифицитная анемия	22,0	4,7
3. Травмы	22,0	4,7
4. Злоупотребление алкоголем	15,8	3,3
5. Хронические обструктивные заболевания легких	14,7	3,1
6. Биполярное расстройство	14,1	3,0
7. Врожденные аномалии	13,5	2,9
8. Остеоартриты	13,3	2,8
9. Шизофрения	12,1	2,6
10. Обсессивно-компульсивное расстройство	10,2	2,2

К сожалению, по прогнозам ВОЗ, число психических заболеваний будет увеличиваться, к 2020 году их доля среди всех заболеваний может достичь почти 50%, что гораздо выше прогнозируемого числа сердечно-сосудистых заболеваний. И это повлечет за собой огромные затраты на лечение [48, 68, 78].

Наиболее часто встречающееся в практике врача-интерниста психическое нарушение — депрессия. До 80% больных с данной патологией впервые обращаются за медицинской помощью к терапевтам, при этом распознают ее только у одного из четверых, и только в 50% случаев назначается адекватная терапия.

Выделяют четыре формы взаимодействия депрессии и соматических заболеваний:

- депрессия может проявляться в виде соматических расстройств (замаскированные, соматические депрессии);
- депрессия как следствие соматического заболевания, например, инфаркта миокарда или инсульта;
- сосуществование депрессии и соматического заболевания;
- некоторые лечебные средства (например, антигипертензивные препараты, кортикостероиды) могут способствовать развитию депрессии.

Клинические признаки депрессивного эпизода

Для врача-интерниста представляет интерес диагностика депрессивного эпизода. Согласно МКБ-10, если имеется два-три следующих признака, сохраняющихся в

течение двух недель, они считаются характерными для легкого депрессивного эпизода:

- сниженное (подавленное) настроение, несвойственное ранее, наблюдающееся большую часть дня, практически ежедневно в течение двух недель и мало меняющееся от внешних обстоятельств;
- отчетливое снижение интересов и удовлетворения от обычно приятной деятельности, утрата способности радоваться, получать удовольствие от жизни;
- повышенная утомляемость, снижение энергичности, работоспособности;
- снижение самооценки и чувства уверенности;
- беспричинное порицание себя или чрезмерное и неадекватное чувство вины;
- мысли о смерти или самоубийстве, суицидальное поведение;
- мрачное и пессимистичное видение будущего;
- сниженная способность к концентрации внимания, рассеянность, колебания в принятии решений, неуверенность, нерешительность;
- заторможенность или тревожная суетливость (нарушения психомоторики);
- нарушения сна любого типа;
- изменение аппетита (повышение или понижение) с соответствующим изменением массы тела;
- явная утрата либидо.

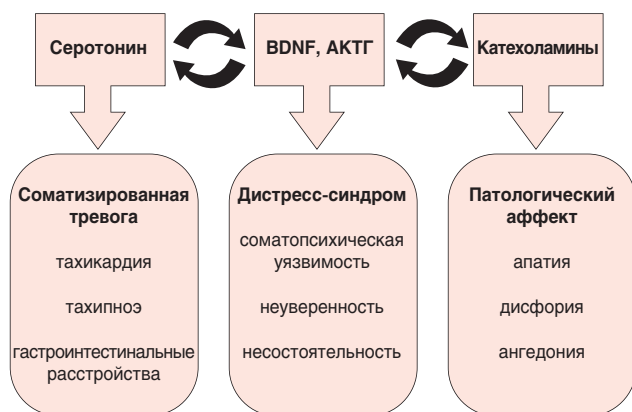


Рис. 1. Трехчастная модель депрессии в общесоматической сети

Представленная трехчастная модель депрессий в общесоматической сети основана на современных представлениях о патогенезе депрессивных состояний [7] и позволяет сопоставить различные проявления аффективного расстройства и соответствующие им нейробиохимические процессы. Так, часто встречающаяся у больных депрессиями соматизированная тревога, которая проявляется тахикардией, потливостью, тахипнозом, гастроинтестинальными расстройствами, дискомфортом в области грудной клетки, может отражать нарушение серотонинергических процессов в ЦНС. Апатия, ангедония, дисфория, вероятно, связаны с дисбалансом катехоламинов (норадреналина, дофамина).

Третья составляющая клинической картины депрессий, наблюдающихся в общесоматической практике, — неспецифический дистресс-синдром (сниженная устойчивость к воздействию стрессовых факторов, выраженная утомляемость, неуверенность в своих силах, ощущение собственной несостоятельности)

может ассоциироваться с целым рядом взаимодействующих между собой патогенетических процессов, причем с некоторыми из них по типу патологической обратной связи [7].

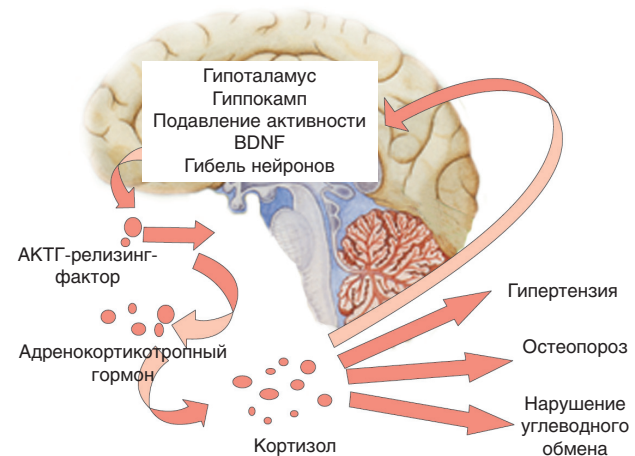


Рис. 2. Дистресс-синдром и его последствия

Вследствие нарушения обмена серотонина и норадреналина с дофамином происходит «перенастройка» критически важных для функционирования нейронов генов. Одни из них перестают «давать команду» на синтез нейротрофических факторов (в частности, так называемого нейротрофического фактора головного мозга — BDNF), необходимых для поддержания жизнедеятельности нейрональных клеток. Другие, напротив, активируют синтез релизинг-факторов, предопределяющих гиперреактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (гиперплазия надпочечников, гиперкортизолемиа и т.д.). Эти процессы не только способствуют повышению артериального давления, нарушению углеводного обмена, но и еще больше угнетают BDNF. Наконец, третьи гены инициируют выработку значительного числа «лишних» рецепторов, что усугубляет и без того нарушенный обмен серотонина и катехоламинов [7].

По данным разных авторов, маскированную (соматическую) депрессию выявляют у 10-30% пациентов, имеющих хронические заболевания, в клинической картине при этом доминируют соматические и вегетативные симптомы, не сопровождающиеся органическими изменениями. Одними из основных этиологических факторов нейроциркуляторной дистонии являются психический стресс, ятрогенный синдром тревоги, неврастенический, ипохондрический, фобический, астенический, истерический, депрессивный синдромы. В этих случаях лечение без применения антидепрессантов неэффективно.

В то же время депрессии на фоне заболеваний сердечно-сосудистой системы терапевты квалифицируют как нейроциркуляторные дистонии. Такой кардинальный симптом эндогенной депрессии, как чувство «предсердечной тоски» сложно дифференцировать с приступом стенокардии. Достаточно типичные ангинозные жалобы (колющая, ноющая, сдавливающая боль в области сердца с иррадиацией в левую руку или лопатку) может быть маской эндогенной депрессии. Болевые симптомы довольно типичны для больных с депрессией

(в 60% случаев), механизм развития боли (серотонинергический дефицит) связан с депрессией. Легочно-сердечные симптомы соматических расстройств (тахикардия, аритмия, усиленное сердцебиение, ощущение перебоев в работе сердца, гипервентиляция, чувство нехватки воздуха) и вегетоневрологические (тремор, гипергидроз, похолодание конечностей) часто коррелируют с аффектом тревоги.

Взаимосвязь депрессивных и тревожных расстройств с сердечно-сосудистой патологией

Психокardiология, по определению А. Stoudemire и J. McDaniel (1999), представляет собой спектр взаимодействий психических расстройств (расстройство личности, пограничные состояния, эндогенные заболевания), функциональных кардиальных симптомокомплексов с заболеваниями сердца, включая психопатологические проявления, осложняющие соматическое состояние пациента.

Между депрессивными расстройствами и заболеваниями сердечно-сосудистой системы существуют определенная взаимосвязь. В частности, известно, что депрессия существенно ухудшает комплаенс в отношении терапии сердечно-сосудистой патологии, снижает качество жизни и социальную адаптацию, влияет на течение ишемической болезни сердца (ИБС) в постинфарктном периоде, приводит к более ранней и повышенной смертности [62, 70, 71, 74].

Исследование этой взаимосвязи начал в 1937 году В. Malzberg. Изучая пациентов с инволюционной меланхолией, он обнаружил шестикратное увеличение смертности среди них в сравнении с общей популяцией и впервые выявил ассоциацию депрессии и смертности с ИБС. В 70-е годы прошлого века ученые предложили новые подходы к изучению данной проблемы. В проспективных долгосрочных исследованиях было выявлено увеличение в 3-4 раза риска развития острых коронарных катастроф у пациентов, перенесших депрессивные расстройства [10, 19, 35, 36, 64]. Оказалось, что эмоциональные расстройства коррелируют с более тяжелым течением соматического заболевания и трехкратным увеличением смертности [29, 37, 57, 75, 77]. Эпидемиологические исследования установили, что частота депрессий на фоне существующей ИБС составляет около 20%, то есть каждый пятый пациент с ИБС страдает депрессией [53, 60, 61, 69, 77].

Симптоматические депрессии наиболее часто (40%) отмечаются у пациентов с ИБС. Распространенность депрессий в постинфарктном периоде достигает 40-65%, в 18-25% случаев у больных развиваются тяжелые депрессии, которые длятся не менее года [66, 67, 76, 79]. У данной категории больных значительно повышен уровень инвалидизации, суицида, смертности. Так, большое депрессивное расстройство диагностируется у 16% пациентов в течение первых 10 дней после острого инфаркта миокарда (ОИМ). В то же время достоверно возрастает смертность больных от сердечной недостаточности (СН) после ОИМ с депрессией по сравнению с аналогичной категорией пациентов, но без депрессии [39].

Сегодня нет абсолютной ясности в том, почему больные с депрессией предрасположены к ИБС. Специалисты предполагают, что возможным патофизиологическим

механизмом такой взаимосвязи могут быть нарушения в свертывающей системе крови. В связи с этим представляют интерес данные о состоянии свертываемости крови у больных с ИБС в сочетании с депрессией. Так, у данной категории пациентов в 12 раз повышается TF4 (фактор тромбоцитов 4) и в 4 раза — содержание P-TG (P-тромбоглобулина — маркера повышения «клейкости» тромбоцитов). Вероятно, тенденция к повышению агрегации тромбоцитов (значительное повышение уровня TF4 и P-TG) — одна из биологических характеристик депрессии. Возможно, данные изменения могут объяснить высокую частоту развития ИМ у больных депрессией, однако это требует доказательств [38]. Установлено, что у пациентов с депрессией имеются значительные дефекты физиологических характеристик тромбоцитов, таких как повышенный уровень внутриклеточного свободного кальция, гиперчувствительность серотониновых (5-HT) и катехоламиновых рецепторов, гиперпродукция фактора 4 и бета-тромбоглобулина. Эти особенности предрасполагают к повышенной вазоконстрикции, а также способствуют более активной агрегации тромбоцитов. Повышенный уровень катехоламинов в крови, характерный для больных с тревогой и депрессией, в свою очередь повышает риск активации тромбоцитов, процессов агрегации и дальнейшего тромбообразования, тесно связанных с развитием острых коронарных синдромов [42, 43].

Влияние депрессии на течение и прогноз ИБС

Депрессия — не только фактор риска развития ИБС, но и значительно отягощает ее клиническое течение, а также влияет на прогноз заболевания. Результаты исследований свидетельствуют, что больные ИБС с депрессией чаще жалуются на приступы стенокардии, ограничение физической активности, имеют низкий функциональный статус, более низкое качество жизни [47, 49, 50, 54]. Они реже возвращаются к трудовой деятельности после перенесенного ИМ или аортокоронарного шунтирования (АКШ), чем пациенты без депрессии.

При изучении влияния депрессии на прогноз ИБС выявлено, что депрессия является мощным независимым предиктором смертности у больных с установленной ИБС. По данным разных авторов, уровень смертности у пациентов, перенесших ИМ и страдающих депрессией, в 3-6 раз выше, чем у больных, перенесших ИМ и не имеющих признаков депрессии [58, 59, 73].

Прослеживается коморбидность депрессивного расстройства и постинфарктных состояний в четырех вариантах взаимоотношений [10]:

- возникновение ИМ на фоне существующей и/или предшествующей депрессии;
- одновременное появление ИМ и депрессии;
- депрессии, развившиеся в раннем постинфарктном периоде (до месяца);
- депрессии, возникшие в восстановительном периоде ИМ.

Значение депрессии в качестве предиктора сердечно-сосудистых катастроф носит более акцентированный характер у больных с аритмиями, а также у пожилых больных ИБС. Установлено, что при диагностированной депрессии у 70-летнего мужчины вероятность сердечно-сосудистой катастрофы почти в 2 раза выше, чем у

мужчины того же возраста без депрессии [23, 50, 52, 63]. Важно отметить, что негативное влияние на прогноз оказывает не только так называемая большая депрессия, но и депрессия легкой степени тяжести. Доказано, что у пациентов с подтвержденной на коронароангиографии ИБС наличие депрессивного расстройства является предиктором развития ОКС в течение 12 месяцев. Достоверно выше кумулятивная смертность у больных с депрессией по сравнению с больными без депрессии, что сопровождается снижением variability сердечного ритма и развитием витальных аритмий [56].

Депрессия ассоциируется с высокой смертностью от СН у больных после ИМ. Так, по данным К.Н. Ladwig et al., у 20,7% пациентов, имевших депрессивный эпизод перед ИМ, ухудшалось состояние вследствие развития СН [55].

Механизмы отрицательного влияния депрессии на прогноз ИБС пока изучены недостаточно. Известно, что помимо дефектов физиологических характеристик тромбоцитов у больных депрессией отмечается снижение контроля за частотой сердечных сокращений и сердечным ритмом — как следствие нарушенного баланса в автономной нервной системе. При проведении у больных с депрессивными и тревожно-депрессивными расстройствами холтеровского мониторирования ЭКГ обнаружена пониженная variability сердечного ритма, причем степень ее снижения коррелирует с выраженностью симптоматики: чем выраженнее депрессия, тем более низкая variability сердечного ритма [45, 50, 52]. Пониженная variability сердечного ритма, отражающая сниженный парасимпатический тонус, приводит к несбалансированной симпатической стимуляции сердца, что способствует развитию желудочковых аритмий, повышенной адгезивности тромбоцитов и может стать причиной повышенной сердечно-сосудистой смертности. Свидетельством нарушенного контроля у больных депрессией со стороны автономной нервной системы являются данные о том, что у пациентов ИБС с депрессией снижена барорецепторная чувствительность [51]. Еще один механизм, объясняющий связь между депрессией и повышенной смертностью у больных ИБС, — влияние депрессии на приверженность (комплаенс) больных к лечению. При наличии депрессии больные ИБС реже придерживаются здорового образа жизни, не выполняют врачебные рекомендации по соблюдению диеты, отказу от курения, режиму физической активности, ограничению алкоголя. Депрессивная и тревожно-депрессивная симптоматика отрицательно влияет и на приверженность больных к рекомендованной кардиологом медикаментозной терапии. У больных ИБС, страдающих депрессией, затруднено проведение реабилитации и мероприятий по вторичной профилактике [24, 55, 56].

Данные, свидетельствующие об утяжелении на фоне депрессии течения ИБС, ухудшении прогноза заболевания, диктуют необходимость своевременного распознавания и лечения депрессии у данной категории больных. К сожалению, в большинстве случаев депрессия у больных ИБС своевременно не диагностируется и не лечится. Причина такой ситуации заключается в том, что, как правило, у больных ИБС отмечаются скрытые, маскированные депрессии, при которых отсутствуют характерные

для типичной депрессии суицидальные мысли или намерения. Пациенты могут не предъявлять собственно депрессивных жалоб, таких как подавленное настроение, утрата интересов или чувства удовольствия. В клинической картине маскированной депрессии преобладает соматическая и вегетативная симптоматика, чаще всего масками депрессии являются различные нарушения сна (трудности засыпания, раннее пробуждение или повышенная сонливость), аппетита (выраженное снижение или повышение), изменения массы тела, утомляемость и раздражительность, пониженная активность и работоспособность, хронический болевой синдром разной локализации (кардиалгия, головная боль, боль в спине), вегетативные расстройства (нередко в виде приступов сердцебиения, одышки, головокружения и пр.), нарушения в сексуальной сфере. У некоторых больных снижена самооценка, отмечаются трудности концентрации внимания и принятия решений, ощущение собственной бесполезности. При более подробном расспросе пациента, как правило, удается обнаружить и собственно депрессивные симптомы [30, 31].

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости решения вопросов интегральной медицины, лечения кардиологических заболеваний у больных с психической патологией и, что является основной проблемой на сегодняшний день, о влиянии нарушений психики на развитие и ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний.

Предоперационный стресс при АКШ и прогноз ИБС

Реваскуляризация миокарда у больных с ИБС остается одним из важнейших методов лечения, но, как показывает практика, создает массу дополнительных проблем.

Выраженность психической патологии перед операцией и эффективность ее коррекции относятся к важным факторам, определяющих прогноз послеоперационного течения заболевания. Психическая патология в предоперационном периоде — это независимый предиктор неблагоприятного клинического прогноза послеоперационного течения, повышения риска смерти после кардиохирургического вмешательства (в 4-6 раз); увеличения объема и длительности оказания помощи в кардиологическом стационаре; усугубления субъективной тяжести кардиалгий, нарушений сердечного ритма, когнитивного дефицита [1].

Нарушения в психической сфере в предоперационном периоде АКШ могут быть объединены в две группы расстройств:

- невротические реакции;
- соматогенные депрессии.

Невротические реакции связаны с ситуационными и нозогенными факторами. На кардиологического больного наиболее отрицательно влияют факторы ожидания предстоящей операции (неизвестность ее срока, перенос и т.п.) и окружающей обстановки (условия пребывания в больнице, результаты лечения других пациентов в палате и отделении). При этом по мере увеличения длительности периода ожидания отчетливо утяжеляется тревожная симптоматика. Из нозогенных факторов предоперационной тревоги в первую очередь выделяют тяжесть стенокардии, на симптоматическом уровне этот показатель реализуется актуализацией опасений, связанных с

тяжестью болевого синдрома (ангинозная боль) и физической несостоятельностью (переносимость нагрузок) [1, 8]. В соответствии с психопатологическими особенностями выделяют два клинических варианта предоперационных невротических реакций [1]:

- по типу невроза ожидания — невротическая реакция развивается вследствие ожидания неудачи от ситуации, содержащей угрозу больному извне;
- по типу «прекрасного равнодушия».

В клинической картине невротических реакций, протекающих по типу невроза, на первый план выступают направленные в будущее тревожные опасения — страх неблагоприятного или летального исхода операции, опасения беспомощности, неконтролируемого и/или асоциального поведения во время и после наркоза, неспособности и профессиональной непригодности в последующем. Пациент выражено фиксирует свое внимание на состоянии сердечно-сосудистой системы (частоте и регулярности сердечного ритма, показателях АД), сопровождающемся кардионевротическими расстройствами. При этом симптомы кардионевроза способствуют расширению клинических проявлений сердечной патологии, усугубляют признаки актуальных соматических нарушений (кардиалгии, усиленное сердцебиение, изменение частоты и ритма сердечных сокращений, увеличение амплитуды колебаний АД и др.) [1, 8].

Суть невротических реакций, развивающихся по типу «прекрасного равнодушия», заключается в стремлении устранить ощущение внутреннего дискомфорта (мучительные размышления и страхи, связанные с осознанием грядущей опасности), что сопровождается гипертрофированными формами истерического поведения. На первый план выступают бравада, утрированное безразличие, сверхоптимизм в оценке исхода предстоящей операции и собственных перспектив. В круг демонстративного поведения иногда включается курение, злоупотребление алкоголем, игнорирование врачебных назначений и палатного режима.

Иногда наблюдаются расстройства, представляющие собой смещение воображаемого в сферу реальности, т.е. принятия желаемого за действительное. Может сформироваться привязанность к оперирующему хирургу. Подобные комплексы реализуются чрезмерным преувеличением роли и возможностей врача в динамике самочувствия и перспективах. В категоричной форме выражается требование в курации «самым лучшим», «уникальным» кардиохирургом. Часто пациенты сообщают об особой «эмоциональной» связи с лечащим врачом, указывая на значительное улучшение соматического состояния при общении с ним или даже незамедлительно после его появления в палате (признаки магического мышления) [1].

Говоря о соматогенных депрессиях, следует отметить значение возрастного фактора: они манифестируют чаще у пациентов более старшего возраста, в среднем в 65,4 года, чем у больных с невротическими реакциями (в среднем 52,1 года) [1, 8]. При анализе патогенеза предоперационных депрессий необходимо учитывать сосудистую патологию, в том числе неблагоприятное течение ИБС (длительность заболевания, повторные

инфаркты миокарда в анамнезе, IV функциональный класс стенокардии, выраженные проявления СН), а также сопутствующие соматические заболевания.

Постоперационный стресс и прогноз ИБС

В послеоперационном периоде АКШ депрессивное расстройство развивается в 13–64% случаев, причем примерно в половине из них психические расстройства персистируют в течение 6–12 месяцев после операции [8, 9, 17]. Несмотря на объективное улучшение клинического состояния у большинства больных после АКШ, качество жизни и показатели трудоспособности ухудшаются. В частности, по данным некоторых авторов (табл. 2), значительное улучшение соматического состояния после АКШ отмечается в среднем у 82–83% больных, тогда как к профессиональной деятельности без снижения предоперационного уровня квалификации и трудоспособности возвращаются чуть более половины [4, 17].

В случае успешного хирургического лечения неблагоприятный клинический исход АКШ (возобновление и прогрессирование стенокардии, сердечной недостаточности, реинфаркты и др.) принято связывать с аффективной (депрессивной) патологией, снижение способности к социальной адаптации — с расстройствами личности [17].

Таблица 2. Соотношение показателей клинического и социального исхода АКШ

Автор	Доля пациентов (%)	
	с удовл. клиническим исходом АКШ	с удовл. социально-трудовой адаптацией
С.В. Виноградов (1990)	85,6	43,3
P. Pinna-Pintor, R. Torta, S. Bartolozzi (1992)	85	46,2
S. McCrone, E. Lenz (2001)	80	48,6

В исследовании М.А. Самушия и соавт. у 70% пациентов выявлено снижение трудоспособности, в 30% случаев — вплоть до отказа от продолжения профессиональной деятельности при отсутствии показаний к продлению установленной ранее в связи с ИБС группы инвалидности. В числе психических расстройств, выявляемых у пациентов с неудовлетворительными показателями социальной адаптации, отмечают такие проявления динамики расстройства личности [17]:

- ипохондрическое развитие;
- развитие по типу «второй жизни»;
- реакции по типу «отрицания болезни».

Патохарактерологическое ипохондрическое расстройство личности. У пациентов с этим типом динамики расстройства личности ИБС характеризуется медленным течением (в среднем в течение семи лет до АКШ) с постепенным нарастанием тяжести и частоты приступов стенокардии и связанных с ними ограничений. Проявления ИБС (ИМ, стенокардия напряжения высоких функциональных классов) сопровождаются транзиторными ипохондрическими реакциями субклинического уровня. Картина ипохондрического развития определяется явлениями кардионевроза: отмечается склонность к преувеличению опасности субъективно тягостных признаков соматического страдания. Несмотря на стабильность показателей кардиологического статуса, любые изменения самочувствия пациенты преувеличивают, поэтому они сопровождаются актуализацией тревожных опасений (кардиофобия и танатофобия).

Наряду с пунктуальным соблюдением врачебных рекомендаций у пациентов появляется тенденция к щадящему образу жизни: сохранительному режиму с резким ограничением профессиональных и бытовых нагрузок (отказ от активной деятельности вплоть до оформления группы инвалидности или выхода на пенсию), а попытки врачей доказать целесообразность и безопасность расширения нагрузок вызывают негативные реакции у больных [8, 17].

Патохарактерологическое развитие по типу «второй жизни». В этих случаях наблюдается иная динамика кардиальной патологии: в первые годы (в среднем в течение шести лет от начала ИБС) болезнь протекает на субклиническом уровне, не сопровождается нарастанием тяжести состояния, не приводит к ограничению активности и, как правило, игнорируется пациентами. За несколько месяцев до АКШ у больных резко утяжеляется функциональный класс стенокардии и/или развивается ИМ. Такое внезапное ухудшение соматического состояния, а также информация о необходимости хирургического лечения сопровождаются тревожно-фобическими реакциями с паническим страхом летального исхода, требованиями гарантий успешной операции вплоть до тревожной ажитации и тотальной инсомнии накануне АКШ. Развивается стресс-индуцируемая ишемия [4, 17].

Реакции по типу «отрицания болезни». Реакции этого типа проявляются у пациентов с благоприятными показателями социально-трудовой адаптации (работа без снижения квалификации/количества рабочих часов и даже карьерный рост). Больные не фиксируют свои телесные ощущения и самочувствие, результаты проведенной операции расценивают как «блестящие», приведшие к полному выздоровлению. Сходные характеристики личностных свойств пациентов, которые удовлетворены социально-клиническим исходом АКШ, приведены в некоторых работах [4, 17].

Психические расстройства в раннем послеоперационном периоде АКШ

Послеоперационный (посткардиотомический) делирий. Среди психических расстройств послеоперационного периода доминируют соматогенные психозы. Первое описание делирия, возникшего после операции на открытом сердце, опубликовано Р.Н. Blanchly и А. Startt в 1964 году, встречаются и более ранние отдельные сообщения о психозах после кардиохирургических операций. В настоящее время психозы занимают второе место по частоте послеоперационных осложнений (на первом месте — аритмии). Острые психотические нарушения, связанные с вмешательством на открытом сердце, имеют разные названия, наиболее широко используется сегодня термин «посткардиотомический делирий». Точная оценка распространенности послеоперационного делирия в кардиохирургии затруднена, это связано (как и при оценке послеоперационных психозов в целом) в первую очередь с различиями методологических подходов, включая критерии диагностики, средний возраст, число пациентов и пр. По данным разных авторов, распространенность делирия варьирует от 3 до 47%, при оценке результатов проспективных исследований (с выборками более 70 пациентов) частота делирия — 12-20% [17].

В настоящее время отдается предпочтение концепции мультифакторной природы посткардиотомического делирия. Специалисты выделяют такие предоперационные факторы риска делирия после АКШ:

- демографические (пожилой возраст, мужской пол);
- кардиологические (повторные и тяжелые инфаркты миокарда, сердечная недостаточность);
- другие соматические (соматическая патология, низкий масса-ростовой индекс);
- неврологические (инсульт в анамнезе, интракраниальное поражение сонных артерий);
- психопатологические (психическая патология, потребность в психофармакотерапии в период предоперационной подготовки) факторы;
- полифармакотерапия;
- зависимость от алкоголя и других психоактивных веществ.

Среди интраоперационных факторов риска делирия рассматривают следующие:

- церебральная эмболия;
- церебральная гипоперфузия;
- низкие цифры АД (прежде всего систолического) во время операции, длительное применение аппарата искусственного кровообращения, длительный период пережатия аорты;
- большая продолжительность операции;
- высокие дозы инотропных (повышающих силу сердечных сокращений) средств;
- переливание цельной крови или ее продуктов в большом объеме.

К наиболее значимым послеоперационным факторам риска делирия относят:

- общие соматические (тяжесть соматического состояния, длительность пребывания в реанимации, повышение температуры тела);
- кардиологические (послеоперационные аритмии, низкий сердечный выброс, большое число дефибрилляций после АКШ);
- биохимические (высокие уровни азота мочевины и креатинина).

В разработках систематики послеоперационных делириозных расстройств используются различные подходы. В зависимости от степени активности пациента выделяют три типа делирия [4, 17]:

- гиперактивный — преобладание ажитации, раздражительности, агрессивности или эйфории;
- гипоактивный — преобладание заторможенности, сонливости, апатии;
- смешанный — примерно равное соотношение указанных расстройств.

Как правило, делирий после проведения АКШ развивается на первый или второй день (примерно 2/3 и 1/3 случаев соответственно) послеоперационного периода, но опасность развития послеоперационного делирия сохраняется в течение 30 дней после вмешательства [17]. В ряду общих для послеоперационных делириев признаков выделяют, во-первых, кратковременность — от нескольких часов до 2-3 суток. Во-вторых, характерны флюктуация глубины нарушения сознания и галлюцинаторно-бредовая симптоматика в течение суток: в первой половине дня — состояние оглушения с явлениями психомоторной заторможенности, неполной ориентировкой в месте и времени; к вечеру и в

первой половине ночи по мере усугубления помрачения сознания нарастает психопатологическая симптоматика с вербальными и зрительными галлюцинациями, сопряженными с психомоторным возбуждением [17].

Редукция психопатологических нарушений и восстановление нормального уровня сознания происходят параллельно с улучшением соматического статуса. После завершения психоза, как правило, отмечается полная амнезия, распространяющаяся как на реальные события, так и на психопатологические нарушения в период делирия. После выхода из острого симптоматического психоза наблюдаются явления астении. Повышенная утомляемость, неспособность к длительному напряжению, быстрая истощаемость при физических и умственных нагрузках сочетаются с раздражительностью, капризностью, слезливостью, обидчивостью. Настроение крайне неустойчивое, со склонностью к подавленности, становление ремиссии после делирия у пациентов пожилого возраста часто более длительное, а редукция симптомов может быть неполной [4, 17].

Эндогенноморфные послеоперационные психозы. Проблема послеоперационных эндогенноморфных психозов — атипичных посткардиотомических делириев, протекающих с психопатологической симптоматикой эндогенно-процессуального круга, — разработана недостаточно.

Можно выделить как минимум два типа эндогенноморфных психозов, встречающихся в послеоперационном периоде АКШ: транзиторные эндогенноморфные психозы и соматогенно провоцируемые приступы периодической шизофрении. Оба состояния требуют квалифицированной психиатрической помощи. Задача кардиолога вовремя диагностировать их развитие [4, 17].

Послеоперационные депрессии. Аффективные расстройства в ряду психической патологии, манифестирующей после АКШ, занимают значительное место. По данным большинства авторов, на долю депрессий приходится до 30-60% послеоперационных психических расстройств, нередко обнаруживается их тенденция к затяжному (более года) течению. В целом, послеоперационные депрессии в сопоставлении с предоперационными отличаются значительным удельным весом астенических проявлений при сравнительной редуцированности тревожных расстройств [4, 17]. Среди демографических и соматогенных факторов риска послеоперационных депрессий рассматривают пожилой возраст, интраоперационную гипотонию, пред- и послеоперационный болевой синдром, депривацию сна, экстракорпоральное кровообращение, общую тяжесть соматического состояния после АКШ (в первую очередь — выраженность почечной, печеночной, легочной недостаточности и нарушений функций головного мозга вследствие значительной гипоксии).

Среди психопатологических проявлений соматогенной депрессии на первый план выступают тяжелые астенические симптомокомплексы: общая слабость, непереносимость нагрузок, а также повышенная сонливость в дневное время с явлениями ранней инсомнии, когнитивные нарушения (снижение концентрации внимания, памяти на события прошлого, ограниченная возможность осмысления происходящего, запоминания новой информации) [4, 17].

Соматогенно провоцируемые эндогенные депрессии

Начальные проявления соматогенно провоцируемой эндогенной меланхолии (особенно в раннем послеоперационном периоде) формируются на фоне тяжелой астении: жалобы на непереносимость нагрузок (даже попытки присесть в постели) с выраженным головокружением, резкой слабостью, неустойчивостью походки. Нередко выявляют и когнитивные расстройства (нарушения концентрации внимания, забывчивость). Однако по мере углубления аффективных расстройств психопатологические нарушения значительно изменяются, постепенно приобретают свойства эндогенной витальной депрессии. Несмотря на улучшение показателей со стороны соматической сферы, персистируют нарушения, соответствующие тяжелому состоянию раннего послеоперационного периода, и астенические, и когнитивные.

В отдаленном послеоперационном периоде на фоне нормализации и стабилизации соматических функций признаки эндогенной депрессии становятся все более отчетливыми. Аффективные расстройства (стойкая подавленность, апатия и пассивность, подчас индифферентное отношение к окружающим и своему состоянию) приобретают доминирующее положение в клинической картине. Больные безразличны к врачебным рекомендациям, отказываются от наращивания физических нагрузок, а также от других реабилитационных мероприятий, залеживаются в постели, пренебрегают гигиеническими нормами, плохо едят, жалуются на бессонницу [4, 17].

Заключение

Согласно Закону Украины «О психиатрической помощи» от 22. 02. 2000 г. № 1489-III психическое расстройство может диагностировать психиатр. Но как показывает практика, для кардиолога и особенно кардиохирурга важны вопросы своевременной первичной диагностики психических расстройств у кардиологических больных.

Знание предикторов, механизмов развития и особенностей клиники депрессивного эпизода у пациентов с сердечно-сосудистой патологией помогает кардиологу в стратификации больных с психопатологическими состояниями, что позволяет улучшить прогноз основного соматического заболевания, а учитывая проявления пред- и послеоперационного стресса при проведении операции АКШ, снизить послеоперационную летальность и сохранить социальную адаптацию больного.

В то же время при современных возможностях психофармакологии грамотно проведенное лечение позволяет не просто сократить продолжительность депрессивного эпизода, облегчить страдания больного, но и не допустить суицида, сохранить качество его жизни и полноценное социальное функционирование.

Литература

1. Бурлаков А.В., Бочарова М.В. Психические расстройства в предоперационном периоде аортокоронарного шунтирования // Психиатрия и психотерапия, 2003, т. 5, № 6, с.12-15.
2. Гойда Н.Г., Жданова Н.П., Напреев О.К., Домбровська В.В. Психіатрична допомога в Україні у 2001 році та перспективи її розвитку // Український вісник психоневрології, 2002, т. 10, вип. 2, с. 9-12.

3. Клиническая психиатрия / Пер. с англ. доп., под ред. Т.Б. Дмитриевой: Н.И. Kaplan, В.Д. Sadock Pocket handbook of clinical psychiatry, Williams & Wilkins, Baltimore. М., ГЭОТАР, 1998, 512с.
4. Иванов С.В., Сыркин Л.А., Самушия М.А. Расстройства личности в послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2004, № 12, с.12-16.
5. Добжанский Т. Вопросы внутренней патологии у психически больных. М., Медицина, 1973.
6. Дробижев М.Ю. Нозогении (психогенные реакции) у больных соматической патологией / Автореф. дис. ... д-ра мед. н. М., 2000.
7. Дробижев М.Ю. Лечение депрессий в общесоматической сети // Психиатрия и психотерапия, 2003, т. 5, № 5, с. 8-12.
8. Иванов С.В. Психические расстройства, связанные с хирургическими вмешательствами на открытом сердце // Психиатрия и психофармакотерапия, 2005, т. 7, № 3, с. 4-8.
9. Погосова Г.В., Зайцев В.П., Айвазян Т.А. Влияние операции аортокоронарного шунтирования на качество жизни больных / Материалы IV Российской конференции по реабилитации и вторичной профилактике. М., 2001.
10. Корнетов Н.А., Лебедева Е.В. Депрессивные расстройства у пациентов, перенесших инфаркт миокарда // Психиатрия и психотерапия, 2003, т. 5, № 5, с.10-15.
11. Кутько І.І., Напреенко О.К., Козидубова В.М. Афективні розлади // Психіатрія / Під ред. О.К. Напреенка. К., Здоров'я, 2001, с. 353-372.
12. Лебедев Б.А., Крылов В.И., Незнанов Н.Г. Особенности формирования внутренней картины болезни у больных эндогенными психозами // Журнал невропатолога и психиатра, 1991, № 5, с. 56-58.
13. Мосолов С.Н., Калинин В.В. Некоторые закономерности формирования, коморбидность и фармакотерапия тревожно-фобических расстройств // Тревога и обсессии / Под ред. А.Б. Смулевича. М., 1998, с. 217-228.
14. Марута Н.А., Мороз В.В. Невротические депрессии (клиника, патогенез, диагностика и лечение). Харьков, Арис, 2002, 144 с.
15. Михайлов Б.В. Проблема депрессий в общесоматической практике // Международный медицинский журнал, 2003, т. 9, № 3, с. 22-27.
16. Подкорытов В.С. Проблема депрессий в общесоматической практике // Архів психіатрії, 2003, т. 9, № 1, с. 69-71.
17. Самушия М.А., Вечеринина К.О. Патохарактерологические нарушения в отдаленном послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования (клиника и терапия) // Психиатрия и психофармакотерапия, 2005, т. 7, № 4, с.14-18.
18. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. М., Медицинское информационное агентство, 2001.
19. Anda R., Williamson D., Jones D. et al. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults Epidemiology. 1993; 4: 285-294.
20. Aromaa A., Raitasalo R., Reunanen A. et al. Depression and cardiovascular diseases. Acta Psychiatr Scand 1994; 377 (suppl): 77-82.
21. Barefoot J.C., Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. Circulation. 1996; 93: 1976-1980.
22. Barefoot J.C., Helms M.J., Mark D.B. et al. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. Am. J. Cardiol. 1996; 93: 1976-1980.
23. Berkman L.F., Leo-Summers L., Horwitz R.I. Emotional support and survival after myocardial infarction: a prospective, population-based study of the elderly. Arch. Intern. Med. 1992; 117: 1003-1009.
24. Buselli F.F., Stuart E.M. Influence of psychosocial factors and biopsychosocial interaction on outcomes after myocardial infarction. J. Cardiovasc. Nurs. 1999; 13: 60-72.
25. Carney R., Rich M.W., Freedland K. et al. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary heart disease. Psychosom. Med. 1988, 50: 627-633.
26. Carney R.M., Freedland K., Shelton Y.I. et al. Depression and coronary heart disease a review for cardiologists. Clin. Cardiol. 1997; 20: 196-200.
27. Carney R.M., Freedland K.E., Jaffe A.S. Insomnia and depression prior to myocardial infarction. Psychosom. Med. 1990; 52: 603-609.
28. Carney R.M., Rich M.W., te Velde A. et al. Major depressive disorder in coronary artery disease Am. J. Cardiol. 1987; 60: 1273-1275.
29. Carney R.M., Rich M.W., Freedland K.E. et al. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. Psychosom. Med. 1988; 50: 627-633.
30. Denollet J., Sys S.U., Stroobant N. et al. Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. Lancet. 1996; 347: 417-421.
31. Dickens C.M., McGowan I., Percival C. et al. Lack of a close confidant, but not depression, predicts further cardiac events after myocardial infarction. Heart. 2004; 90: 518-522.
32. Dickens Ch., McGowan L., Percival C. Association Between Depression Episode Before First Myocardial Infarction and Worse Cardiac Failure Following Infarction // Psychosomatics 46: 6, November-December. — 2005 — P. 523-528.
33. Enger C., Weatherby L., Welin C., Lappas G., Wilhelmsen L. Independent importance of psychosocial factors for prognosis after myocardial infarction. J. Intern. Med. 2000; 247: 629-639.
34. ENRICH Investigators: Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) study intervention: rationale and design. Psychosom. Med. 2001; 63: 747-755.
35. Everson S.A., Goldberg D.E., Kaplan G.A. Hopelessness and risk of mortality and incidence of myocardial infarction and cancer Psychosom. Med. 1996; 58: 113-121.
36. Ford D.E., Mead L.A., Chang P.P. et al. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. Arch. Intern. Med. 1998; 158: 1422-1426.
37. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. JAMA. 1993; 270: 1813-1825.
38. Frasure-Smith N., Lesperance F., Juneau M. et al. Gender, depression, and one-year prognosis after myocardial infarction. Psychosom. Med. 1999; 61: 26-37.
39. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. Circulation. 1995; 91: 999-1005.
40. Gorkin L., Schron E.B., Brooks M.M., Wiklund I., Kellen J., Verier J., Schoenberger J.A., Pawitan Y., Morris M., Shumaker S. Psychosocial predictors of mortality in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial-1 (CAST-1). Ant. J. Cardiol. 1993; 71: 263-267.
41. Grossman A.H. Death, depression and heart disease in late life. CNS disorders in primary care. 1997; 1; 3: 5-7.
42. Hemingway H., Marmot M. Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. BMJ. 1999; 318: 1460-1467.
43. Irvine J., Basinski A., Baker B. et al. Depression and risk of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: testing for the confounding effects of fatigue. Psychosom. Med. 1999; 61: 729-737.
44. Jiang W., Babyak M., Krantz D.S. et al. Mental stress induced myocardial ischemia and cardiac events. JAMA. 1996; 21: 51 -56.
45. Kannel W.B., Kannel C., Paffenbarger R.S. Jr. et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. Am. Heart. J. 1987; 113: 1489- 1494.
46. Katon W., Sullivan M.D. Depression and chronic medical illness. J. Clin. Psychiatry. 1999; 51(6, suppl): 3 11.
47. Katona C., Livingston G. Comorbid depression in older people. (Lundbeck, DepRelief(tm) — Relieve Depression through Education) Martin Dunitz Ltd, London, 1997: 81 p.
48. Kasper S., Lepine J.P., Mendlewicz J., Montgomery S.A., Rush A.J. Efficacy, safety, and indications for tricyclic and newer antidepressants. Depression, 2: 1995: P. 127-137.
49. Kawachi I., Colditz G.A., Ascherio A. et al. Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men. Circulation. 1994; 89: 1992-1997.
50. Kawachi I., Sparrow D., Vokonas P.S. et al. Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety (data from (the normative aging study) Am. J. Cardiol. 1995; 75: 882-885.
51. Kennedy G.J., Hofer M.A., Cohen D. et al. Significance of depression and cognitive impairment in patients undergoing programmed stimulation of cardiac arrhythmias. Psychosom. Med. 1987; 49: 410-421.
52. Krittaphong R., Cascio W.E., Eight K.C. et al. Heart rate variability in patients with coronary artery disease: differences in patients with higher and lower depression scores. Psychosom. Med. 1997; 59: 231-235.

Полный список литературы, включающий 80 пунктов, находится в редакции.

ВИЗВОЛЕННЯ



ВІД ТРИВОГИ

Рексетин (пароксетин).

Ефективне лікування широкого спектру тривожних і депресивних розладів.

Реклама розміщена за сприяння ТОВ «Гедеон Ріхтер Україна»

RGD 64191U

**ВИЗВОЛЕННЯ
ВІД ТРИВОГИ**



РІХТЕР ГЕДЕОН рт.

Засновано у 1964 році



Реєстр. посвід.: № Р.10.01/03860

Представництво "Ріхтер Гедеон рт." в Україні: 01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б.
Тел./факс: (044) 492-99-10, тел.: (044) 492-99-19, 492-99-11, e-mail: ukraine@richter.kiev.ua
www.richter.com.ua



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

Сердечно-сосудистые заболевания у женщин: современное состояние проблемы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — главная причина смерти женщин в европейских странах, причем большинство летальных случаев обусловлено ишемической болезнью сердца (ИБС). Смертность от ССЗ у женщин (55%) существенно выше, чем в среднем у мужчин (43%) и больше, нежели предполагавшаяся ранее смертность от всех опухолевых заболеваний. Несмотря на то, что ИБС чаще всего приводит к росту смертности в женской популяции, почти у 2/3 пациенток, умерших внезапно, не было четких симптомов коронарной патологии, что свидетельствует о том, насколько важно вовремя предупредить возникновение этих осложнений.

У женщин распространены и другие формы атеросклеротических и тромботических сердечно-сосудистых осложнений, такие как цереброваскулярные поражения и заболевания периферических артерий. Основные профилактические стратегии, направленные на предупреждение ИБС, способствуют уменьшению риска и этих заболеваний. Именно поэтому появилась необходимость критически пересмотреть весь спектр профилактики сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин, что во многом связано с последними результатами исследований эффективности гормональной заместительной терапии в менопаузе, которая не привела к улучшению прогноза у пациенток с ССЗ [1, 2].

Длительное время доля женщин в крупных рандомизированных исследованиях оставалась незначительной, и только в последние годы положение несколько изменилось: все большее число женщин включают в исследования разнообразных лечебных и профилактических мероприятий [4]. В связи с этим появилась база для создания новых, основанных на доказательствах, рекомендаций по предупреждению ССЗ с учетом особенностей их развития у женщин, которые и были подготовлены экспертами Американской ассоциации сердца (ААС) в 2004 году. Однако объективных данных, касающихся именно женщин, все еще недостаточно для обоснования всех рекомендаций, нередко они базируются на результатах, полученных преимущественно у мужчин. Кроме того, характеристики «реальных» женщин, то есть тех, кто обычно обращается к врачам по поводу ССЗ, во многом отличаются от характеристик контингентов, участвующих в рандомизированных исследованиях, и потому в рекомендациях ААС используется термин «индекс распространения данных на женщин» (их отношение к женской популяции) [6].

К сожалению, Украина не является исключением, проблема сердечно-сосудистого здоровья у женщин в нашей

стране не решена, и, по результатам популяционных исследований Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско, распространенность факторов риска у женщин трудоспособного возраста (20–50 лет) довольно значительна, динамика их за 20 лет также неутешительна и носит прогрессивный характер [1]. Известно, что относительный риск смертности повышается в зависимости от количества факторов риска. Исходя из важности указанной проблемы, Европейское общество кардиологов (ЕОК) в 2005 году предложило новую инициативу — программу «Женщины в Сердце» (Women at Heart), которая должна привлечь внимание медиков к росту сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и оказать содействие в улучшении их выявления и лечения. Эта инициатива позволит лучше понять вопросы патогенеза, диагностики и лечения ССЗ у женщин.

Программа «Женщины в Сердце» включает большое количество мероприятий, которые проводит ЕОК. Ее цели: улучшение выявления ССЗ и лечебных мероприятий у женщин, верификация факторов риска, увеличение числа женщин в клинических исследованиях, сравнительный анализ ЕОК данных, полученных у женщин и мужчин с ССЗ. В программе предусмотрено ряд организационных мероприятий, среди которых — конференции, подготовка и выпуск руководств по данной проблеме, разработка базы данных ЕОК, где будут изложены особенности диагностики и лечения ССЗ у женщин, а также представлены данные относительно факторов риска и модификации образа жизни.

В материалах ЕОК подчеркнуты общие признаки ССЗ для женщин и мужчин: эти заболевания — главная причина

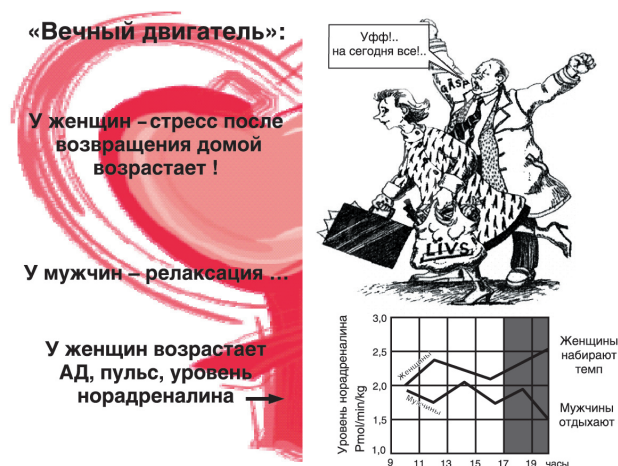


Рис. 1. Рабочий день женщины (адаптировано из презентации Karin Schenck-Gustafsson, ESC, 2005)



Рис. 2. Хромосомы X и Y (адаптировано из презентации Karin Schenck-Gustafsson, ESC, 2005)

смерти как у мужчин, так и у женщин; ССЗ, которые включают ИБС и инсульт, уносят жизни людей больше, чем онкологические заболевания, хотя до сих пор считалось, что для женщин большую опасность представляет рак молочной железы; недооценивают риск ССЗ у женщин не только пациенты, но и медики, несмотря на то, что у женщин ССЗ возникают позднее и часто проявляются на фоне множественных факторов риска.

В то же время развитие ССЗ и их осложнений у женщин имеют ряд отличий от проявлений у мужчин:

- у женщин эти болезни возникают на 10 лет позднее, чем у мужчин, что связано с действием эстрогенов, которые выполняют защитную роль до наступления менопаузы, после ее возникновения риск развития ССЗ значительно повышается;
- симптомы заболевания у женщин нередко менее выражены и специфичны, развитие ССЗ – медленное, оно сопровождается прогрессивной усталостью, сопряженной с постоянной «работой по совместительству: на службе и в семье» (рис.1), реже развивается классический синдром стенокардии, которая обуславливает у женщин больший риск смерти от повторных событий и прогрессирования сердечной недостаточности;
- женщины и мужчины по-разному отвечают на терапевтические мероприятия, причину этого следует искать на генетическом уровне (рис. 2);

• до настоящего времени нет достаточного количества клинических исследований по изучению ССЗ только у женщин, результаты которых смогли бы оптимизировать диагностику и лечение этой патологии.

Именно программа «Женщины в Сердце» должна дать ответы на все эти набравшие вопросы.

Как указывалось, максимальное количество летальных исходов обусловлено ИБС, которая часто является фатальным заболеванием, а так как почти у 2/3 женщин, умирающих внезапно, не обнаружено признаков заболевания, то достаточно важным являлось предотвращение у них коронарной болезни. Только в Соединенных Штатах Америки больше полмиллиона женщин умирают от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно, это превышает не только число смертных случаев у мужчин, но и объединенный итог от последующих семи причин смерти у женщин – приблизительно одна смерть каждую минуту [5].

По результатам исследований WHI (Инициатива во имя здоровья женщин) и HERS (Сердце и эстроген/прогестин заместительное исследование), комбинация лечения ССЗ и гормональной заместительной терапии может вызывать неблагоприятные эффекты у женщин. Эти данные подчеркивают важность практических исследований по изучению и профилактике хронических заболеваний.

Изданные в 2004 году рекомендации, составленные рабочей группой Американской ассоциации сердца под председательством Logi Mosca, стали первым основанным на доказательствах документом по профилактике ССЗ у женщин с широким диапазоном кардиоваскулярного риска [3]. Идентификация ССЗ на ранних стадиях заболевания за прошедшие десятилетия улучшилась, и это привело к стиранию граней между первичной и вторичной профилактикой. Концепция ССЗ по принципу категорического «есть или нет» была заменена прогрессивной оценкой существующего континуума (т.е. длительного развития) кардиоваскулярного риска [7].

В таблице 1 представлены спектр сердечно-сосудистого риска, группы риска, абсолютная вероятность коронарного события в последующие 10 лет в соответствии с Фремингемским подсчетом риска для женщин. Клинический диагноз и стратегия верифицированы в категориях высокого, среднего и низкого рисков.

Эта таблица позволяет врачам приводить в соответствие интенсификацию воздействия на факторы риска с

Таблица 1. Спектр сердечно-сосудистого риска у женщин

Степень риска	Глобальный риск (абсолютный риск ИБС за 10 лет), %	Клинические примеры
Высокий	>20	• Диагностированная ИБС • Эквиваленты ИБС: церебрально-васкулярное заболевание¹, атеросклероз периферических артерий, аневризма брюшной аорты, сахарный диабет, хроническая болезнь почек²
Промежуточный	От 10 до 20	• Субклиническая ИБС³ (к примеру, выявление кальцификации коронарных артерий) • Метаболический синдром • Множественные факторы риска⁴ • Значимое повышение единичного фактора риска⁵ • Наличие близкого(их) родственника(ов) первой линии с ранним началом (возраст: <55 лет для мужчин и <65 лет для женщин) и атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием
Низкий	<10	• Может включать женщин со множественными факторами риска, метаболическим синдромом, с одним фактором риска или без них
Оптимальный	<10	• Оптимальные уровни факторов риска и здоровый образ жизни

¹ Цереброваскулярное заболевание может не опосредовать высокий риск ИБС, если поражены сосуды выше сонных артерий. Сужение сонных артерий >50% (с наличием симптоматики или бессимптомное) свидетельствует о высоком риске.

² По мере прогрессирования хронической болезни почек кардиоваскулярный риск увеличивается.

³ Некоторые пациентки с субклинической ИБС имеют 10-летний риск ИБС >20% и должны быть отнесены к категории высокого риска.

⁴ Пациентки со множественными факторами риска относятся в любую из трех категорий риска.

⁵ Большинство женщин со значимым повышением единичного фактора риска будет иметь 10-летний риск <10%.

Таблица 2. Классификация и уровни доказанности

Классификация и уровни доказанности	Значимость рекомендаций
Классификация	
Класс I	Вмешательство полезно и эффективно
Класс IIa	Есть доказательства/мнения в пользу целесообразности/эффективности
Класс IIb	Полноценность/эффективность менее убедительно подтверждена доказательствами/мнениями
Класс III	Вмешательство не полезно/не эффективно и может быть вредным
Уровень доказанности	
A	Данные получены в большом количестве рандомизированных клинических исследований, включающих большое число пациентов
B	Данные получены в единичном рандомизированном исследовании или в иных нерандомизированных клинических исследованиях
C	Данные базируются на мнении экспертов, описании клинических случаев или стандартах терапии
Степень обобщения	
1	Очень вероятно, что результаты распространяются на женщин
2	Вероятно, что результаты могут распространяться на женщин
3	Маловероятно, что данные распространяются на женщин
0	Невозможно определить, распространяются ли данные на женщин

уровнем кардиоваскулярного риска. Рекомендации разработаны для оптимизации профилактики ССЗ для женщин от 20 лет и старше, их внедрение может отличаться в разных странах и регионах по культурным, медицинским и экологическим причинам, а также с учетом индивидуальных факторов, влияющих на продолжительность жизни.

Методические рекомендации экспертов ААС, направленные на предотвращение ССЗ, составлены с учетом последних данных по каждому вопросу. Они представляют собой резюме самых современных разработок американских специалистов по каждому конкретному вопросу. Для систематизированного литературного обзора было отобрано более 6 тыс. статей по следующим темам: гиперлипидемия, диабет, снижение веса, диета, физическая

активность, антитромбоцитарная и антигипертензивная терапия, терапия бета-блокаторами, ИАПФ и ААП, применение варфарина при мерцательной аритмии, аспирин для первичной профилактики, заместительная гормональная терапия, терапия депрессии, курение, реабилитация, дополнительная терапия антиоксидантами, омега-3 жирными кислотами и фолиевой кислотой.

В рекомендациях использована система оценки классов и уровней доказанности, а также степень обобщения (распространенность данных на женский контингент больных ССЗ), представленная в таблице 2.

Клинические рекомендации по профилактике ССЗ у женщин, основанные на доказательствах, включены в таблицу 3, каждый раздел их сопровождается указанием на силу данных рекомендаций в соответствии с классом, уровнем доказанности и степенью обобщения для женского контингента. Рекомендации сгруппированы в категории: модификация образа жизни, главные устранимые факторы риска, профилактика мерцательной аритмии и инсультов, профилактическое назначение лекарств, класс III рекомендаций, объединяющий мероприятия, которые не рекомендуются для профилактики ССЗ.

Стратегии предотвращения ССЗ у женщин в клинической практике предполагает следующие этапы.

1. Оценка и определение категории риска: высокий, промежуточный или низкий.

2. Модификация образа жизни: прекращение курения, нормализация веса и соблюдение здоровой диеты, профилактика ССЗ у всех женщин (класс I рекомендаций) – главный приоритет в клинической практике.

3. Другие сокращающие риск ССЗ вмешательства должны быть расположены по убыванию (класс I > класс IIa > класс IIb), в пределах каждого класса – на основе доказательств, за исключением образа жизни, который является приоритетом для всех женщин (A > B > C).

4. Наибольший приоритет для вмешательства в клинической практике базируется на стратификации риска (высокий > промежуточный > низкий).

Таблица 3. Клинические рекомендации по профилактике ССЗ у женщин

Модификация образа жизни	
Курение	Следует постоянно поощрять женщин не курить, избегать пассивного курения (класс I, уровень доказанности B), степень обобщения-1
Физическая активность	Рекомендуется минимум 30 минут физической активности («накапливать» эти 30 минут в течение дня) умеренной интенсивности (например, быстрая ходьба). Такой уровень активности следует достигать во все дни недели (класс I, уровень доказанности B), степень обобщения-1
Кардиальная реабилитация	Женщины, недавно перенесшие острый коронарный синдром или вмешательство на коронарных артериях, с впервые возникшей или хронической (постоянной) стенокардией должны участвовать в программах по всестороннему воздействию на риск, таких как кардиальная реабилитация или выполняемая под руководством врача программа, направленная на снижение риска, осуществляемая на дому или в специальных (коммунальных) учреждениях (класс I, уровень доказанности B), степень обобщения-2
Здоровое питание	Рекомендуется постоянно придерживаться здорового питания, включающего потребление разнообразных фруктов, овощей, зерновых, молочных продуктов, с низким содержанием жира или обезжиренных, рыбы, бобовых, и источников белка с низким содержанием насыщенного жира (домашняя птица, нежирное мясо, источники белков растительного происхождения). Количество насыщенного жира – <10% общей калорийности пищи, пищевого холестерина – <300 мг/день. Следует ограничивать пищу, содержащую трансжирные кислоты (класс I, уровень доказанности B), степень обобщения-1
Поддержание/снижение веса	Рекомендуется поддержание/достижение индекса массы тела в пределах 18,5-24,9 кг/м ² и объема талии – <88 см. Поддержание/снижение веса следует осуществлять, регулируя баланс физической активности и потребления калорий, при наличии показаний и с помощью применения поведенческих программ (класс I, уровень доказанности B, степень обобщения-1)
Психосоциальные факторы	Женщинам с сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо избегать депрессии, а при показаниях – лечить (класс IIa, уровень доказанности B), степень обобщения-2
Омега-3 жирные кислоты	У женщин с высоким риском ¹ можно рассмотреть применение омега-3 жирных кислот в качестве дополнения к диете (класс IIb, уровень доказанности B), степень обобщения-2
Фолиевая кислота	При уровне гомоцистеина, превышающем норму, у женщин с высоким риском ¹ (кроме периода после процедур реваскуляризации) в качестве дополнения к диете можно применять фолиевую кислоту (класс IIb, уровень доказанности B), степень обобщения-2

Воздействие на основные факторы риска	
Артериальное давление – образ жизни	Стремиться к достижению оптимального уровня артериального давления <120/80 мм рт. ст. с помощью изменения образа жизни (класс I, уровень доказанности В), степень обобщения-1
Артериальное давление – лекарства	Фармакотерапия показана, если артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст., а также при меньшем его значении при наличии связанных с уровнем АД поражений органов-мишеней либо сахарного диабета. Тиазидные диуретики должны быть компонентом медикаментозной терапии у большинства больных, за исключением случаев, когда они противопоказаны (класс I, уровень доказанности А), степень обобщения-1
Липиды, липопротеины	Оптимальные уровни липидов и липопротеинов у женщин: ХС ЛНП <100 мг/дл (<2,6 ммоль/л), ХС ЛВП >50 мг/дл (>1,3 ммоль/л), триглицеридов <150 мг/дл (<1,7 ммоль/л), не-ЛВП ХС (общий ХС – ХС ЛВП) <130 мг/дл (<3,34 ммоль/л). Следует поощрять достижение этих уровней с помощью изменений образа жизни (класс I, уровень доказанности В), степень обобщения-1
Липиды – изменение питания (диетотерапия)	При высоком риске или повышенной концентрации ХС ЛНП в крови потребление насыщенных жиров должно быть <7% калорийности суточного рациона, пищевого холестерина – <200 мг в день. Кроме того, сократить поступление с пищей трансмерных жирных кислот (класс I, уровень доказанности В), степень обобщения-1
Липиды – фармакотерапия – высокий риск¹	При высоком риске и уровне ХС ЛНП ≥ 100 мг/дл ($\geq 2,6$ ммоль/л) терапию для снижения ХС ЛНП (предпочтительнее – статины) начинать одновременно с модификацией образа жизни (класс I, уровень доказанности А), степень обобщения-1 При высоком риске и уровне ХС ЛНП <100 мг/дл (2,6 ммоль/л) и отсутствии противопоказаний также следует начать терапию статинами (класс I, уровень доказанности В), степень обобщения-1 При высоком риске и низком уровнях ХС ЛВП или повышенном уровне не-ЛВП ХС начать терапию никотиновой кислотой (ниацином) ² или фибратами (класс I, уровень доказанности В), степень обобщения-1
Липиды – фармакотерапия – промежуточный риск³	Если на фоне модификации образа жизни (терапии, направленной на модификацию образа жизни), уровень ХС ЛНП составляет ≥ 130 мг/дл ($\geq 3,34$ ммоль/л), следует назначить лечение для снижения ХС ЛНП, предпочтительнее статины (класс I, уровень доказанности А), степень обобщения-1. После достижения целевого уровня ХС ЛНП, если снижена концентрация ХС ЛВП или повышен уровень не-ЛВП ХС, рекомендовано применение никотиновой кислоты (ниацина) ² или фибратов (класс I, уровень доказанности В), степень обобщения-1
Липиды – фармакотерапия – низкий риск⁴	У женщин с низким риском КБС следует рассмотреть терапию, направленную на снижение ХС ЛНП: • при ХС ЛНП ≥ 190 мг/дл ($\geq 4,9$ ммоль/л), если нет других факторов риска или существует только один; • при ХС ЛНП ≥ 160 мг/дл ($\geq 4,1$ ммоль/л), если существует несколько факторов риска (класс IIa, уровень доказанности В), степень обобщения-1 После достижения целевых уровней ХС ЛНП, при низкой концентрации ХС ЛВП или повышенном уровне не-ЛВП ХС можно рассмотреть терапию никотиновой кислотой (ниацином) ² или фибратами (класс IIa, уровень доказанности В), степень обобщения-1
Диабет	У женщин с сахарным диабетом должна быть осуществлена модификация образа жизни и использована фармакотерапия для достижения близкого к нормальному уровню гликозилированного гемоглобина (HbA1C <7%) (класс I, уровень доказанности В), степень обобщения-1
Медикаментозная профилактика	
Аспирин – высокий риск¹	У женщин с высоким риском при отсутствии противопоказаний необходимо применять аспирин в дозе 75-162 мг/сут, в случае его непереносимости – клопидогрель (класс I, уровень доказанности А), степень обобщения-1
Аспирин – промежуточный риск³	Следует рассмотреть терапию аспирином в дозе 75-162 мг в день у женщин с промежуточным риском, если достигнут контроль артериального давления или велика вероятность того, что ожидаемая польза от применения аспирина перевесит риск желудочно-кишечных осложнений (класс IIa, уровень доказанности В), степень обобщения-2
Бета-блокаторы	Бета-блокаторы применяют неопределенно долго у всех женщин, перенесших инфаркт миокарда или имеющих хронические ишемические синдромы (хроническую ИБС), при отсутствии противопоказаний (класс I, уровень доказанности А), степень обобщения-1
Ингибиторы АПФ	Ингибиторы АПФ следует применять у женщин с высоким риском* при отсутствии противопоказаний (класс I, уровень доказанности А), степень обобщения-1
Блокаторы рецепторов к ангиотензину	Блокаторы рецепторов к ангиотензину назначают в случае непереносимости ингибиторов АПФ у женщин с высоким риском и с клиническими признаками сердечной недостаточности или со сниженной (<40%) фракцией выброса (класс I, уровень доказанности В), степень обобщения-1
Мерцательная аритмия/предупреждение инсульта	
Варфарин – мерцание предсердий	У женщин с постоянной или пароксизмальной мерцательной аритмией необходимо использовать варфарин для поддержания МНО (международного нормализованного отношения) на уровне 2,0-3,0. Исключение составляют женщины с низким риском мозгового инсульта (<1%/год) либо с высоким риском кровотечений (класс I, уровень доказанности А), степень обобщения-1
Аспирин – мерцательная аритмия	Аспирин (325 мг/сут) у женщин с пароксизмальной или постоянной мерцательной аритмией применяют, если противопоказан варфарин, или при низком риске (<1%/год) мозгового инсульта (класс I, уровень доказанности А), степень обобщения-1
Вмешательства III класса	
Гормональная терапия	У женщин в постменопаузе не следует начинать комбинированную гормональную терапию эстрогеном и прогестином с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (класс III, уровень доказанности А) У женщин в постменопаузе нет необходимости продолжать комбинированную гормональную терапию эстрогеном и прогестином для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (класс III, уровень доказанности С) У женщин в постменопаузе не следует начинать или продолжать другие виды заместительной гормональной терапии (применять неуровновешенные эстрогены) с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний вплоть до появления результатов еще не завершенных исследований (класс III, уровень доказанности С)
Антиоксидантные добавки	Не следует назначать антиоксидантные витаминные добавки с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний до получения результатов еще незавершенных исследований (класс III, уровень доказанности А), степень обобщения-1
Аспирин – низкий риск⁴	Не рекомендуется рутинное применение аспирина у женщин с низким риском вплоть до получения результатов еще незавершенных исследований (класс III, уровень доказанности В), степень обобщения-2

¹Высокий риск определен как ИБС или эквивалент риска, или глобальный риск >20%.

²Никотиновая кислота, добавляемая к пищевым продуктам или принимаемая как витамин, не может заменить соответствующее лекарство (ниацин или другие препараты). Ниацин (никотиновая кислота), продаваемый без рецепта, следует применять только в том случае, если его назначение и контроль лечения осуществляет врач.

³Промежуточный риск определен как глобальный риск от 10 до 20%.

⁴Более низкий риск определен как глобальный риск <10%.

GI (generalizability index) – степень обобщения (для женщин); ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; КБС – коронарная болезнь сердца; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таблица 4. Приоритеты для предотвращения ССЗ в соответствии с категорией риска

Женщины с высоким риском (>20%)	
Класс I	Прекращение курения Физическая активность Здоровая диета Нормализация веса Контроль артериального давления Липидснижающая терапия (статинами) Терапия аспирином Терапия бета-блокаторами Терапия ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов к ангиотензину Контроль глюкозы у диабетиков
Класс IIa	Оценка/лечение депрессии
Класс IIb	Добавление омега-3 жирных кислот Добавление фолиевой кислоты
Женщины с промежуточным риском (от 10 до 20%)	
Класс I	Прекращение курения Физическая активность Здоровая диета Нормализация веса Контроль артериального давления Контроль липидов крови
Класс IIa	Терапия аспирином
Женщины с низким риском (<10%)	
Класс I	Прекращение курения Физическая активность Здоровая диета Нормализация веса Выраженность индивидуальных факторов риска ССЗ
Предотвращение инсульта среди женщин с мерцательной аритмией	
Класс I	Высокий/промежуточный риск инсульта – терапия варфарином Низкий риск инсульта (<1%/год) или противопоказания к варфарину – терапия аспирином

5. Избегать вмешательств, определяемых как класс III. Завершающий итог представленных рекомендаций – выделение приоритетов в предотвращении ССЗ в соответствии с категорией риска, что отражено в таблице 4.

Большинство вопросов, затронутых в статье, нуждаются в более подробном изложении, однако рамки публикации не позволили вместить все актуальные аспекты диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии у женщин. В последующих номерах автор продолжит освещение более узких патофизиологических проблем гендерных различий кардиоваскулярной патологии и современных фармакологических подходов к их решению.

Литература

1. Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання у жінок: підводна частина айсбергу // Нова медицина, 2005, № 4 (21), с.12-13.
2. Мітченко О.І. Менопаузальний метаболічний синдром // Нова медицина, 2005, № 4 (21), с.18-23.
3. AHA Scientific Statement. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women. Circulation. 2004; 109: 672-693.
4. D'Agostino R.B., Sr. Grundy S., Sullivan L.M. et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. CHD Risk Prediction Group. JAMA. 2001; 286: 180-187.
5. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285: 2486-2497.
6. Meinert C.L., Gilpin A.K., Unalp A. et al. Gender representation in trials. Control Clin. Trials. 2000; 21: 462-475.
7. Yusuf S., Reddy S., Ounpuu S. et al. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. Circulation. 2001; 104: 2746-2753.

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

Сердечно-сосудистая патология: гендерные различия

Лечат ли заболевания сердца у женщин иначе, чем у мужчин? Эта тема стала предметом обсуждения на страницах январского номера журнала Circulation.

В этом его выпуске, а также в других ведущих медицинских журналах, сообщается об успехах в изучении гендерных различий при сердечно-сосудистой патологии.

Диагностика и лечение

В Британском исследовании было установлено, что женщины со стенокардией напряжения реже, чем мужчины, проходят обследование, подвергаются реваскуляризационным процедурам или получают профилактическую терапию. Также обнаружено, что при последующем наблюдении в течение года частота коронарных событий и смерти у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин.

ЭКГ для женщин

Исследователи проанализировали результаты электрокардиограмм более 38 тысяч женщин из 40 медицинских центров и обнаружили, что интерпретация теста с учетом меньших размеров сердца способствует более эффективному выявлению повышенного риска коронарных событий у женщин.

Хирургические вмешательства

Женщины в 1,5 раза чаще, чем мужчины, поступают в стационары на повторное лечение по поводу нестабильной стенокардии и застойной сердечной недостаточности в первый год после коронарного шунтирования.

Аспирин и инсульт

В крупном контролируемом плацебо клиническом испытании Women's Health Initiative выявлено, что малые дозы аспирина, принимаемые женщинами, уменьшают частоту возникновения инсульта на 17%, что подтверждено результатами последующего

метаанализа. Остается неясным, в чем причина гендерноспецифических различий в эффекте малых доз аспирина при первичной профилактике инсульта.

Женское восприятие

Сотрудники колледжа фармации и кардиоваскулярного центра штата Мичиган сделали интересное наблюдение. В исследовании, в котором приняли участие 142 женщины и 348 мужчин с заболеваниями сердца, обнаружено, что женщины воспринимали свое состояние как менее серьезное и изнурительное, чем мужчины, даже испытывая больше ограничений в повседневной жизни и принимая большее количество лекарств.

Информированность

По данным опроса 2005 года, более 55% женщин знают, что заболевания сердечно-сосудистой системы являются основной причиной смерти. Для сравнения: в 1997 году только 30% опрошенных продемонстрировали осведомленность по этому вопросу.

Профилактика

У женщин, которые следят за своим весом и ведут активный образ жизни, значительно снижается риск сердечно-сосудистых заболеваний, хотя соблюдение каждого из условий в отдельности – только контроль веса или активный образ жизни – менее эффективно.

Согласно результатам исследования The Women's Health Study, добавка витамина Е не защищала здоровых женщин от развития кардиоваскулярных заболеваний и онкопатологии. Объявляя эти результаты в 2005 году, руководитель исследования Элизабет Нэйбл советует женщинам сосредоточиться на доказанных способах предотвращения сердечных заболеваний: здоровом образе жизни, контроле таких доказанных факторов риска, как высокое артериальное давление и повышенный уровень холестерина.

Источник: www.americanheart.org

Интенсивная липидснижающая терапия и прогрессирование коронарного атеросклероза

Прогрессирование коронарного атеросклероза считается одним из важнейших предикторов коронарных событий. Интенсивная липидснижающая терапия (ИЛТ) в сравнении со стандартной терапией (СЛТ), особенно при острых коронарных синдромах, приносит дополнительную клиническую пользу.

Международный коллектив исследователей решил проверить гипотезу о том, что при ИЛТ аторвастатином в дозе 80 мг/сут замедляется развитие кальцификации коронарных артерий (ККА) в большей степени, нежели при СЛТ аторвастатином в дозе 10 мг/сут.

В 55 медицинских центрах Германии, Англии и России в 2001-2004 гг. проведено проспективное двойное слепое рандомизированное клиническое испытание с участием параллельных групп (A. Schmermund, S. Achenbach, T. Budde et al. Effect of Intensive Versus Standard Lipid-Lowering Treatment With Atorvastatin on the Progression of Calcified Coronary Atherosclerosis Over 12 Months: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Trial. *Circulation*. Jan. 24, 2006;113:427-437).

Первичный скрининг выполнен среди 1026 пациентов, были отобраны участники исследования в возрасте от 32 до 80 лет без реваскуляризации и перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, если они имели:

- два фактора риска коронарной болезни сердца из следующих: курение, гипертензия, сахарный диабет 2 типа, отягощенная наследственность, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ≥ 160 мг/дл;
- стенозы коронарных артерий $< 50\%$ (по данным ангиографии или отрицательного теста с физической нагрузкой);
- выраженность ККА ≥ 30 баллов (по шкале A. Agatston, 1990), по данным электроннолучевой компьютерной томографии (ЭЛКТ) высокого разрешения.

Во время четырехнедельного открытого вводного периода все участники исследования ($n=471$; возраст 61 ± 8 лет) получали 10 мг аторвастатина, им была выполнена первая ЭЛКТ. Затем пациентов с ККА ≥ 30 баллов и уровнем ЛПНП < 130 мг/дл рандомизировали в группы аторвастатина (доза – 80 мг/сут, 10 мг плацебо+2х40 мг препарата; $n=235$) и аторвастатина (доза – 10 мг/сут, 10 г препарата+2х40 мг плацебо; $n=236$). Повторную ЭЛКТ проводили через 12 месяцев, все лабораторные тесты и данные ЭЛКТ с целью маскировки оценивали в центральной лаборатории Германии. Первичной конечной точкой было изменение выраженности ККА к концу испытания.

В группе ИЛТ завершили испытание 187 пациентов, в группе СЛТ – 202; данные ЭЛКТ, доступные для анализа, получены у 175 и 191 больного соответственно.

К моменту окончания испытания уровень ЛПНП в группе аторвастатина 80 мг/сут снизился на 20% (с 106 ± 22 мг/дл в начале против 87 ± 33 мг/дл в конце испытания; $p < 0,001$), в то время как в группе аторвастатина 10 мг/сут он оставался стабильным (108 ± 23 мг/дл против 109 ± 28 мг/дл; $p = NS$). Кроме того, в группе ИЛТ отмечен тренд к снижению содержания С-реактивного белка.

Несмотря на значительные различия в уровнях ЛПНП у пациентов групп ИЛТ и СЛТ, различий по первичной конечной точке у них не получено. Прогрессирование объема ККА в сравнении с исходным у пациентов, получавших 80 мг/сут, составило 27% ($20,8-33,1\%$); у больных, применявших 10 мг/сут препарата ($19,1-30,8\%$; $p = 0,65$), – 25%. При проведении анализа «по протоколу» ($n=319$) и анализе данных только пациентов с хорошим качеством ЭЛКТ ($n=228$) результаты не изменились. Не выявлено и достоверной связи между прогрессированием ККА и уровнем ЛПНП, а также другими параметрами липидного профиля.

Частота побочных явлений у пациентов групп не различалась (около 50% в обеих группах). Новые сердечно-сосудистые события и рак зафиксированы у 12,4% участников, вынужденный отказ от вмешательства, в том числе из-за лабораторных отклонений, зарегистрированы у 11,5% пациентов в группе ИЛТ и у 9% – группы СЛТ, ни одного случая развития рабдомиолиза не обнаружено.

В отличие от прежних нерандомизированных исследований, в настоящем испытании в течение 12 месяцев не выявлено связи между уровнем снижения ЛПНП в результате ИЛТ и прогрессированием кальцифицирующего коронарного атеросклероза.

Среди вероятных объяснений такого негативного результата авторы отмечают, во-первых, возможно недостаточную чувствительность ЭЛКТ в оценке тонкой динамики объема атеросклеротической бляшки, поскольку метод сфокусирован только на один из ее компонентов; во-вторых, малую продолжительность вмешательства.

Тем не менее, отмечают исследователи, выяснилось, что взаимоотношения липидснижающей терапии, уровня ЛПНП, прогрессирования ККА и общего объема атеросклеротической бляшки, на самом деле, более комплексны и сложны, чем полагали ранее.

Источник: www.medmir.com;
www.circulation.ahajournals.org



А.В. Фонакин, д.м.н., Научно-исследовательский институт
неврологии РАМН, г. Москва

Антигипертензивная терапия на фоне цереброваскулярной патологии

За последние десятилетия достигнуты несомненные успехи в первичной диагностике, лечении и профилактике артериальной гипертензии (АГ): установлены основные механизмы формирования и прогрессирования АГ, создана концепция органов-мишеней АГ, раскрыт патогенез развития сердечно-сосудистых осложнений АГ, разработаны новые классы эффективных антигипертензивных препаратов, определены подходы к немедикаментозной и медикаментозной коррекции повышенного артериального давления (АД) с учетом стратегии сердечно-сосудистого риска. Однако ряд вопросов лечения АГ у пациентов с сосудистой патологией мозга остается дискуссионным.

Различные церебральные нарушения выявляются почти у половины лиц, страдающих АГ. Более того, по данным регистров инсульта, АГ диагностируется у 80-92% всех больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). В России ежегодно цереброваскулярные болезни вновь регистрируются у 456,9 тысячи человек, при этом инсульт развивается более чем у половины из них, соотношение кровоизлияний и ишемических нарушений мозгового кровообращения — 1:4-5. Риск повторного инсульта составляет 8-20%, а наличие АГ повышает этот риск еще на 34%. Далее, от 5 до 15% лиц пожилого возраста страдают деменцией, причем на долю сосудистой деменции, в том числе обусловленной АГ, приходится до 20% случаев.

Сегодня не вызывает сомнений факт, что своевременная и адекватная антигипертензивная терапия способна предотвратить развитие тяжелых сосудистых мозговых осложнений. Результаты различных метаанализов, в которые включены десятки тысяч больных, свидетельствуют о том, что систематическая антигипертензивная терапия позволяет снизить относительный риск и частоту инсультов на 20-50%. Кроме того, в 2001 году впервые получены убедительные доказательства позитивной роли антигипертензивной терапии в профилактике повторных нарушений мозгового кровообращения (PROGRESS).

Вместе с тем до сих пор существует ряд нерешенных и спорных вопросов гипотензивной терапии при цереброваскулярной патологии. Противоречия во взглядах на лечение АГ у этой категории больных в основном связаны с известным фактом нарушения ауторегуляции мозгового кровотока вследствие сосудистого гипертонического ремоделирования, сдвигом границ диапазона ауторегуляции вправо (в сторону более высоких значений

АД) и феноменом острого срыва реакций ауторегуляции при дополнительном значительном повышении АД. Кроме того, при ишемическом инсульте повышение АД может быть компенсаторной реакцией, направленной на поддержание кровотока в зоне гиперфузии, что является обоснованием выжидательной тактики в отношении немедленного снижения АД в острейшем периоде заболевания.

Основную дискуссию при определении тактики лечения больных с сосудистой патологией мозга вызывают следующие положения: степень активности антигипертензивной терапии, сроки ее начала и темпы снижения повышенного АД в остром периоде инсульта; целевой уровень АД при хронической форме сосудистой патологии мозга; и, наконец, наличие церебропротективных эффектов у разных классов лекарств антигипертензивных препаратов с точки зрения их приоритетного использования. В настоящее время имеются существенные отличия в тактике лечения АГ у больных с острыми и хроническими формами цереброваскулярной патологии. Поэтому целесообразным будет рассмотрение перечисленных дискуссионных вопросов именно с этих позиций.

Острый инсульт

Подходы к оптимизации ургентной антигипертензивной терапии у больных с ОНМК заслуживают особого обсуждения. По данным литературы, повышение АД в первые сутки инсульта регистрируется у 93% больных, причем у 88% уровень АД превышает «обычные» цифры, что может быть результатом множества различных причин. Так, АГ у больных с ОНМК может предшествовать инсульту, являться физиологической реакцией на ишемию головного мозга или повышение внутричерепного давления (при обширных инфарктах полушарной локализации, инфарктах мозжечка и внутримозговых кровоизлияниях с развитием острой обструктивной гидроцефалии); быть следствием активации симпатической (адренергической), ренин-ангиотензин-альдостероновой и кортизолной систем, результатом стресса, связанного с госпитализацией и развитием опасного для жизни заболевания и, наконец, реакцией на «белый халат».

В соответствии с этим, патогенетическое значение АГ у больных с ОНМК также весьма различно. Очевидно, что повышение АД, обусловленное внутричерепной гипертензией, имеет компенсаторный характер и направлено на поддержание адекватного перфузионного

давления. Существует определенная неуверенность по поводу риска и преимуществ снижения АД у больных с острым инсультом. Это лечение теоретически сможет уменьшить вероятность повторного внутримозгового и субарахноидального кровоизлияний, отека мозга, а также геморрагической трансформации инфаркта мозга. Однако снижение АД может уменьшить перфузию мозга и в условиях нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока способно привести к нарастанию ишемического повреждения. Поэтому формальная «нормализация» АД при данных обстоятельствах может оказаться фактором, вызывающим развитие дальнейшего необратимого повреждения головного мозга. Специально для оценки риска и преимуществ снижения АД больших рандомизированных исследований не проводилось. Однако три небольших контролируемых плацебо исследования блокаторов кальциевых каналов (нимодипин и никардипин) у больных с острым инсультом показали, что функциональный статус и ранняя выживаемость могут ухудшаться у больных, получавших лечение. Это может быть обусловлено тем, что гипотензия увеличивает объем инфаркта.

Доказательством защитной (компенсаторной) функции транзиторного повышения АД при ишемическом инсульте служит факт спонтанной нормализации АД при успешной церебральной ревазуляризации, в частности в результате медикаментозного тромболизиса. Кроме того, АГ при ОНМК в большинстве наблюдений имеет преходящий характер и к 3-7-м суткам ОНМК спонтанно регрессирует.

В целом, активность гипотензивной терапии определяется уровнем повышения АД, характером инсульта (ишемический или геморрагический), наличием сопутствующей или конкурирующей сердечно-сосудистой патологии. Сегодня общепринятым является следующее положение: от ургентного парентерального применения антигипертензивных средств можно воздержаться, если систолическое АД ниже 180 мм рт. ст., а диастолическое АД не превышает 105 мм рт. ст. Ранее парентеральное введение гипотензивных препаратов оправдано лишь в тех случаях, когда острое повышение АД имеет место при кровоизлиянии в мозг, острой гипертонической энцефалопатии, геморрагической трансформации инфаркта мозга, инфаркте миокарда, расслоении аорты.

Следует обратить внимание на то, что оптимальным уровнем систолического АД считают 160-180 мм рт. ст. и диастолического АД — 95-105 мм рт. ст., что ассоциируется с наименьшей частотой ранних и отсроченных сердечно-сосудистых и неврологических осложнений и менее выраженным резидуальным неврологическим дефицитом. Целью терапии должно быть умеренное снижение АД в течение дня, а не за минуты. Предпочтение отдается препаратам, исключаям срыв реакции ауторегуляции мозгового кровотока, а также легко титруемым. Согласно данным, представленным American Heart Association (Американской ассоциацией сердца), указанным требованиям более всего соответствуют α -, β -адреноблокаторы (лабеталол) и ингибиторы АПФ — каптоприл и эналаприл. Преимуществом этих препаратов является короткий период полураспада, поэтому прекращение инфузии быстро устраняет гипотензивный

эффект. Выраженное гипотензивное действие оказывает также блокатор кальциевых каналов нимодипин, широко применяемый в ангионеврологии при субарахноидальных кровоизлияниях для предупреждения вторичного вазоспазма церебральных артерий и нейропротекции.

Если больной ранее получал базисную антигипертензивную терапию, ее целесообразно продолжать и в остром периоде ОНМК. При этом рекомендуется поддерживать уровень АД выше «привычного» на 15-20 мм рт. ст. Через 7-10 дней от начала развития инсульта возможности ауторегуляции мозгового кровотока, как правило, улучшаются, вследствие чего снижается риск церебральной гипоперфузии из-за избыточной редукции АД. В этот период при отсутствии самопроизвольного естественного снижения АД проводится более активная гипотензивная терапия, в том числе для профилактики повторного инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. В литературе есть сведения о безопасном и эффективном применении в ранние сроки инсульта (начиная с 1-2-й недели заболевания) периндоприла, эпросартана, кандесартана. Однако следует помнить, что особая осторожность показана при лечении больных пожилого возраста (старше 60 лет) с окклюзирующими поражениями церебральных артерий.

Хронические формы сосудистой патологии мозга: последствия ОНМК, дисциркуляторная энцефалопатия

Современные представления о тесной взаимосвязи АГ с различными формами цереброваскулярной патологии подтверждают необходимость проведения антигипертензивной терапии. В настоящее время получены доказательства безопасности и эффективности активного снижения АД и у пациентов, ранее перенесших транзиторную ишемическую атаку либо инсульт, в том числе при АГ 1 и 2 степени, а также — высоком нормальном АД. Основной целью лечения данной категории больных является снижение риска не только повторных нарушений мозгового кровообращения, но и прогрессирования дисциркуляторной энцефалопатии, развития и усугубления когнитивных расстройств, деменции. Предотвращение инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти, сердечной и почечной недостаточности также являются условием улучшения отдаленного прогноза.

Основные принципы антигипертензивной терапии при сосудистой патологии мозга соответствуют общим принципам, которыми руководствуются терапевты: непрерывность, регулярность, использование препаратов современных классов. Вместе с тем приоритетный выбор конкретного антигипертензивного препарата по сей день считается важнейшим аспектом лечения АГ у больных с цереброваскулярной патологией. Действительно, традиционно цитируемые результаты крупномасштабных исследований последних лет подчеркивают преимущества конкретных антигипертензивных лекарств в плане предупреждения повторного инсульта: периндоприл в сочетании с индапамидом (PROGRESS) и эпросартан (MOSES). Однако нужно помнить, что большинство участников данных проектов получали комбинированное лечение 2-5 препаратами. Поэтому наиболее оптимальным представляется подход, основу

которого составляет не выбор одного даже самого «доказанного» препарата, а использование рациональной комбинации антигипертензивных средств, обязательно включающей лекарства, эффективные с позиций доказательной медицины. Так, анализ собственных данных продемонстрировал, что антигипертензивная комбинация при цереброваскулярной патологии может включать до 4-5 препаратов, число которых обычно пропорционально тяжести АГ. То есть наряду с выбором конкретного антигипертензивного препарата (или, в большинстве случаев, их сочетания) первостепенное значение имеет и степень снижения АД.

Это согласуется с выводами из исследования UKP1A о том, что снижение систолического АД на 12 мм рт. ст. и диастолического АД на 5 мм рт. ст. обуславливает снижение риска повторного инсульта на 34%, а также с результатами испытания PROGRESS, в котором комбинация периндоприла и индапамида, обеспечивая редукцию АД на 12/5 мм рт. ст. от исходного уровня, оказалась эффективной для вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения. В то же время снижение АД на 5/3 мм рт. ст., полученное в этом исследовании при монотерапии периндоприлом, не сопровождалось достоверным уменьшением риска повторного инсульта. Было установлено также, что блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы АПФ и, в меньшей степени, антагонисты кальция и диуретики вне зависимости от степени антигипертензивного эффекта индуцируют обратное ремоделирование и оказывают протективное действие на органы-мишени АГ. Это дает основание предположить существование дополнительных гуморальных (нейрогуморальных) механизмов, определяющих эффективность антигипертензивной терапии для вторичной профилактики церебральных осложнений АГ.

«Камнем преткновения» в спорах о стратегии и тактике лечения АГ при цереброваскулярной патологии между терапевтами и неврологами является вопрос о целевом уровне АД. Действительно, сегодня сложились два подхода к определению оптимального уровня снижения АД у больных АГ с целью профилактики развития кардиальных и цереброваскулярных осложнений:

- «кардиологический» — базируется на результатах контролируемых многоцентровых исследований, включавших преимущественно лиц с неосложненной АГ, и рекомендует врачам достигать у всех больных единого целевого уровня независимо от его исходных показателей;
- «неврологический» — основанный на клиническом изучении мозгового кровотока у лиц, страдающих АГ с цереброваскулярной патологией.

Согласно рекомендациям ВОЗ/МОАГ (1999), для большинства больных АГ с целью предупреждения органных поражений необходимо поддержание АД на уровне ниже 140/90 мм рт. ст. Для пациентов, страдающих сахарным диабетом или заболеванием почек, наилучший результат получен при более значительном снижении АД — до 130/80 мм рт. ст. Является ли этот уровень АД также целевым и при лечении больных, уже имеющих церебральные нарушения? В литературе довольно много данных, которые характеризуют риск развития повторных нарушений мозгового кровообращения

в зависимости от достигнутых уровней АД. Суммируя эти сведения, можно сделать вывод об отсутствии единого целевого уровня АД для больных с уже имеющейся цереброваскулярной патологией. Так, было установлено, что инцидентность повторного инсульта и его сопряженность с уровнем поддерживаемого АД различаются в зависимости от характера уже состоявшегося инсульта (инфаркт мозга или ишемия). После перенесенного кровоизлияния риск повторных мозговых осложнений напрямую пропорционален уровню диастолического АД. Наименьшую инцидентность церебрального поражения отмечали при диастолическом АД, равном 80 мм рт. ст. и ниже. У больных, перенесших ишемический инсульт, наименьший риск повторного инсульта регистрировали в диапазоне диастолического АД 80-84 мм рт. ст., а при дальнейшем понижении АД вновь нарастал. Кроме того, выявлены особенности динамики риска повторного нарушения мозгового кровообращения в зависимости от подтипа ишемического инсульта. Обнаружено, что после атеротромботического инсульта наименьшая частота рецидива церебрального события отмечалась при диастолическом АД 85-89 мм рт. ст., а после лакунарного — 80-84 мм рт. ст.

Исследования последних лет показали, что более значимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инсульта, является уровень систолического АД. Кроме того, важнейшим фактором, имеющим несомненное влияние на планирование целевого уровня АД, считают гемодинамически значимое окклюзирующее атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы. Так, установлено, что почти у половины больных с окклюзией сонной артерии происходило исходное снижение перфузии в одноименном полушарии. При этом зависимость между уровнем АД и риском инсульта у данной категории пациентов остается прямой и, в целом, наименьшая частота мозгового события регистрируется при систолическом АД 140-150 мм рт. ст. В случае двустороннего стеноза сонных артерий, превышающего 70% просвета сосудов, наблюдается не только значительное снижение перфузии мозга, но и обратная зависимость между уровнем систолического АД и риском развития инсульта, а наименьший риск отмечен при систолическом АД 160-170 мм рт. ст. Важно, что приведенные данные являются не просто результатом краткосрочного исследования мозговой перфузии, а получены в ходе пятилетнего проспективного наблюдения.

По-видимому, следует согласиться, что на практике использование представленных уровней систолического АД в качестве целевых для пациентов с цереброваскулярной патологией довольно проблематично, так как в реальной жизни мы не располагаем данными о состоянии перфузии мозга и ее изменениях в процессе антигипертензивной терапии. Кроме того, каких-либо сведений о целевых уровнях АД для больных с окклюзирующим поражением позвоночных артерий, сифона сонной артерии и интракраниальных артерий пока не получено. Наконец, подавляющее большинство пациентов с гипертензионной сосудистой патологией мозга имеют признаки поражения другого важнейшего органа-мишени АГ — сердца. Установлено, что при гипертонической энцефалопатии хроническая сердечная недостаточность (ХСН) развивается почти у 80% больных,

причем в половине случаев ХСН носит асимптомный характер и выявляется только при доплер-эхокардиографии. Вместе с тем наличие даже начальных стадий ХСН (I-II A) характеризуется формированием зависимости кровотока в позвоночных артериях от сократительной функции сердца. Это обстоятельство также нельзя игнорировать при планировании гипотензивной терапии.

С целью оптимизации подходов к лечению АГ при цереброваскулярной патологии в НИИ неврологии РАМН выполнен цикл исследований, по результатам которого определены маркеры гипореактивности сосудов мозга (другими словами, предикторы риска церебральной гипоперфузии при неадекватном снижении АД): наличие клинических признаков экстрапирамидного и/или псевдобульбарного синдрома, окклюзирующего поражения экстра- и интракраниальных артерий, а также деформаций магистральных артерий головы, очаговых (лакунарных) и диффузных (лейкоараоз) изменений вещества головного мозга, гипертрофии левого желудочка, ИБС. Необходимо обратить особое внимание, что перечисленные критерии сопоставимы по информативности. Например, выявление у пациента типичных признаков псевдобульбарного или экстрапирамидного синдрома сопряжено с наличием гипертрофии левого желудочка, очаговых (или диффузных) изменений вещества мозга. При невозможности по той ли иной причине инструментального обследования пациента это позволяет ориентироваться на клинические признаки.

Планирование желаемого уровня снижения АД у больных с цереброваскулярной патологией на фоне АГ должно строиться с учетом компенсаторных возможностей

церебральной гемодинамики. Ориентиром ее выраженного нарушения могут служить перечисленные выше маркеры гипореактивности сосудов мозга. При сохранности адаптационного резерва церебральной гемодинамики систолическое АД допустимо снижать на 20% и диастолическое АД – на 15%. При выраженных нарушениях в системе регуляции мозгового кровотока (т.е. при наличии у больного перечисленных маркеров) снижение систолического АД не должно превышать 15%, а диастолического АД – 10% от стартового уровня.

Следует обратить внимание на то, что подобный подход к планированию степени снижения АД кардинально отличается от принятой тактики лечения неосложненной АГ с целью первичной профилактики сосудистой патологии мозга, когда во главу угла ставится непременно достижение целевого уровня АД. Особенности лечения АГ у больных, имеющих церебральные осложнения АГ, обусловлены тем, что эти пациенты имеют разные адаптационные возможности сосудистой системы мозга и мозгового кровотока. Поэтому необходимость достижения единого уровня АД в результате антигипертензивного лечения представляется весьма сомнительной. По-видимому, речь должна идти об адекватной относительной редукции уровня АД, которая соответствует возможностям ауторегуляции мозгового кровотока и не приведет к дальнейшему ухудшению церебральной перфузии. Важно иметь в виду, что у больных АГ с цереброваскулярной патологией даже в случае небольшого, но длительного (в течение 3–5 лет) и стабильного снижения АД есть все основания для значительного улучшения отдаленного прогноза.

http://www.health-ua.com/

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Разделы медицины

- Аллергология
- Антибиотикотерапия
- Веб-обзоры
- Гастроэнтерология
- Геронтология
- Гинекология
- Дерматология
- Здравоохранение
- Иммунология
- Инфекционные заболевания
- Кардиология
- Клиническая медицина
- Конференции

Библиотека «Здоров'я України»

Узнайте больше...
Дізнайтесь більше...

Клиническая вероятность тромбоэмболии легочной артерии: пересмотренный Женевский счет

Определение клинической вероятности – важный компонент ведения пациентов с подозрением на легочную эмболию (ЛЭ), поскольку определение D-димера достаточно точно исключает диагноз у больных с низким и промежуточным риском, снижая необходимость выполнения дорогостоящих инвазивных диагностических тестов. В клинической практике наиболее часто используются правило (шкала) R. Wells и Женевский счет. Недостатком первого является введение в счет клинического суждения о более вероятном альтернативном диагнозе, что не может быть стандартизировано.

Для шкалы Женевского счета необходимо определять газовый состав артериальной крови, что нередко недоступно в реальной практике.

Швейцарские и французские ученые, принимавшие участие в создании Женевского счета, создали новое прогностическое правило для оценки клинической вероятности ЛЭ, основанное исключительно на доступных клинических данных (Le Gal G., Righini M., Roy P.-M. et al. Prediction of Pulmonary Embolism in the Emergency Department: The Revised Geneva Score. *Ann Intern Med.* Feb. 7, 2006;144:165-171).

В течение 2000-2002 гг. были изучены данные 965 последовательно поступивших в отделение неотложной помощи пациентов с подозрением на ЛЭ. Исключались больные, получающие антикоагулянты, с наличием противопоказаний к компьютерной томографии (КТ), с шоком, с предполагаемой продолжительностью жизни менее 3 месяцев.

Все участники были подвергнуты последовательной диагностической обработке. При клиническом обследовании регистрировались демографические характеристики, факторы риска, клинические признаки и симптомы венозного тромбоэмболизма (ЛЭ и тромбоза глубоких вен [ТГВ]), газовый состав крови, данные электрокардиографии и рентгенографии, отмечалась большая вероятность альтернативного диагноза. После этого рассчитывалась клиническая вероятность ЛЭ по Женевскому счету. Затем диагноз ЛЭ последовательно исключался:

- при концентрации D-димера (ELISA Vidas DD New Assay, bioMérieux, Marcy l'Etoile, Франция) <500 мкг/л (n=280);
- при позитивном тесте на D-димер негативным результатом компрессионной ультрасонографии (n=593) и также при невысокой клинической вероятности отрицательным результатом электронно-лучевой КТ (n=458);
- у больных с высокой вероятностью ЛЭ – негативными данными ангиографии (n=6). При неинформативных данных КТ использовалось вентиляционно-перфузионное сканирование. Таким образом, диагноз ЛЭ устанавливался при положительных результатах ультрасонографии (n=92), КТ (n=124), ангиографии (n=2) и сканирования (n=4).

Клинические переменные, статистически связанные с ЛЭ в однофакторном анализе, были включены в многофакторную логистическую модель. Из последней были выделены 8 независимых диагностических предикторов, составивших новое предсказательное правило (табл.).

Таблица. Пересмотренный Женевский счет

Возраст >65 лет	+1 балл
Предшествующие ЛЭ или ТГВ	+3 балла
Хирургическое вмешательство (под общей анестезией) или травма (нижних конечностей) в течение предшествующего месяца	+2 балла
Активное злокачественное новообразование	+2 балла
Односторонняя боль в нижних конечностях	+3 балла
Кровохарканье	+2 балл
Частота сердечных сокращений (ЧСС):	
75-94 в минуту	+3 балла
≥95 в минуту	+5 баллов
Боль при пальпации по ходу глубоких вен и односторонний отек нижней конечности	+4 балла

При сумме 0-3 балла определяется низкая клиническая вероятность ЛЭ; 4-10 баллов – промежуточная, ≥11 баллов – высокая.

В когорте пациентов данный пересмотренный счет ретроспективно был рассчитан у 956 участников. Площадь под характеристической ROC-кривой составила 0,74. В группе низкой вероятности ЛЭ (n=354) частота заболевания оказалась равной 9,0% (95% доверительный интервал [ДИ] 6,6-12,5%), в группе промежуточной вероятности (n=549) – 27,5% (95% ДИ 23,9-31,4%) и в группе высокой вероятности (n=53) – 71,7% (95% ДИ 58,4-82,0%).

Работоспособность данного правила была проверена на независимой когорте участников (n=749), включенных в проспективное исследование в сентябре 2002 – октябре 2003 г.г. по схожему дизайну. Период наблюдения составил 3 месяца.

Точность прогноза оказалась сходной с данными у первоначальной когорты. Площадь под характеристической ROC-кривой составила 0,74, частота ЛЭ в группах низкого (n=229), промежуточного (n=463) и высокого риска (n=57) соответственно – 7,9% (95% ДИ 5-12,1%), 28,5% (95% ДИ 24,6-32,8%) и 73,7% (95% ДИ 61,0-83,4%).

Авторы полагают, что пересмотренный Женевский счет может иметь большое клиническое значение, так как идентифицирует значительную группу пациентов низкого риска ЛЭ (<10%), у которых неинвазивные тесты (например, отрицательный тест на D-димер) снижают вероятность диагноза до 2%. Напротив, в группе высокой вероятности ЛЭ (>60%) использование инвазивных методов диагностики оправданно.

Тем не менее, авторы подчеркивают, что клиническая работоспособность разработанного правила должна быть установлена в большом проспективном исследовании.

Источник: www.medmir.com; www.annals.org



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

Лікування хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу

Артеріальна гіпертензія (АГ) є основним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД), підвищуючи частоту розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), інсульту, ретинопатії та нефросклерозу. Так, поєднання АГ та ЦД підвищує ризик серцевих та цереброваскулярних ускладнень у середньому в 5-6 разів порівняно з хворими на АГ без ЦД. Поширеність АГ серед хворих на ЦД майже вдвічі більша, ніж у людей без ЦД. При цьому за наявності ЦД проявляються такі фактори ризику серцево-судинних ускладнень, як центральне ожиріння, дисліпідемія, мікроальбумінурія, порушення коагулологічних властивостей крові, ознаки системного запалення.

В останні роки набула розвитку концепція «метаболічного синдрому» (синдрому Х, поліметаболічного синдрому), згідно якої ЦД 2 типу (або порушення толерантності до глюкози – «прихований» ЦД) і АГ є складовими вказаного синдрому, який також включає дисліпідемію (переважно підвищення вмісту тригліцеридів та зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності в плазмі крові), ожиріння (по андройдному типу – з відкладанням вісцерального жиру), ендотеліальну дисфункцію, мікроальбумінурію, порушення згортувальних властивостей крові, підвищення активності інгібіторів тканинного плазміногену-1, фактора фон Віллебранда, фібриногену), підвищення рівня сечової кислоти в крові, жирову дистрофію печінки, активацію процесів генералізованого запалення. Припускається, що в основі розвитку даного синдрому лежить зниження чутливості тканин до дії інсуліну – інсулінорезистентність, яка, в свою чергу, зумовлена генетичними та набутими

факторами (перш за все ожирінням). Таким чином, АГ і ЦД 2 типу в багатьох випадках мають спільні патогенетичні механізми. Можливий патогенетичний зв'язок спадкових чинників та факторів зовнішнього середовища у формуванні профілю ризику при АГ і ЦД приведено на рисунку 1.

Метою лікування АГ у хворих на ЦД є попередження розвитку серцево-судинних ускладнень та смерті. Таким чином, у хворого на АГ та ЦД необхідно намагатися усунути всі фактори серцево-судинного ризику. Рекомендовано змінити спосіб життя: припинити паління, контролювати масу тіла, збільшити фізичну активність, обмежити вживання кухонної солі та алкоголю. Дослідження останніх років встановили ефективність застосування статинів з метою попередження розвитку серцевих та цереброваскулярних ускладнень, особливо у хворих на ЦД, навіть при нормальному рівні холестерину у сироватці крові. Для хворих із супутнім захворюванням – дисліпідемією або після перенесеного інфаркту міокарда статини є обов'язковим компонентом лікування. За відсутності протипоказань назначають антитромбоцитарні препарати, найчастіше – ацетилсаліцилову кислоту.

Антигіпертензивна терапія у хворих на ЦД має деякі особливості. Перш за все це стосується цільового рівня артеріального тиску (АТ). На основі результатів багатоцентрових досліджень (HOT, UKPDS, ABCD, MDRD та деяких інших), цільовим АТ у хворих на ЦД вважають 130/80 мм рт. ст. Та, на жаль, у реальному житті вказаний цільовий АТ досягається тільки у 20-25% усіх пацієнтів. За даними різних досліджень, для його досягнення необхідно було застосувати комбінацію від 2,5 до 4 препаратів. Наявність протеїнурії (більше 1 г/добу) вимагає зниження рівня цільового АТ до 125/75 мм рт. ст.

Рекомендації ВООЗ та Міжнародного товариства гіпертензії (1999) до першої лінії антигіпертензивних засобів віднесли: діуретики, бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, альфа-адреноблокатори, блокатори ангіотензинових рецепторів. У 2003 році в Рекомендаціях Європейських товариств гіпертензії та кардіологів, а в 2004 році в Рекомендаціях Української асоціації кардіологів альфа-адреноблокатори було виключено з переліку препаратів першого ряду через можливий негативний вплив на розвиток деяких серцево-судинних ускладнень. Усі перелічені групи препаратів мають приблизно однаковий антигіпертензивний ефект в еквівалентних дозах і можуть застосовуватися для контролю АТ у хворих на ЦД.

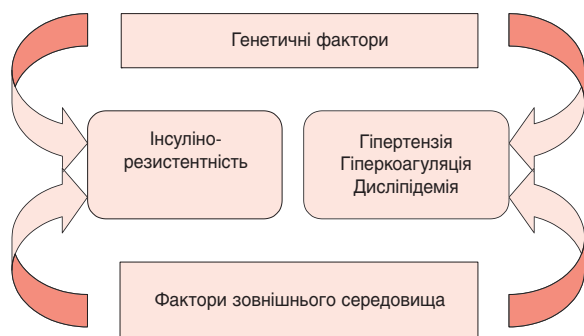


Рис. 1. Асоціація між інсулінорезистентністю та факторами ризику серцево-судинних захворювань (адаптовано з Hypertension and diabetes. Ed. C.E. Mogensen, 2003)

До сьогодні в літературі точиться суперечка про можливість підвищення ризику нових випадків ЦД при застосуванні деяких класів антигіпертензивних препаратів. Так, у дослідженнях LIFE, INVEST, ASCOT у групі хворих, яких лікували за допомогою бета-адреноблокаторів атенололу, спостерігалось підвищення частоти нових випадків ЦД на 20-30%. Дослідження CAPPP, INSIGHT та ALLHAT встановили значне зростання нових випадків ЦД при тривалому застосуванні тiazидних діуретиків, особливо у хворих з початково порушеною толерантністю до глюкози. Достеменно невідомо, чи є даний ефект наслідком прямого діабетогенного впливу вказаних препаратів, чи, навпаки, антидіабетогенні властивості проявляють референтні препарати. Слід пам'ятати про врахування подібних наслідків при початковому виборі терапії, особливо у пацієнтів з уже існуючими метаболічними порушеннями.

За останні роки з'явилися препарати, створені суто для лікування ЦД, але після їх дослідження було виявлено цілий ряд інших метаболічних ефектів, які можуть позитивно впливати на виникнення серцево-судинних ускладнень. До цих препаратів належать глітазони: селективні активатори g-рецепторів проліферації перкисом (g-PPAR), метформін, акарбоза. З іншого боку – в деяких антигіпертензивних засобів було встановлено позитивний вплив на метаболічні чинники і, відповідно, додаткові можливості лікування та/або попередження метаболічного синдрому і ЦД. Відомості про метаболічні властивості ряду препаратів наведено в таблиці 1.

Інгібітори АПФ. За даними багатоцентрових досліджень (CAPPP, UKPDS, HOPE), застосування інгібіторів АПФ у хворих на АГ та ЦД ефективно знижувало АТ та ризик розвитку серцевих, цереброваскулярних, ниркових ускладнень, а також ретінопатії. Інгібітори АПФ значно знижували інсулінорезистентність, а також виникнення нових випадків ЦД під час тривалого застосування у порівнянні з діуретиками і бета-адреноблокаторами. Крім того, інгібітори АПФ є абсолютно показаними у хворих зі значною гіпертрофією лівого шлуночка, серцевою недостатністю, ураженням нирок, після перенесеного інфаркту міокарда. Сьогодні інгібітори АПФ є найбільш рекомендованими препаратами першого вибору для антигіпертензивної терапії у хворих на ЦД.

Блокатори ангіотензинових рецепторів. На початку свого існування блокатори ангіотензинових рецепторів, враховуючи подібні механізми дії, рекомендували призначати за всіма вказаними вище показаннями при непереносимості інгібіторів АПФ. Результати багатоцен-

трових досліджень (RENAAL, IDNT, IRMA, MARVAL), проведених у хворих на АГ та ЦД з ураженням нирок, свідчать, що блокатори ангіотензинових рецепторів високоефективні в зниженні ризику прогресування ураження нирок, незалежно від їх антигіпертензивної дії. Дослідження LIFE встановило, що застосування лозартану виявилось більш ефективним, ніж атенололу, в плані попередження розвитку серцево-судинних ускладнень і смерті у хворих на АГ та ЦД з ознаками гіпертрофії лівого шлуночка. До того ж у хворих без ЦД частота його розвитку була на 25% менша під час прийому лозартану у порівнянні з атенололом. Результати цих досліджень довели, що вказані позитивні ефекти блокаторів ангіотензинових рецепторів не залежать від їх антигіпертензивної дії. На сьогоднішній день блокатори ангіотензинових рецепторів поряд із інгібіторами АПФ є препаратами вибору лікування хворих на АГ і ЦД з ознаками ураження нирок. Більш того, експерти вважають, що застосування препаратів, які блокують ренін-ангіотензинову систему (інгібіторів АПФ або блокаторів ангіотензинових рецепторів), є обов'язковим компонентом у комплексі терапії хворих на АГ та ЦД незалежно від їх впливу на рівень АТ.

Бета-адреноблокатори. Нині бета-адреноблокатори залишаються препаратами контролю АТ у хворих на ЦД. Їх ефективність щодо попередження ризику виникнення серцево-судинних ускладнень та смерті у хворих на АГ та ЦД було доведено у дослідженнях UKPDS, INVEST. У першому з них ефективність атенололу виявилась еквівалентною до каптоприлу. В другому – верапамілу. Враховуючи ці дані, бета-адреноблокатори залишаються препаратами, які застосовують при лікуванні АГ у хворих на ЦД. Перевагу слід надавати або кардіоселективним агентам або препаратам з вазодилататорними властивостями (карведілол, небіволол), які мають мінімальні можливі негативні метаболічні наслідки у порівнянні зі звичайними бета-адреноблокаторами.

Антагоністи кальцію. Експерти вважають, що застосування антагоністів кальцію недигідропірідинового ряду (верапаміл, дільтіазем) – більш ефективне у зменшенні протейнурії або попередженні її прогресування, ніж дигідропірідинових препаратів (амлодіпін, лацидипін, ніфедипін). Застосування інгібіторів АПФ (блокаторів ангіотензинових рецепторів) як препаратів першої лінії дуже часто вимагає ефективної комбінації для забезпечення адекватного контролю АТ. Комбінація з діуретиками та антагоністами кальцію є високоефективною та безпечною. Застосування антагоністів кальцію при АГ та ЦД також буде ефективним у хворих з ізольованою систолічною АГ.

Таблиця 1. Вплив антигіпертензивних та антидіабетичних засобів на інсулінорезистентність (модифіковано з Р.А. van Zwieten, G. Mancía, 2005)

Препарати	Ефект на інсулінорезистентність	Деталі
Глітазони (агоністи γ -PPAR)	↓ (сприятливий)	Агоністи γ -PPAR
Метформін	↓ (сприятливий)	Знижує продукцію глюкози печінкою
Акарбоза	Нейтральний або ↓ (сприятливий), слабкий	
α -адреноблокатори	↓ (сприятливий), слабкий	
Антагоністи кальцію	Не мають прямого ефекту (нейтральний)	
Інгібітори АПФ	↓ (сприятливий)	Можливо, через вплив на ангіотензин II та ендотелій
Блокатори рецепторів ангіотензину II, виключення – телмісартан	Нейтральний або ↓ (сприятливий), слабкий	Агоністи γ -PPAR
Тіазидні діуретики	↑ (несприятливий)	Зниження секреції інсуліну підшлунковою залозою
β -адреноблокатори	↑ (несприятливий) більш виразний у неселективних	
Препарати центральної дії (клонідін, α -метилдопа, моксонідін, рілменідін)	↓ (сприятливий), слабкий	Знижують симпатичну активність

Діуретики. Застосування низьких доз діуретиків є основним напрямком сучасної антигіпертензивної терапії, в т.ч. і у хворих на ЦД. Важливим моментом є те, що діуретики є обов'язковим компонентом будь-якої комбінованої антигіпертензивної терапії, необхідної для досягнення цільового рівня АТ. Можливі негативні метаболічні наслідки тривалого прийому тiazидних діуретиків найчастіше спостерігаються при застосуванні високих доз (еквівалентні 50–200 мг гідрохлортiazиду), які в повсякденній практиці майже не зустрічаються. Є відомості, що під час застосування терапевтичних доз індапаміду (1,5–2,5 мг) негативних метаболічних змін взагалі не виявлено.

Альфа-адреноблокатори. Результати дослідження ALLHAT довели, що терапія альфа-адреноблокаторами, у порівнянні з тiazидними діуретиками, призводила до підвищення частоти розвитку серцевих та цереброваскулярних ускладнень. Таким чином, експерти дійшли висновку про недоцільність застосування альфа-адреноблокаторів як засобів першої лінії лікування АГ. Найбільш раціонально застосовувати їх як третій або четвертий препарат у разі необхідності досягнення цільового рівня АТ.

Агоністи імідазолінових рецепторів. Це відносно нова група препаратів центральної дії. В Україні зареєстровано тільки препарат моксонідін. Ці препарати мають еквівалентний антигіпертензивний ефект до засобів першого ряду. Є відомості про сприятливі метаболічні ефекти моксонідину, які можуть мати переваги при лікуванні хворих на АГ та ЦД.

Комбінована антигіпертензивна терапія. Найважливішою передумовою максимального зниження серцево-судинного ризику у пацієнтів з АГ та ЦД є досягнення цільових показників АТ. Саме з огляду на це у багатьох пацієнтів з АГ виникає потреба у поєднанні двох і більше антигіпертензивних засобів. За даними дослідження HOT (1998) та інших спостережень, монотерапія будь-яким антигіпертензивним засобом забезпечує досягнення цільових показників АТ лише в 40–50% пацієнтів, переважно – з м'якою АГ; під час призначення другого препарату адекватний ефект зниження АТ досягається в 70%, третього – в 90% випадків. У пацієнтів з тяжкою АГ і діабетичною нефропатією цільові рівні АТ досягаються в середньому після призначення 3 і більше антигіпертензивних засобів.

Передумовами призначення комбінованої терапії у хворих на АГ та ЦД є:

- більш низький цільовий рівень АТ, ніж у хворих без ЦД;
- наявність метаболічних порушень;
- рання активація більшості патогенетичних ланок підтримки високого АТ (гіперсимпатикотонія, активація ренін-ангіотензинової та альдостеронової системи, ураження нирок, макро- та мікроангіопатія і т.п.);
- ранній розвиток уражень органів-мішеней;
- частіша резистентність АГ до лікування.

Комбінована антигіпертензивна терапія значно підвищує ймовірність досягнення цільових показників АТ, порівняно з монотерапією. Раціональна комбінація дозволяє підвищити ефективність лікування за рахунок використання різних механізмів дії з впливом на різні ланки патогенезу, потенціювання ефекту одного засобу дією іншого, збільшення тривалості дії, зменшення частоти побічних ефектів через можливість застосування більш низьких доз кожного із компонентів. Вдале призначення другого препарату дозволяє коригувати активацію контррегуляторних механізмів, яка нерідко спостерігається на фоні тривалої монотерапії та спричиняє послаблення або втрату антигіпертензивного ефекту. При цьому збільшується кількість пацієнтів, які відповідають на призначене лікування.

Практично усі групи препаратів першого ряду можна комбінувати між собою. Добре комбінуються лікарські засоби центральної дії та периферичні вазодилататори. Однак є певні розбіжності в ефективності таких комбінацій та застереження щодо виникнення побічних дій. Можливість комбінування основних препаратів згідно Рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2003) представлена на рисунку 2. На основі найбільш ефективних комбінацій антигіпертензивних агентів запропоновані комбіновані препарати з фіксованою дозою. В таблиці 2 наведено основні антигіпертензивні препарати на основі фіксованої комбінації.

Найпоширенішими є фіксовані комбінації, які містять інгібітори АПФ і тiazидний або тiazидоподібний діуретик. Перевагами такої комбінації є: підвищення антигіпертензивного ефекту інгібіторів АПФ діуретиками; відсутність несприятливих метаболічних ефектів, які виникають під час застосування тiazидних діуретиків у звичайних та високих дозах; запобігання ефекту «вислизування»

Таблиця 2. Приклади антигіпертензивних препаратів на основі фіксованої комбінації

Комбіновані групи	Компоненти	Торгова назва
Діуретик + бета-блокатор	Хлорталідон + атенолол	Тенорик, дінорик
	ГХТЗ + атенолол	Атенолол-Н
Діуретик + інгібітор АПФ	ГХТЗ + каптоприл	Капозид, каптопрес, капотіазид,
	ГХТЗ + еналаприл	Ко-ренітек, енап-Н, енафрил, еналозид, еналаприл-Н
	ГХТЗ + лізиноприл	
	Індапамід+ периндоприл	Ноліпрел, ноліпрел-форте
	ГХТЗ + квінаприл	Акузид
	ГХТЗ + фозиноприл	Фозид
	Індапамід + еналаприл	Ензікс
	ГХТЗ + телмісатан	Мікардіс плюс
Діуретик + антагоніст рецепторів ангіотензину II	ГХТЗ + лозартан	Гізаар, лозар-Н
	ГХТЗ + валсартан	Ко-діован
	ГХТЗ + кандесартан	Кандесар Н
Антагоніст кальцію + бета-блокатор	Фелодіпін + метопролол	Логімакс
	Амлодипін + атенолол	Амлодак-Ат,
Антагоніст кальцію + інгібітор АПФ	Верапаміл + трандалаприл	Тарка
	Амлодипін + еналаприл	Енадипін
	Амлодипін + лізиноприл	Еватор, гіприл-А

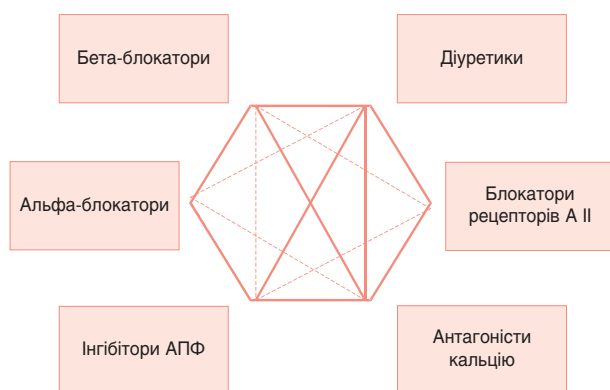


Рис. 2. Можливі комбінації різних класів антигіпертензивних засобів. Найбільш раціональні з них відмічено жирною лінією. Рамкою позначено класи антигіпертензивних засобів, ефект яких доведено результатами контрольованих багатоцентрових досліджень (адаптовано з рекомендацій ESH-ESC, 2003)

компонентів нейрогуморальної системи (реніну, ангіотензину II, альдостерону), характерному для тривалої терапії діуретиками або інгібіторами АПФ; спрощення режиму прийому препаратів і підвищення прихильності до тривалого лікування АГ; а також можливе зменшення вартості лікування порівняно із застосуванням двох окремих лікарських засобів.

Одним з важливих кроків у розвитку комбінованої антигіпертензивної терапії стала поява першого препарату з фіксованою низькодозовою комбінацією — периндоприл 2 мг + індапамід 0,625 мг (ноліпрел). Така комбінація дає можливість досягти терапевтичного ефекту у хворих на м'яку та помірну АГ, застосовуючи кожен із препаратів у дозі, яка значно менша за звичайну, рекомендовану для початку лікування пацієнта з підвищеним АТ. За необхідності збільшення дози призначають повнодозову комбінацію вказаних компонентів.

На сьогодиншньому етапі інтенсивно вивчається ефективність одночасного призначення інгібіторів АПФ та блокаторів ангіотензинових рецепторів при діабетичному ураженні нирок на фоні АГ. Було встановлено, що комбінація інгібіторів АПФ та блокаторів ангіотензинових рецепторів більш ефективна в плані зниження АТ і протеїнурії в порівнянні з окремим застосуванням цих препаратів. Таким чином, перші результати є обнадійливими і дають перспективи для подальшого вивчення.

В останні роки у лікарів з'явилася тенденція до обмеження призначення хворим на АГ і ЦД бета-адреноблокаторів та діуретиків, мотивуючи це їх негативним метаболічним ефектом. Дані багатоцентрових досліджень свідчать, що зазначені групи препаратів високоефективні при лікуванні таких хворих для попередження розвитку серцево-судинних ускладнень і смерті. Прямі порівняльні дослідження з іншими препаратами першого ряду не встановили переваг «нових» засобів (інгібіторів АПФ та антагоністів кальцію) перед ними. Тобто у пацієнтів високого ризику, якими є хворі на АГ і ЦД, більш важливим є зниження АТ в чистому вигляді. В той же час у хворих з метаболічним синдромом (до розвитку клінічних форм ЦД) застосування бета-адреноблокаторів та діуретиків, в порівнянні з іншими засобами, асоціюється з розвитком нових випадків ЦД і, тим самим, погіршенням прогнозу щодо серцево-судинних ускладнень. Саме у хворих цієї категорії з відносно низьким е-

сенс застосовувати більш дорогі інгібітори АПФ, антагоністи кальцію та блокатори рецепторів ангіотензину II для зниження ризику розвитку серцево-судинних та метаболічних ускладнень.

Таким чином, сучасне антигіпертензивне лікування хворих на АГ та ЦД повинно включати такі положення:

- ранній початок, в більшості випадків з комбінованої терапії;
- цільовий АТ — <130/80 мм рт. ст. за наявності протеїнурії (1г/л) — <125/75 мм рт. ст.;
- жорсткий контроль АТ;
- блокаду ренін-ангіотензинової системи (інгібітори АПФ або блокатори ангіотензинових рецепторів);
- захист органів-мішеней (в т.ч. нирок).

Література

1. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Київ, 2001. — 54 с.
2. Сіренко Ю.М., Маньковський Б.М. Артеріальні гіпертензії при ендокринних захворюваннях. Київ: Четверта хвиля, 2004. — 174 с.
3. 1999 WHO — ISH guidelines for the management of hypertension // J. Hypertension. — 1999. — V. 11. — P. 905-916.
4. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. — 2003. — V. 21. — P. 1011-1053.
5. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes // Diabetes Care. — 2003. — V. 26. — P. S80-S82.
6. Arauz-Pacheco C., Parrott M.A., Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. — Diabetes Care. — 2002. — 25. — P. 134-147.
7. Hansson L., Zanchetti A. et al. for the HOT Study Group. Effects of intense blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial // Lancet. — 1998. — 351. — P. 1755-1762 (25).
8. Hypertension and diabetes. Ed. C.E. Mogensen, London: Lippincott Williams, 2003. — 131 p.
9. 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.
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ. — 1998. — 317. — P. 703-713.
11. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ. — 1998. — 317. — P. 713-720.
12. Van Zwieten P.A., Mancia G. The metabolic syndrome — a therapeutical challenge. Amsterdam: van Zuinden, 2005. — 79 p.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ

Мікардіс® – таблетки, що містять 80 мг телмісартану, селективного антагоніста рецепторів ангіотензину II (AT1-типу).

МікардісПлюс® є комбінацією 80 мг телмісартану і 12,5 мг тiazидного діуретика гідрохлортiazиду.

Показання: лікування артеріальної гіпертензії.

Дозування: Мікардіс® Лише для дорослих: зазвичай 40 мг раз на добу. В окремих пацієнтів антигіпертензивний ефект може бути досягнутий при щодобовій дозі від 20 до 80 мг. Може застосовуватися разом з тiazидними діуретиками. МікардісПлюс® слід приймати один раз на добу. Максимальний антигіпертензивний ефект досягається через 4-8 тижнів. Максимальна доза при порушенні функції печінки легкого й середнього ступенів тяжкості складає 40 мг. Хворим на тяжку гіпертензію можливе застосування телмісартану до 160 мг на добу окремо та в комбінації з гідрохлортiazидом. Мікардіс® і МікардісПлюс® можна приймати з їжею або без неї.

Протипоказання: гіперчутливість до будь-якого інгредієнта; період вагітності і лактації; порушення відтоку жовчі при обструкції жовчного міхура; порушення функції печінки й нирок важкого ступеня. Для Мікардіс® – дитячий вік. Для МікардісПлюс® – гіпокаліємія та гіперкаліємія, відсутні дані щодо безпечності та ефективності МікардісПлюс® при застосуванні для лікування дітей та підлітків віком до 18 років.

Слід застосовувати з обережністю при: реноваскулярній гіпертензії; нирковій недостатності; пересадці нирки; зниженні внутрішньосудинного об'єму рідини; залежності судинного тону і функції нирок переважно від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (серйозні застійні серцеві порушення, виражена хвороба нирок, стеноз ниркової артерії); первинному альдостеронізмі; аортальному або мітральному стенозу; обструктивній кардіоміопатії; гіперкаліємії; порушенні функції печінки легкого й середнього ступенів; непереносимості фруктози; ішемічній кардіоміопатії. МікардісПлюс® може викликати порушення водно-сольового балансу.

Взаємодія: Телмісартан може підвищувати гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних агентів. При одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які можуть підвищити рівень калію або викликати гіперкаліємію: з дігоконом, літій, баклофеном, аміфостин, алкогелем, барбітуратами, наркотичними засобами, антидепресантами, симпатоміметиками необхідно проводити постійний моніторинг.

Побічні ефекти: інфекції сечового тракту і верхніх відділів дихальних шляхів, запороженість, запаморочення, порушення зору, абдомінальний біль, діарея, сухість у роті, диспепсія, неприємні відчуття у шлунку; біль у спині, грудній клітці, міалгія; судороги литкових м'язів; ГРВІ-подібні симптоми. Рідко можуть розвинутися випадки еритеми, свербіж, депресія, безсоння, блювання, брадикардія; тахікардія, гіпотензія; еозинофілія; тромбоцитопенія. Можливі поодинокі випадки ангіоневротичного набряку, кропив'янки. МікардісПлюс® може викликати електролітний дисбаланс, гіпергікемію і гепатобіліарні порушення, гіпотонію.

Умови та термін зберігання. Препарат зберігають в оригінальній упаковці при кімнатній температурі (не вище 30°C) у місці, недоступному для дітей. Термін придатності: Мікардіс – 4 роки, МікардісПлюс – 3 роки.

Виробник: Берінгер Інгельхайм Фарма і Ко. КГ, Німеччина.

Більш детальну інформацію можна отримати, ознайомившись з Інструкцією по застосуванню.

Реєстраційні свідоцтва:

Мікардіс® № UA/2681/01/01 від 22.02.05;
МікардісПлюс® UA/0465/01/02 від 19.01.04.

Література: 1. White WB, et al. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure. Amer J Hypertens. 2004;17:347-353. 2. Smith DHG, et al. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-response studies. Blood Press Monit. 2003;8:111-117. 3. Lacourciere, et al. A comparison of the efficacies and duration of action of the angiotensin II receptor blocker telmisartan and amlodipine. Blood Press Monit. 1998;3:295-302. 4. Shimada K, et al. Early morning surge in blood pressure. Blood Press Monit. 2001;6:349-353. 5. Elliot WJ. Cyclic and circadian variations in cardiovascular events. Amer J Hypertens. 2001;14:291S-295S. 6. Eguchi K, Kario K, Shimada K. Comparison of candesartan with lisinopril on ambulatory blood pressure and morning surge in patients with systemic hypertension. Am J Cardiol. 2003;92:621-624. 7. Data on file, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.



**Мікардіс® –
надійний контроль артеріального тиску, особливо
у вранішні години, коли ризик для пацієнта найвищий¹⁻³**



- ▲ Надійний контроль артеріального тиску тоді, як інші препарати втрачають свою ефективність^{1-3,7}
- ▲ Забезпечує органопротекторну дію¹⁻³
- ▲ МікардісПлюс®: додатковий ефект для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і осіб похилого віку⁷

МІКАРДИС®

ТЕЛМІСАРТАН

МІКАРДИСПЛЮС®

ТЕЛМІСАРТАН + ГІДРОХЛОРТИАЗИД



Научные и клинические достижения антитромбоцитарной терапии

В течение последнего десятилетия была установлена ключевая роль тромбоцитов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Действительно, выяснение столь важного значения тромбоцитов стимулировало разработку большого количества лекарственных препаратов, показавших свою эффективность в широкомасштабных исследованиях у больных с острыми коронарными синдромами, а также при чрескожных реваскуляризационных процедурах. Несмотря на то, что изначально тромбоциты рассматривали лишь как «свидетелей» процесса гемостаза, на сегодняшний день доказано, что они являются ключевыми

медиаторами как тромбообразования, так и воспаления. Новое понимание клеточных и генетических уровней этих явлений, возможно, приведет к разработке новых препаратов, угнетающих функциональную активность тромбоцитов более эффективно и безопасно, чем это выполняли предшествующие лекарственные средства.

Открытие важной роли тромбоцитов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний в определенной мере обязано удачному стечению обстоятельств. В начале производитель аспирина заверял пациентов, что он безопасен для сердца. Со временем было установлено,

что аспирин снижает частоту инфаркта миокарда, однако точный механизм этого действия объяснен не был. В итоге Джон Вейн получил Нобелевскую премию за описание механизма действия аспирина: путем угнетения активности ферментов циклооксигеназы аспирин уменьшает синтез тромбоксана A_2 — мощного медиатора агрегации тромбоцитов — активированными тромбоцитами. Несмотря на то, что ранее тромбоциты считались лишь пассивным звеном гемокоагуляционного каскада (как безядерные клетки с кратковременным периодом жизни), в настоящее время они рассматриваются как источник активного синтеза гуморальных факторов, стимулирующих одновременно процессы образования тромба и воспаления [2] (рис. 1). В данной статье описываются различные варианты антитромбоцитарной терапии, уже показавшие эффективность в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и находящиеся в стадии разработки, что стало возможным вследствие более полного понимания биологии тромбоцитов и открытия новых мишеней для угнетения их функциональной активности.

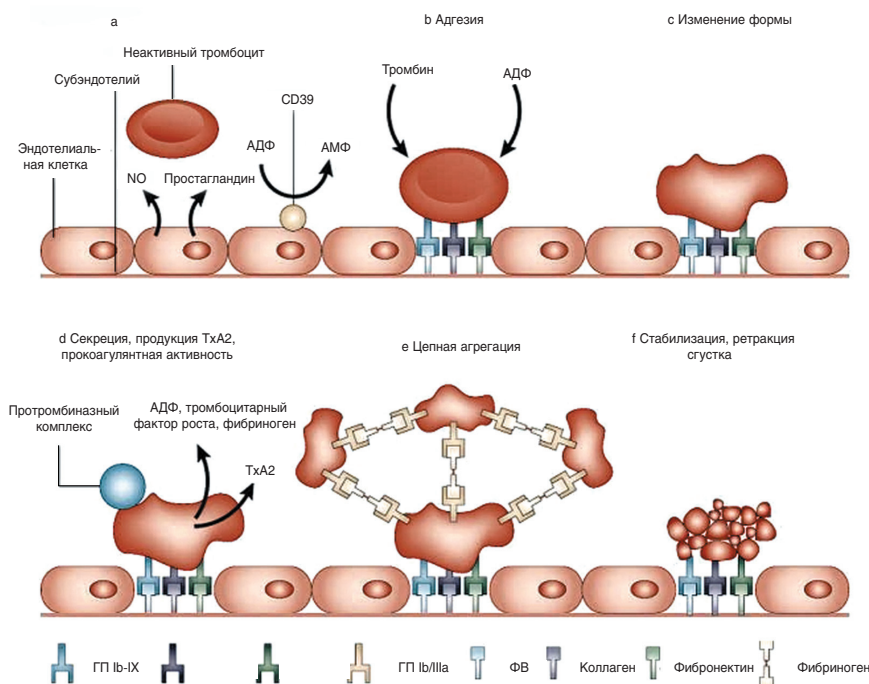


Рис. 1. Роль тромбоцитов в формировании тромба

А — циркулирующие тромбоциты обычно поддерживаются в неактивном состоянии благодаря простагландину и окиси азота (NO), которые высвобождаются эндотелиальными клетками, покрывающими стенку сосуда. Эндотелиальные клетки также экспрессируют на своей поверхности CD39, способный угнетать активность тромбоцитов путем превращения аденозиндифосфата (АДФ) — мощного индуктора активации тромбоцитов — в аденозинмонофосфат (АМФ). В,С — в местах повреждения стенки кровеносного сосуда тромбоциты адгезируют к обнаженному субэндотелию путем взаимодействия коллагена, фактора Виллебранда (ФВ) и фибронектина с их рецепторами на тромбоцитах — интегрином $\alpha 2\beta 1$, гликопротеином Ib/IX (ГП Ib/IX) и интегрином $\alpha 5\beta 1$, соответственно. Тромбин и АДФ способствуют переходу тромбоцита в активированное состояние. D — активированные тромбоциты высвобождают АДФ, тромбоцитарный фактор роста и фибриноген из гранул хранения, а также тромбоксан A_2 (TxA_2), который образуется в результате непосредственного биосинтеза. АДФ и TxA_2 способствуют изменению формы циркулирующих тромбоцитов и их активации. E — гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa на поверхности активированных тромбоцитов связываются с фибриногеном, что ведет к формированию фибриногеновых «мостиков» между тромбоцитами — заключительному этапу их агрегации. Данный процесс в сочетании с формированием фибринового каркаса (на рисунке не показан) заканчивается образованием тромбоцитарного тромба. F — дальнейшая ректракция сгустка ведет к образованию стабильного тромба.

Аспирин

В течение нескольких десятилетий антитромбоцитарная терапия была нацелена на тромбоксановый путь активации тромбоцитов и возможность его угнетения с помощью аспирина. Накопилось огромное количество клинических данных, подтверждающих эффективность аспирина при атеросклерозе [3]. В хорошо известном метаанализе Antiplatelet Trialists' Collaboration (ATC) было обнаружено почти 25% снижение относительного риска сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта при проведении антитромбоцитарной терапии, в первую очередь аспирином, в сравнении с плацебо [4]. Эти данные легли в основу широкого включения аспирина в стандартные режимы вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Наиболее замечательные в данной области результаты исследования ISIS-2 показали, что эффективность аспирина при остром инфаркте миокарда сравнима по значимости с внутривенным введением тромболитика стрептокиназы [5]. Таким образом, аспирин оказался эталоном лечения как для ишемических синдромов, так и для вторичной профилактики.

Новые клинические данные относительно аспирина

Даже в XXI веке продолжают поступать новые данные об особенностях действия аспирина. Не так давно уже переименованный Antithrombotic Trialists' Collaboration обновил свой метаанализ различными исследованиями, в основном касающимися аспирина [6], и пришел к выводу, что показания к применению аспирина должны распространяться и на популяции пациентов с сахарным диабетом, заболеваниями периферических артерий, стенозом каротидных артерий и конечными этапами патологии почек, требующими проведения гемодиализа. Это является важным у данных категорий пациентов независимо от того, перенесли ли они ранее ишемические осложнения. Роль аспирина в первичной профилактике у других популяций больных остается в определенной мере спорным вопросом [7-9]. Несмотря на то, что анализ ATC акцентировал внимание на комбинированных исходах ишемических осложнений (сочетание сосудистой смерти и инфаркта миокарда или инсульта), его результаты позволили прийти к выводу, что у категорий пациентов пожилого возраста с наличием ишемической болезни сердца применение аспирина ассоциируется с более низким показателем общей смертности [10].

Недавно проведенный анализ ATC показал также, что хроническое применение аспирина в дозах, превышающих 75 мг, не приводит к более выраженному эффекту в снижении частоты клинически значимых тромботических осложнений. Анализ результатов исследования «Клопидогрель при нестабильной стенокардии с целью профилактики рецидивов ишемических осложнений» (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events – CURE) также поддержал точку зрения об отсутствии большей эффективности у более высоких доз аспирина, назначение которых однако сопровождалось повышением частоты крупных кровотечений [11]. Полученные данные согласуются с постепенным снижением доз аспирина, рекомендуемых пациентам с цереброваскулярными заболеваниями [12, 13].

Разработка более совершенного, чем аспирин, препарата

Основываясь на понимании механизма антитромбоцитарного действия аспирина, становится возможной разработка более специфичных препаратов, влияющих на тромбоксановый путь активации тромбоцитов. Ридогрель – комбинированный ингибитор тромбоксан A_2 -синтазы и антагонист рецепторов к тромбоксану A_2 /эндопироксиду простагландина – уже прошел в исследовании RAPT (Ridogrel Versus Aspirin Patency Trial – Ридогрель против аспирина в открытии коронарных артерий) сравнение с аспирином у больных острым инфарктом миокарда, которым вводили стрептокиназу [14]. Ридогрелю не удалось улучшить раскрытие коронарных сосудов, по данным ангиографии, первичной конечной точки исследования, тем не менее, при ретроспективном анализе было отмечено снижение частоты вновь возникших ишемических проявлений. Тербогрель – другой препарат этой группы, представляющий собой активный при пероральном применении ингибитор тромбоксан A_2 -синтазы и антагонист рецепторов к тромбоксану A_2 [15]. В доклинических исследованиях он показал выраженную способность предупреждать развитие тромбозов [16]. Однако в исследовании на пациентах с первичной легочной гипертензией тербогрель снижал содержание метаболитов тромбоксана на 98%, что у большого количества пациентов сопровождалось резкой болью в ногах, и следовательно, ограничивало клиническое применение препарата [17]. Таким образом, до сих пор не удалось превзойти аспирин в его угнетающем действии на тромбоксан A_2 . Определенные клинические перспективы могут иметь другие модификации аспирина, например, как его производные, способствующие высвобождению окиси азота. В эксперименте аспирин, высвобождающий окись азота, снижал частоту рестенозов в сравнении с традиционной формой аспирина [18-20].

Концепция резистентности к аспирину

Несмотря на обилие данных в пользу применения аспирина и результатов, свидетельствующих о возможности еще более широкого его назначения, он остается условно оптимальным антитромбоцитарным препаратом [21]. Клиническим подтверждением этого является тот факт, что даже у пациентов, принимающих аспирин, могут возникать тромботические осложнения. В нескольких исследованиях острых коронарных синдромов у пациентов, принимавших аспирин, был установлен более высокий риск [22]. Таким образом, существует большая категория больных с клиническими проявлениями аспиринорезистентности, у которых, несмотря на прием аспирина, возникают ишемические осложнения.

Появляется все больше доказательств, что биохимическая резистентность к аспирину, установленная с помощью различных методов исследования тромбоцитов, – реальный факт, имеющий клиническую значимость и не поддающийся коррекции увеличением дозы аспирина. Распространенность аспиринорезистентности во многом зависит от применяемых диагностических тестов и исследований категорий больных и колеблется в пределах 5-40% [23]. Анализ, проведенный в клиниках Кливленда, выявил корреляцию между аспиринорезистентностью и клиническими исходами, а также установил, что у больных с резистентностью к аспирину, выявленной

с помощью экспресс-анализатора функционального состояния тромбоцитов, более чем в три раза возрастает вероятность развития ишемических осложнений в будущем (смерть, инсульт или инфаркт миокарда) [24]. Кроме того, Eikelboom et al. установили, что пациенты с атеросклерозом, у которых при приеме аспирина в моче повышалось содержание 11-дегидротромбоксана B_2 , более склонны к развитию ишемических осложнений в последующем [25]. Несмотря на то, что этот анализ достаточно важен для обоснования проведения подобных исследований по выявлению резистентности к аспирину, не исключено также, что повышенное содержание тромбоксана в моче просто является маркером более диффузного атеросклеротического поражения сосудов.

Ключевым этапом в истории с аспиринорезистентностью является окончательное установление генетической предрасположенности, которое в дальнейшем, возможно, потребует проведения крупномасштабного клинического исследования, несмотря на то, что понимание отдельных аспектов данного явления существует уже сегодня. Риск ишемических осложнений и потенциальная возможность инициирования развития аспиринорезистентности могут быть связаны с полиморфизмом тромбоцитов. Например, полиморфизм аллели PLA2 гликопротеина IIIa (субъединицы β) в большинстве (однако не во всех) исследований сопровождался повышенным риском тромботических осложнений, таких как раннее развитие инфаркта миокарда и тромбоз стента, а также был связан с ответом организма на лечение аспирином [26–30]. Такая взаимосвязь была наиболее характерна для больных с повышенным уровнем фибриногена, при этом особый акцент делался на связи полиморфизма гена и микроокружения. Аллель PLA2 ассоциируется с большим родством гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa к фибриногену, что может приводить к более выраженному тромбообразованию в ответ на повреждение стенки сосуда [30]. Окончательное клиническое значение полиморфизма PLA2 будет установлено в дальнейших исследованиях. Определенное значение в повышении тромботической готовности и, возможно, аспиринорезистентности может иметь полиморфизм тромбоцитарных рецепторов к коллагену и фактору Виллебранда [31]. Кроме того, в ряде исследований была установлена связь повышения экспрессии транспортной РНК тромбоцитарной циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и резистентности к аспирину, однако этот факт остается спорным [32].

Независимо от причины, лежащей в основе аспиринорезистентности, для увеличения эффективности анти-тромбоцитарной терапии необходима разработка новых препаратов. Ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa и тирофибидины являются двумя классами таких препаратов, широко изучаемых в настоящее время.

Ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa

На мембране тромбоцитов обнаружено большое количество гликопротеиновых (ГП) рецепторов IIb/IIIa, относящихся к семейству интегринов. Они традиционно считаются окончательным звеном агрегации тромбоцитов, общим для всех путей их активации. Являясь «дирижером» целого комплекса функций, эти рецепторы вовлечены в передачу сигналов как изнутри наружу, так и

снаружи во внутрь клетки [33]. Существует также большой пул внутренних рецепторов, которые могут активироваться в ответ на мощные агонисты [34–37]. Наблюдения за больными с тромбастенией Гланцмана, характеризующейся нарушением функции рецепторов ГП IIb/IIIa, способствовали разработке терапевтических средств, способных блокировать эти рецепторы. Первым представителем этого класса препаратов был внутривенный ингибитор ГП IIb/IIIa амбиксимаб, представляющий собой Fab-фрагмент измененных моноклональных антител мыши. Другие антагонисты рецепторов ГП IIb/IIIa, включая эптифибатид, являются циклическими гептапептидами с лизин-глицин-аспарагиновой (KGD) последовательностью либо непептидными производными тирозина, к которым относится тирофибан.

Доказательства в поддержку применения внутривенных ингибиторов ГП IIb/IIIa при чрескожных вмешательствах на коронарных сосудах (ЧКВ) многочисленны [38]. Амбиксимаб показал выраженное позитивное воздействие на отдаленную смертность у больных, подвергшихся ЧКВ [39], эптифибатид и тирофибан уменьшали также частоту ишемических осложнений у пациентов после ЧКВ [40, 41]. Успех ингибиторов ГП IIb/IIIa у больных с острыми коронарными синдромами наиболее выражен у лиц, перенесших ЧКВ [42]. Это может зависеть от соотношения времени повреждения стенки сосуда и начала лечения, два эти аспекта при ЧКВ тесно связаны между собой, хотя при спонтанных разрывах атеросклеротической бляшки и тромбозе такая связь может быть и не столь тесной. Следовательно, снижение риска, обусловленное применением этих препаратов при лечении острых коронарных синдромов, в целом является более умеренным. Выраженный успех от этой группы препаратов ограничивается пациентами, у которых определяются повышенные уровни тропонинов, отражающие закупорку мелких сосудов и некроз миокарда [43–45]. Успех применения рассматриваемых препаратов распространяется и на больных с сахарным диабетом, как при проведении им ЧКВ, так и при лечении ОКС, [46–47] что возможно, связано с большей склонностью тромбоцитов к участию в тромбообразовании у этой категории пациентов [48–49].

Пероральные ингибиторы ГП IIb/IIIa: отдельная история

В отличие от обнадеживающих данных, полученных при изучении внутривенных ингибиторов ГП IIb/IIIa, результаты исследования пероральных форм этой группы препаратов вызвали разочарование [50]. Во всех исследованиях III фазы пероральных ингибиторов ГП IIb/IIIa было обнаружено, что они при отсутствии какого-либо значительного успеха приводят к тяжелым кровотечениям. Проведенный метаанализ четырех крупных исследований пероральных ингибиторов ГП IIb/IIIa не смог выявить успеха их применения, а напротив, показал реальное увеличение общей смертности при назначении этих препаратов [51].

Будущее ингибиторов ГП IIb/IIIa

Несмотря на то, что внутривенные формы ингибиторов ГП IIb/IIIa продемонстрировали значительные терапевтические преимущества, вряд ли будут предприняты

попытки к их дальнейшему совершенствованию. Наиболее целесообразным развитием в области внутривенных ингибиторов ГП IIb/IIIa может стать расширение их использования у тех категорий пациентов, у которых в клинических исследованиях будет выявлена их эффективность [63]. Кроме того, будет продолжено изучение комбинаций этого класса препаратов с фибринолитиками и/или низкомолекулярным гепарином эноксапарином при остром инфаркте миокарда, инсульте и ишемических поражениях конечностей [64–67].

Тиенопиридины

Клопидогрель и его предшественник тиклопидин относятся к тиенопиридинам, в основе действия которых лежит антагонизм к аденозин-5'-дифосфат рецепторам. Эти препараты являются необратимыми ингибиторами тромбоцитов, действующими в течение всего их периода жизни. Клопидогрель отличается от тиклопидина наличием в своей структуре дополнительной карбоксиметильной группы. Он необратимо соединяется с рецептором P2Y₁₂, этот подтип АДФ-рецепторов связан с усилением агрегации и секреции тромбоцитов.

Имеется достаточно большое количество данных, подтверждающих эффективность тиклопидина при таких состояниях, как перемежающаяся хромота, нестабильная стенокардия, операции аортокоронарного шунтирования, шунтирования периферических артерий, а также при цереброваскулярных заболеваниях [68–74].

Однако тиклопидин в редких случаях приводит к нейтропении, что требует периодического контроля количества лейкоцитов для выявления и предупреждения этого потенциально опасного для жизни осложнения.

Таблица 1. Завершенные исследования клопидогреля

Исследование	Количество пациентов	Исследуемая популяция пациентов
CAPRIE	19 185	Перенесенный инфаркт миокарда, инсульт, заболевания периферических артерий
CREDO	2 116	Чрескожные вмешательства на коронарных сосудах
CURE	12 562	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без элевации сегмента ST.
PCI-CURE	2 658	Ветвь исследования CURE, проводившаяся среди больных, которые подверглись чрескожным операциям на коронарных сосудах

Еще реже тиклопидин вызывает тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) [75]. Как сейчас известно, ТТП в этих случаях связана с приобретенным дефицитом плазменной металлопротеазы ADAMTS13, расщепляющей фактор Виллебранда (ФВ) [76, 77]. Такие гематологические особенности привели к замене тиклопидина клопидогрелем.

Исследование CAPRIE: клопидогрель положен на карту

Клопидогрель считается особо перспективным антитромбоцитарным препаратом, поэтому он активно изучался в ряде исследований (табл. 1). В проекте «Клопидогрель в сравнении с аспирином у пациентов с риском ишемических осложнений» (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events – CAPRIE) клопидогрель сравнивали с аспирином в дозе 325 мг один раз в сутки у больных с атеросклеротическим поражением

сосудов [78]. Применение клопидогреля приводило к снижению относительного риска сосудистой смерти, ишемического инсульта и инфаркта миокарда на 8,7% по сравнению с аспирином. Это особо примечательно, так как назначение аспирина само по себе считается активным контролем этих состояний, имеющим выраженную эффективность в сравнении с плацебо. Таким образом, если в исследовании CAPRIE сравнивать клопидогрель с плацебо, то значимость снижения риска будет намного более выраженная. Последующий анализ результатов CAPRIE выявил снижение необходимости в госпитализации по причине ишемических осложнений (а именно – нестабильной стенокардии, транзиторных ишемических атак и артериальной ишемии конечностей) и эпизодов кровотечений, что имело статистически достоверный характер [79]. Таким образом, при сравнении с аспирином было установлено, что клопидогрель снижает частоту появления «жестких» ишемических конечных точек, предвестников этих конечных точек и вероятность возникновения геморрагических осложнений. К счастью, прием клопидогреля не приводил к увеличению частоты нейтропении и тромбоцитопении по сравнению с аспирином.

В одной из ветвей анализа CAPRIE было выявлено преобладание эффективности клопидогреля над аспирином, более выраженное у пациентов высокого риска, в частности среди перенесших операции реваскуляризации (которые кодировались в CAPRIE как «перенесенные операции на сердце»)[80]. У пациентов с диабетом также отмечался более заметный успех от лечения клопидогрелем, при этом большая выраженность снижения абсолютного риска наблюдалась у больных с инсулинзависимым диабетом [81]. Данный факт согласуется с предположением, что тромбоциты больных диабетом обладают большим протромбогенным потенциалом, а также соответствует данным о более высокой эффективности ингибиторов ГП IIb/IIIa у этой категории пациентов. Более выраженный по сравнению с аспирином успех от лечения клопидогрелем отмечался и у тех больных, у которых в анамнезе до включения в исследование CAPRIE были ишемические осложнения [82]. Таким образом, здравый смысл подсказывает, что у пациентов с исходным большим риском тромбоцитарных осложнений наблюдается более выраженное снижение риска при использовании более мощной антитромбоцитарной терапии, в частности клопидогреля. Будущим исследованиям предстоит проверить эту гипотезу.

Концепция двойной антитромбоцитарной терапии

Несмотря на установленное превосходство клопидогреля по сравнению с изолированным назначением аспирина, угнетение сразу двух путей активации тромбоцитов является еще более эффективным в профилактике тромбообразования. Многочисленные экспериментальные исследования на животных подтверждают это предположение [83, 84]. Работы ex vivo также свидетельствуют, что клопидогрель превосходит аспирин в способности угнетать активацию и агрегацию тромбоцитов, однако их комбинация имеет синергический антитромбоцитарный эффект [85]. Имеется большое количество данных, подтверждающих, что комбинированное применение аспирина и тиклопидина более эффективно, чем изолированное назначение каждого из этих препаратов [86].

Данные литературы относительно стентирования коронарных сосудов поддерживают точку зрения о превосходстве двойной антитромбоцитарной терапии над назначением одного аспирина, а также, что особенно важно, над комбинацией аспирина с варфарином [87, 88]. Таким образом, при стентировании артерий антитромбоцитарные эффекты препаратов оказываются более значимыми, чем антикоагулянтные. Более того, двойная антитромбоцитарная терапия ассоциировалась с меньшей частотой обширных кровотечений, чем одновременное назначение аспирина с варфарином. Хотя эти исследования стентирования касались непосредственно комбинации аспирина с тиклопидином, было также выявлено, что сочетание назначения аспирина с клопидогрелем не уступает по своей эффективности предыдущей комбинации [89].

Тот же патогенез, что был характерен для стентирования коронарных сосудов — активация тромбоцитов, оказался актуальным и при постановке стентов в артерии других бассейнов. В настоящее время стентирование сонных артерий вытеснило хирургическую каротидную эндартерэктомию [91]. В ретроспективном анализе пациентов высокого риска, подвергшихся каротидному стентированию, было выявлено, что назначение клопидогреля в сочетании с аспирином в течение четырех недель эффективно предупреждает тромбоз стента и не приводит к внутричерепным геморрагическим осложнениям среди большого количества больных с ишемическими инсультами в анамнезе [92].

В исследовании CURE у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без элевации сегмента ST показано 20% снижение относительного риска в группе лечения комбинацией клопидогреля с аспирином по сравнению с назначением плацебо с аспирином [11]. В ветви этого исследования PCI-CURE установлено, что превосходство клопидогреля над плацебо имеет место также и у больных, перенесших чрескожные реваскуляризационные процедуры [93]. Предварительное назначение клопидогреля перед проведением чрескожных вмешательств, а также длительное применение комбинации клопидогреля с аспирином, выходящее за пределы 30 дней (вплоть до года), оказалось эффективным в снижении частоты ишемических осложнений. В исследовании «Применение клопидогреля для уменьшения частоты осложнений в период наблюдения» (Clopidogrel to Reduce Events During Observation — CREDO) успех предварительного лечения клопидогрелем и последующего его длительного назначения наблюдался и у пациентов с более стабильными состояниями, подвергшихся операциям коронарного стентирования [94]. При этом у больных, принимавших клопидогрель в течение года, отмечено достоверное 27% снижение частоты смертей, инфарктов миокарда и инсультов по сравнению с теми, кто принимал клопидогрель в течение месяца.

Дальнейшие исследования двойной антитромбоцитарной терапии

Изучение клопидогреля планируется провести в ряде исследований, некоторые из них уже проходят (табл. 2). В исследовании «Варфарин и антитромбоцитарное лечение при хронической сердечной недостаточности» (Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure —

Таблица 2. Проходящие и планируемые исследования клопидогреля

Исследование	Количество пациентов	Исследуемая популяция
ACTIVE	14 000	Фибрилляция предсердий
ARCH	1 500	Атероматоз дуги аорты
CAMPER	2 000	Вмешательства на периферических артериях
CASPAR	1 460	Шунтирование периферических артерий
CHARISMA	15 200	Вторичная профилактика и первичное предупреждение осложнений высокого риска
CLARITY	2 200	Острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST
COMMIT	40 000	Острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST
MATCH	7 600	Транзиторные ишемические атаки и инсульты высокого риска
WATCH	1 587	Сердечная недостаточность

WATCH) клопидогрель у больных с сердечной недостаточностью сравнивается с аспирином и варфарином, в проекте «Лечение атеротромбоза клопидогрелем 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) будет проведено сравнение комбинации клопидогреля с аспирином и изолированного назначения клопидогреля. Двойная антитромбоцитарная терапия пройдет сравнение с аспирином при остром инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST в исследованиях «Клопидогрель и метопролол при инфаркте миокарда» (CLOpidogrel Metoprolol Myocardial Infarction Trial — COMMIT) и «Клопидогрель как дополнение к реперфузионной терапии» (CLOpidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy — CLARITY). Комбинированное лечение будет изучено также в сравнении с аспирином и при операциях шунтирования периферических артерий, которое планируется провести в исследовании «Клопидогрель и аспирин при операциях по поводу заболеваний периферических артерий» (Clopidogrel and Aspirin in Surgery for Peripheral Arterial Disease — CASPAR), а также при чрескожных периферических вмешательствах в исследовании «Клопидогрель и аспирин при периферической эндоваскулярной реваскуляризации» (Clopidogrel and Aspirin in the Management of Peripheral Endovascular Revascularization — CAMPER). Эффективность двойной антитромбоцитарной терапии также планируется изучить при фибрилляции предсердий в «Исследовании клопидогреля и ирбесартана при фибрилляции предсердий с целью профилактики сосудистых осложнений» (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trials with Irbesartan for prevention of Vascular Events — ACTIVE), при эмболизации дуги аорты в исследовании «Церебральный риск, связанный с патологией дуги аорты» (Aortic arch Related Cerebral Hazard — ARCH). Исследование «Внутрикоронарное стентирование и антитромботические режимы — быстрое раннее начало лечения» (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen — Rapid Early Action for Coronary Treatment — ISAR-REACT), в котором пациенты перед рандомизацией будут получать насыщающую дозу клопидогреля — 600 мг, после чего их распределят в группы амбиксимаба или плацебо, что поможет установить значимость успеха дополнительного назначения ингибиторов ГП IIb/IIIa у больных, получивших адекватное предварительное лечение клопидогрелем.

Очевидно, одним из наиболее интересных планирующихся исследований антитромбоцитарной терапии является «Применение клопидогреля при высоком риске атеротромбоза для стабилизации ишемических проявлений, лечения и предотвращения осложнений» (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance – CHARISMA), в которое будут включены пациенты с разнообразными проявлениями атеросклероза и факторами риска. Согласно дизайну исследования, в нем будут сравнивать комбинированное применение клопидогреля с аспирином и изолированное назначение аспирина в качестве вторичной профилактики и первичного предотвращения осложнений в популяции высокого риска. В исследовании охвачены все наиболее часто поражаемые атеросклерозом бассейны: коронарный, церебральный и периферические артерии. С учетом всех данных относительно высоких доз аспирина и геморрагических осложнений, дозы аспирина в проекте CHARISMA будут ограничены до 75-162 мг как при монотерапии, так и при назначении его в комбинации. В этом многоцентровом рандомизированном международном исследовании, охватывающем несколько отраслей медицины и планирующем включить более 15 тысяч пациентов, будет, возможно, установлена главенствующая роль длительного применения клопидогреля при распространенном атеросклерозе, наряду с аспирином, статинами и ингибиторами АПФ.

Тромбоциты – клетки воспаления

Наиболее ярким примером рубрики «Что нового есть в старом?» является рассмотрение в последнее десятилетие тромбоцитов как мощного источника маркеров воспаления [95]. Эти наблюдения до настоящего времени игнорировали, и только сейчас было признано, что тромбоциты продуцируют ряд медиаторов воспаления [96]. Установлено, что транскрипторный аппарат тромбоцитов состоит в основном из м-РНК, кодирующей воспалительные белки. α -гранулы тромбоцитов содержат модуляторы воспаления, такие как Р-селектин, тромбоспондин-1, 4-й фактор тромбоцитов, трансформирующий фактор роста – β и RANTES (регуляторы активации процессов экспрессии и секреции нормальных Т-лимфоцитов). Таким образом, тромбоциты не являются лишь пассивными участниками гемостаза, как нам известно из курса клеточной биологии, а выполняют активную биосинтетическую роль, способствуя продукции белков, которые принимают участие в ряде процессов патогенеза тромбоза и воспаления.

Более тщательное изучение транскрипторного аппарата тромбоцитов может открыть новые мишени для терапии. Так, было установлено, что активация м-РНК тромбоцитов приводит к синтезу воспалительного медиатора – предшественника ИЛ-1 β [97]. Медиаторы апоптоза, адгезии клеток, воспаления и тромбоза все в достаточных количествах синтезируются тромбоцитами, особенно при их активации. Наличие м-РНК, кодирующих каспазы, остеонектин, убихитин, виментин и тканевой ингибитор матриксной металло-протеиназы I типа, свидетельствуют о возможной многогранности роли тромбоцитов в васкулярной биологии.

Тромбоциты и С-реактивный белок

Наиболее выраженный эффект клопидогреля, как и аспирина, развивается у больных с наибольшим содержанием С-реактивного белка (СРБ) [98, 99]. Недавно группой наших коллег было установлено, что предварительное лечение клопидогрелем уменьшает рост СРБ, обычно отличающийся после ЧКВ. Несмотря на значительный интерес, который вызывают наблюдения потенциальной роли клопидогреля в снижении уровня СРБ, этот эффект нуждается в дальнейшем подтверждении [100]. В частности, в проекте CHARISMA до начала лечения и в конце исследования будут определять содержание СРБ и других медиаторов воспаления, что поможет установить значимость противовоспалительного эффекта клопидогреля.

Тромбоциты и Р-селектин

Активация тромбоцитов приводит к экспрессии на их поверхности Р-селектина. У больных острым инфарктом миокарда возрастает по сравнению с контролем интенсивность тромбоцитарно-лейкоцитарной адгезии, индуцированной Р-селектином [101]. Подобно этому, у пациентов с острыми коронарными синдромами без элевации сегмента ST в течение, как минимум, месяца после первых клинических проявлений повышается экспрессия Р-селектина [102]. Необходимо отметить, что активация тромбоцитов не ограничивается состояниями, связанными с острыми ишемическими синдромами. Так, даже у больных со стабильными формами ишемической болезни сердца регистрируются повышенные уровни Р-селектина и большее количество тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов, чем в контроле [103]. Фактически, циркулирующие тромбоцитарно-моноцитарные агрегаты могут более точно отражать степень активации тромбоцитов, чем определение экспрессии Р-селектина на поверхности тромбоцитов. Антитромбоцитарная терапия аспирином и тиклопидином показала свою эффективность в снижении тромбоцитарно-моноцитарного взаимодействия, имеющего место после коронарного стентирования [104]. Интересно, что комбинация аспирина с антикоагулянтами не обладала подобным эффектом, что свидетельствует о значимости антагонистов АДФ-рецепторов в угнетении воспаления, помимо их антитромботического механизма действия. Клопидогрель показал также способность снижать экспрессию Р-селектина и угнетать образование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов в ответ на стимуляцию АДФ [58]. Избирательная блокада Р-селектина была продемонстрирована на модели реперфузионного повреждения у собак и показала возможность ограничения поражения миокарда [105, 106]. Подобные результаты антагонизма к Р-селектину, проявляющиеся уменьшением рестеноза после баллонного повреждения, были получены на модели свиньи [107].

Лиганд CD40 (CD40L) посредством рецепторов к CD40 позволяет тромбоцитам присоединяться к макрофагам, Т-лимфоцитам и эндотелиальным клеткам. Связывание CD40L с гладкомышечными клетками способствует снижению содержания коллагена в атеросклеротической бляшке, приводя, очевидно, к ее нестабильности. CD40L через гликопротеиновые рецепторы P α /P β позволяет тромбоцитам присоединять другие тромбоциты, что ведет к стабилизации тромбоцитарного тромба (на рисунке не отражено).

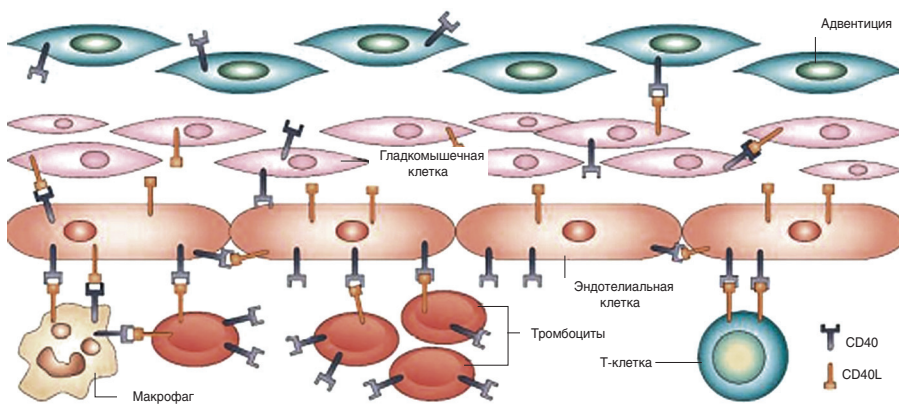


Рис. 2. Роль CD40 и его лиганда в перекрестном взаимодействии тромбоцитов с другими клетками воспаления

Гиперхолестеринемия приводит к повышению уровня Р-селектина в плазме [108]. Это может рассматриваться как один из механизмов, благодаря которым гиперхолестеринемия увеличивает предрасположенность к тромбозам. Косвенным подтверждением этого факта может быть большая эффективность клопидогреля, чем аспирин, у пациентов с гиперхолестеринемией, выявленная при ретроспективном анализе результатов исследования CAPRIE [109].

Центральная роль CD40 в атеротромбозе

CD40 является трансмембранным белком, относящимся к семейству опухоленекротических факторов. Было установлено, что тромбоциты при активации могут экспрессировать на своей поверхности лиганд CD40 (CD40L), при этом более 90% CD40L имеют тромбоцитарное происхождение [110]. CD40L является одним из основных медиаторов воспаления (рис. 2). После отсоединения CD40L от поверхности тромбоцита он активирует каскад воспалительных реакций, в который вовлечены такие белки, как Е-селектин, VCAM и ICAM [111]. Таким образом, тромбоцитарный CD40L может стимулировать эндотелиальные клетки к секреции различных хемокинов, притягивающих лейкоциты. Это один из механизмов запуска тромбоцитами воспалительного ответа. Присоединение синтезированного тромбоцитами CD40L к эндотелиальным клеткам может также приводить к экспрессии тканевого фактора — мощного про-коагулянта [112, 113]. При острых коронарных синдромах уровень CD40L в периферической крови повышается [114]. При нестабильной стенокардии увеличивается также экспрессия CD40L и на поверхности Т-лимфоцитов. Хотя уровень CD40L повышается при острых коронарных синдромах, увеличенное содержание CD40 у здоровых индивидуумов может рассматриваться как предиктор риска развития в будущем тромботических осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульт [115]. Не исключено, что CD40 повышает риск тромботических осложнений, которые сами по себе в последующем приводят к увеличению образования CD40, замыкая цикл прироста его содержания. Недавно было установлено, что CD40L посредством его KGD-последовательности способен присоединяться к ГП IIb/IIIa рецепторам и именно эта связь ответственна за стабилизацию тромба [116].

CD40L обладает также способностью повышать высвобождение мононуклеарами моноцитарного хемотаксического пептида-1. CD40 может способствовать разрыву атеросклеротической бляшки путем высвобождения матриксных металлопротеиназ [117, 118]. Высокие уровни циркулирующего CD40L способны блокировать миграцию эндотелиальных клеток, что имеет пагубное влияние при эрозии и разрыве атеросклеротической бляшки [119]. Кроме того, установлено, что CD40 может приводить к прогрессированию атеросклеротического поражения [120].

Возможно именно благодаря угнетению CD40 тиенопиридины в ряде исследований уменьшали частоту рестенозов и потребность в повторной реваскуляризации пораженных сосудов [121]. Было также выявлено, что клопидогрель угнетает митогенез гладкомышечных клеток, что тоже может лежать в основе снижения проявлений рестенозов при его применении — эффекте, не характерном для аспирина [122]. АДФ-индуцированная экспрессия CD40L не угнетается аспирином, но может быть подавлена клопидогрелем [123]. Сотрудниками нашей исследовательской группы недавно было установлено, что клопидогрель уменьшает экспрессию CD40L и у пациентов, подвергшихся ЧКВ. Таким образом, активация тромбоцитов, приводящая к запуску воспалительного ответа, может быть подавлена некоторыми видами антитромбоцитарных препаратов [96].

Кроме CD40, способностью потенцировать тромбоз и воспаление обладают также компоненты RANTES. Миграция моноцитов в места повреждения эндотелия происходит после накопления в них RANTES [124]. Выявлено, что антагонисты рецепторов RANTES снижают интенсивность формирования неointимы и макрофагальной инфильтрации на моделях мышей с дефицитом апо-Е [125]. Другими участниками одновременно тромботического и воспалительного процессов являются высвобождаемые активированными тромбоцитами микрочастицы (PDMP), представляющие собой маленькие пузырьки. PDMP принимают участие в адгезии тромбоцитов к поврежденному эндотелию [126]. Путем экспрессии Р-селектина PDMP способствуют агрегации лейкоцитов [127]. Было доказано, что антагонист АДФ-рецепторов тиклопидин снижает уровень PDMP в крови пациентов с заболеваниями периферических артерий [128].

Пути усовершенствования антагонистов АДФ в будущем

Несмотря на небольшой промежуток времени, прошедший с момента признания клопидогреля частью стандартной эффективной сердечно-сосудистой терапии, сейчас на стадии разработки находится еще ряд более мощных антитромбоцитарных препаратов, которые возможно станут доступными уже в ближайшие несколько лет (схема). Было показано, что соединение для внутривенного введения AR-C69931MX (Astra Zeneca)

эффективнее клопидогреля угнетает агрегацию тромбоцитов [129]. Интересно, что в этом исследовании, проведенном на здоровых добровольцах, и клопидогрель, и AR-C69931MX снижали экспрессию Р-селектина и, как следствие, уменьшали тромбоцитарно-нейтрофильную и тромбоцитарно-моноцитарную агрегацию, в то время как аспирин не обладал подобным свойством. Полученные данные подтверждают концепцию о том, что угнетение АДФ-рецепторов приводит в одинаковой степени к антитромботическому и противовоспалительному эффекту. Большие надежды возлагаются на II фазу клинических исследований внутривенного введения AR-C69931MX при острых коронарных синдромах [130]. Eli Lilly, Millennium и другие производители приступили также к разработке антагонистов P2Y₁₂.

- Рецептор P2Y₁
- Рецептор P2Y₁₂
- Одновременное угнетение P2Y₁ и P2Y₁₂ рецепторов
- Система CD40 – лиганд CD40
- RANTES
- Р-селектин
- CD439/АТФ-аза
- Комплекс ГП IIb/IIIa-фактор Виллебранда
- Рецепторы, активируемые протеазами (PAR)
- Пептидины
- Тромбоцитарные рецепторы к лептину
- Комплекс Atp2/3
- Специфический ген, останавливающий рост-6 (Gas6)

Схема. Потенциальные мишени для антитромбоцитарной терапии

Существует три основных разновидности АДФ-рецепторов. Посредством разных вторичных мессенджеров эти рецепторы приводят к активации тромбоцитов, изменению их формы, секреции и агрегации. P2Y₁₂ является мишенью действия активного метаболита клопидогреля; экспериментальное соединение AR-C69931MX также показало способность присоединяться к этому виду рецепторов. Аденозин-3',5'-дифосфат присоединяется к рецептору P2Y₁₂. АТФ активирует ионные каналы P2X₁, что способствует быстрому току кальция в клетку, приводящему к изменению формы тромбоцитов и их агрегации (на рисунке не отражено). P2Y₁ и P2Y₁₂ представляют собой рецепторы, спаренные с G-протеином. Воздействие на рецептор P2Y₁₂ ведет к угнетению аденилатциклазы и снижению концентрации циклической АМФ (ц-АМФ), вызывающему секрецию тромбоцитами протромботических медиаторов и агрегации тромбоцитов. Рецептор P2Y₁ способствует току кальция в клетку, что приводит к изменению формы тромбоцитов.

Более четкое понимание функционирования АДФ-рецепторов

Существует три подтипа P2 рецепторов: P2X₁, P2Y₁ и P2Y₁₂ (рис. 3). Ионные каналы P2X₁ являются медиаторами быстрого захвата кальция [131]. АТФ-активация ионных каналов P2X₁ в процессе коллаген-индуцированной активации тромбоцитов

приводит к изменениям формы тромбоцитов и их агрегации [131]. Рецептор P2Y₁ инициирует вызванные АДФ изменения формы и агрегацию тромбоцитов посредством связи с G_q и последующей мобилизации внутриклеточного кальция [132, 133]. Рецептор P2Y₁ может ингибироваться аденозин-2',5'-дифосфатом, который также способен неселективно угнетать ионный канал P2X₁ тромбоцитов [134]. Рецептор P2Y₁₂, являющийся мишенью для действия клопидогреля, усиливает агрегацию тромбоцитов, поэтому является наиболее значимым в текущем формировании тромба. Этот рецептор, связанный с угнетением аденилатциклазы посредством G_i, был недавно клонирован [135]. У пациента с мутацией хромосомы 3 наблюдался дефект указанного рецептора, что привело лишь к незначительным геморрагическим расстройствам [135]. Клонирование рецептора P2Y₁₂, на который часто ссылаются в литературе как на P2T_{AC}, P2Y_{ATF}, P2Y_{AC} либо P2Y_{сус}, ускорит разработку новых препаратов, действие которых направлено на данный рецептор.

У мыши с дефицитом P2Y₁ рецепторов наблюдалось снижение тенденции к АДФ-, адреналин и коллаген-индуцированному развитию тромбоза [136, 137]. Эти свойства делают рецептор P2Y₁ привлекательной мишенью для дальнейших разработок препаратов.

Селективный антагонист рецепторов P2Y₁₂ – AR-C69931MX (N(6)-(2-метилтиоэтил)-2-(3,3,3-трифлюоропропилтио)-β, γ-дихлорметилен АТФ) приводит к формированию тромбов, более мелких и менее плотных, чем в норме [138]. Интересно, что данный препарат оказывает на формирование тромбоцитарного тромба такое же влияние, которое отличается у пациентов с дефектом гена, кодирующего P2Y₁₂ [138]. АДФ-рецептор P2Y₁₂ играет особую важную роль в активации тромбоцитов, вызванной высокой скоростью сдвига – гемодинамическим и реологическим состоянием, часто наблюдаемым в местах атеросклеротического поражения [139]. Блокада этого рецептора с помощью AR-C69931MX препятствует также связыванию с ФВ и экспрессии Р-селектина на тромбоцитах, возрастающей в условиях высокой скорости сдвига.

Одновременная блокада рецепторов P2Y₁ и P2Y₁₂ усиливает ингибирующее влияние на тромбообразование [140]. Антагонист рецептора P2Y₁ аденозин-3',5'-дифосфат способен угнетать агрегацию тромбоцитов, вызванную

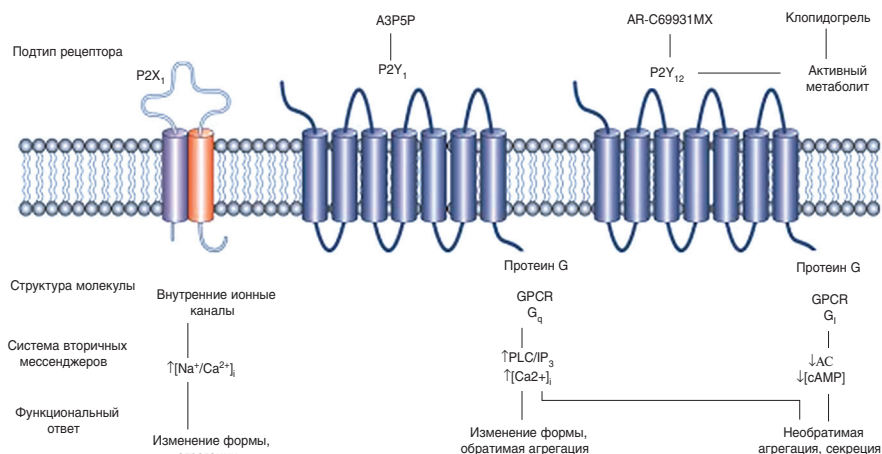


Рис. 3. Подтипы АДФ-рецепторов

стрессовым сдвигом скорости тока крови, антагонист P2Y₁₂ AR-C69931MX угнетает этот механизм агрегации тромбоцитов в несколько большей степени. Однако комбинированное применение антагонистов приводит к значительно более выраженному ингибированию, чем каждый препарат в отдельности. Кроме того, блокада обоих типов рецепторов уменьшает адгезию тромбоцитов к комплексу ФВ-коллаген, тогда как блокада одного любого рецептора не предотвращает формирование тромба на указанном комплексе [140]. Таким образом, двойная блокада рецепторов сможет, вероятно, привести к значительному угнетению тромбообразования (хотя потенциально может вызвать и выраженные кровотечения).

Заключение

Несмотря на то, что роль аспирина в лечении сосудистой патологии установлена, количество пациентов, получающих эту терапию и нуждающихся в совершенствовании режима дозирования, продолжает увеличиваться. Применение внутривенных ингибиторов ГП IIb/IIIa выявилось важным усовершенствованием антитромбоцитарного лечения у лиц, подвергшихся ЧКВ, а также в группах высокого риска с острыми коронарными синдромами, например, у тропонин-позитивных пациентов и больных сахарным диабетом. Недавно изученные пероральные формы ГП IIb/IIIa не показали увеличения эффективности, более того, у них были выявлены пагубные влияния, что в условиях определенной блокады ГП IIb/IIIa может привести к непредсказуемым последствиям. Антагонист АДФ-рецепторов клопидогрель приобрел в настоящее время ведущую роль в лечении сосудистой патологии, что связано с расширением показаний к его применению, в частности в комбинации с низкими дозами аспирина. Новые пероральные и внутривенные формы антагонистов АДФ-рецепторов возможно станут неотъемлемой частью клинической практики уже в ближайшие несколько лет. Описание новых рецепторов тромбоцитов сотрет границу между «антитромботическими» и «противовоспалительными» средствами и создаст новые мишени для терапевтических вмешательств. Более того, методы профилактики адгезии тромбоцитов к пораженному эндотелию могут оказаться эффективными и в угнетении формирования атером. Совершенно новые подходы к антитромбоцитарному лечению будут, очевидно, разработаны уже после установления полного транскриптома тромбоцитов. Открытие ПОН и гаптитов, связанных с усилением протромботических тенденций, возможно ускорит разработку новых мишеней для будущей антитромбоцитарной терапии.

P.S. На сегодняшний день завершены исследования *MATCH* (2004), *CLARITY*, *COMMIT* (2005). Результаты исследования *MATCH* (Hans-Christoph Diener, Julien Bogousslavsky et al., *Lancet* 2004) показали, что добавление аспирина к клопидогрелю по сравнению с монотерапией клопидогрелем у пациентов с перенесенным мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой не приводит к дополнительному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений (смерти, инфаркта миокарда, ишемического инсульта).

В исследованиях *CLARITY* (Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al., for the *CLARITY-TIMI 28* investigators. *N Engl J Med.* 2005), *COMMIT* (*COMMIT collaborative group*,

Lancet. 2005) было установлено достоверное преимущество комбинации аспирина и клопидогреля по сравнению с монотерапией аспирином на фоне стандартной терапии в предотвращении повторных инфарктов миокарда, смерти, сохранении открытой коронарной артерии у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после проведения тромболитика. Полученные данные подтвердили целесообразность применения клопидогреля у пациентов с острым коронарным синдромом. Ожидаемые результаты исследования *CHARISMA* позволят говорить об эффективности клопидогреля в длительном снижении атеротромботических осложнений у пациентов высокого риска.

Литература

1. Vane J.R., Flower R.J. & Botting, R.M. History of aspirin and its mechanism of action. *Stroke* 21, IV 12-23 (1990).
2. Topol E.J. & Serruys P.W. Frontiers in interventional cardiology. *Circulation* 98, 1802-1820 (1998).
3. Bhatt D.L. & Topol E.J. Antiplatelet and anticoagulant therapy in the secondary prevention of ischemic heart disease. *Med. Clin. North Am.* 84, 163-179 (2000).
4. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ* 308, 81-106 (1994).
5. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet* 2, 349-360 (1988).
6. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324, 71-86 (2002).
7. Sanmuganathan P.S., Ghahramani P., Jackson P.R., Wallis E.J. & Ramsay, L.E. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 85, 265-271 (2001).
8. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann. Intern. Med.* 136, 157-160 (2002).
9. Hayden M., Pignone M., Phillips C. & Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 136, 161-172 (2002).
10. Gum P.A., Thamarasani M., Watanabe J., Blackstone E.H. & Lauer M.S. Aspirin use and all-cause mortality among patients being evaluated for known or suspected coronary artery disease: A propensity analysis. *JAMA* 286, 1187-1194 (2001).
11. Yusuf S. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without STsegment elevation. *N. Engl. J. Med.* 345, 494-502 (2001).
12. Taylor D.W. et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomized controlled trial. *ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Lancet* 353, 2179-2184 (1999).
13. Bhatt D.L., Kapadia S.R., Yadav J.S. & Topol E.J. Update on clinical trials of antiplatelet therapy for cerebrovascular diseases. *Cerebrovasc. Dis.* 10 (Suppl S5), 34-40 (2000).
14. The RAPT Trial Investigators. Randomized trial of ridogrel, a combined thromboxane A2 synthase inhibitor and thromboxane A2 prostaglandin endoperoxide receptor antagonist, versus aspirin as adjunct to thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *The Ridogrel Versus Aspirin Patency Trial (RAPT). Circulation* 89, 588-595 (1994).
15. Michaux C. et al. Terbogrel, a dual-acting agent for thromboxane receptor antagonism and thromboxane synthase inhibition. *Acta Crystallogr. C* 56, 1265-1266 (2000).
16. Soyka R., Guth B.D., Weisenberger H.M., Luger P. & Muller T.H. Guanidine derivatives as combined thromboxane A2 receptor antagonists and synthase inhibitors. *J. Med. Chem.* 42, 1235-1249 (1999).
17. Langleben D. et al. Effects of the thromboxane synthetase inhibitor and receptor antagonist terbogrel in patients with primary pulmonary hypertension. *Am. Heart. J.* 143, E4 (2002).

Полный список литературы, включающий 173 пункта, находится в редакции.

Nature Reviews Drug discovery. 2003, Vol. 2, p.15-28



Л.К. Соколова, к.м.н., Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, г. Киев

Сахарный диабет: вопросы диагностики

Сахарный диабет (СД) как 1, так и 2 типа ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от которых у больных с СД 2 типа в 3 раза выше, чем в популяции, и составляет 75-80% общей смертности, при этом более половины этих смертей приходится на ИБС, остальная часть — на цереброваскулярные заболевания и заболевания периферических сосудов [1].

В крупном эпидемиологическом исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), в котором приняли участие 12 866 мужчин в возрасте от 35 до 57 лет, при 12-летнем наблюдении абсолютный риск смерти от ИБС в любом возрасте был намного выше у больных СД по сравнению с лицами без диабета [2]. Диабет — фактор высокого риска ИБС и у женщин. В Фремингемском исследовании при наблюдении в течение 20 лет абсолютный риск коронарной смерти при диабете был в 2 раза выше у мужчин и в 4,7 раза у женщин, чем у лиц соответствующего пола без СД [3]. Известно, что распространенность ИБС среди женщин до наступления менопаузы ниже, чем у мужчин соответствующего возраста. Диабет значительно ослабляет этот относительный защитный эффект у представителей женского пола.

В исследовании, проведенном в Финляндии, выживаемость у больных с диабетом без инфаркта миокарда за 8 лет наблюдения была такой же, как у больных, перенесших инфаркт миокарда и не страдающих сахарным диабетом [4]. В связи с этим современные руководства рекомендуют вести борьбу с факторами риска у больных с диабетом без ИБС столь же агрессивно, как и у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда. Однако проблема заключается в том, что далеко не всегда удается диагностировать сахарный диабет до появления его осложнений. В настоящее время в Украине больных диабетом насчитывается около 1 млн. человек, на каждый зарегистрированный случай приходится 2-2,5 недиагностированных, причем происходит это за счет лиц с СД 2 типа [6].

В большинстве случаев диагностика сахарного диабета не представляет сложности для эндокринолога, однако многие пациенты обращаются к нему, когда уже произошли необратимые изменения в сердечно-сосудистой системе и других органах. Более того, часто больные изначально попадают к кардиологу или невропатологу с развившимся инфарктом или инсультом, с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и т.д. Это связано с тем, что классические симптомы диабета нередко

слабо выражены или совсем отсутствуют, происходит медленное прогрессирование заболевания и, как следствие этого, адаптация пациентов к длительно существующей гипергликемии. Именно поэтому СД часто становится «случайной находкой» различных специалистов, в первую очередь кардиологов, неврологов и терапевтов.

В каких же случаях следует заподозрить наличие СД у пациента? К классическим жалобам больных при диабете относят жажду или сухость во рту, потерю веса, полиурию, утомляемость, снижение остроты зрения, судороги в ногах, зуд в области вульвы, баланит (воспаление головки полового члена). СД следует предположить, если у пациента отмечаются следующие состояния:

- заболевания, которые часто ассоциируются с диабетом (ожирение, артериальная гипертензия, поликистоз яичников);
- часто рецидивирующие инфекции мочевого тракта или кожи, язвы стоп;
- панкреатит, гипертиреоз, акромегалия, феохромоцитом, синдром Кушинга;
- наличие СД в семейном анамнезе, особенно у родственников первой линии;
- у матерей, родивших детей весом более 4 500 г или с врожденным пороком развития;
- у женщин, имевших в анамнезе самопроизвольные аборты;
- у пациентов, длительно получающих диабетогенную терапию (синтетические эстрогены, диуретики, кортикостероиды).

При симптомах явного СД — полиурии, полидипсии, нарушении зрения, снижении массы тела — у пациента необходимо определить уровень гликемии натощак и через 2 часа после еды. Диагноз СД в этом случае можно поставить, если уровень гликемии натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, а постпрандиальный — $\geq 11,1$ ммоль/л. Тест толерантности к глюкозе в этом случае не проводится.

Следует также помнить, что гипергликемия часто встречается у лиц с острыми сосудистыми катастрофами, обычно в первые 5-10 дней после приступа и в дальнейшем исчезает, в некоторых случаях — в течение 1-2 месяцев от начала инфаркта миокарда или инсульта, это может также указывать на латентно протекающий сахарный диабет. Таким образом, повышенный уровень глюкозы в крови может быть проявлением ранее диагностированного или недиагностированного сахарного диабета или быть обусловлен стрессом в результате развития острого нарушения мозгового или коронарного кровообращения

(так называемая транзиторная гипергликемия). Для уточнения природы гипергликемии необходимо определить показатели гликозилированного гемоглобина и фруктозамина. Если гликозилированный гемоглобин, отражающий состояние углеводного обмена в последние три месяца выше нормальных значений, а именно — 3,3-5,5%, то в обязательном порядке оценивают у пациента тощаковую и постпрандиальную гликемию.

Определение уровня глюкозы в моче редко используют в диагностике СД. Это обусловлено тем, что уровень глюкозурии не всегда соответствует уровню глюкозы в крови, поскольку почечный порог для глюкозы у разных больных различен. Кроме того, глюкозурия наблюдается не только при сахарном диабете, но и при болезнях почек, беременности, синдроме Фанкони и других состояниях.

В большинстве же случаев у больных СД, особенно при 2 типе заболевания, в начале болезни отсутствуют классические симптомы, поэтому диагностика СД на стадии нарушения толерантности к глюкозе, особенно у лиц с факторами риска, является важным этапом профилактики заболевания и его осложнений. У здоровых лиц уровень гликемии натощак равен 3,3-5,5 ммоль/л, на протяжении суток — не превышает 7,7 ммоль/л. Пероральный тест толерантности к глюкозе (ТТГ) необходимо выполнять, если случайное значение или значение сахара в крови натощак не позволяет установить диагноз, а также в случае нормальных показателей глюкозы натощак у лиц из группы риска. При упрощенном ТТГ пробы крови берут натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой, в случае повышения показателя гликемии рекомендуется провести классический ТТГ: взять пробы крови натощак, через 30, 60, 90 и 120 минут после приема глюкозы.

Пероральный ТТГ достаточно прост, при его проведении необходимо соблюдать следующие условия:

- пациент не должен уменьшать количество потребляемой пищи в течение трех дней до теста;
- в течение 10-16 часов до проведения теста не принимать никакой пищи;
- тест обязательно проводится утром;
- в образце крови, взятой натощак, определяется уровень сахара в крови;
- после этого в течение пяти минут пациент должен выпить 75 г глюкозы, растворенной в 250 мл воды;
- через 2 часа определяется уровень сахара в крови повторно.

Интерпретация результатов ТТГ проводится в соответствии с критериями ВОЗ (1999), приведенными в таблице.

Таким образом, критерии диагностики СД ужесточаются: содержание глюкозы в плазме крови натощак составляет 6,1 ммоль/л и выше вместо используемого до этого показателя гликемии — 7,0 ммоль/л и выше; сохраняется термин «нарушенная толерантность к глюкозе»; идентифицируется новая группа, имеющая большие факторы риска развития диабета, и так называемая «нарушенная гликемия натощак» и включающая лиц с уровнем глюкозы в плазме крови натощак от 5,6 до 6,0 ммоль/л; в повседневной практике для установления диагноза СД рекомендуется использовать показатель содержания глюкозы в плазме крови натощак, а не результаты перорального ТТГ.

Таблица. Критерии оценки ТТГ (ВОЗ, 1999)

Оценка результатов	Концентрация глюкозы в капиллярной крови, ммоль/л	
	натощак	через 2 часа
Норма	≤5,5	<7,8
Нарушенная гликемия натощак	5,6-6,0	<7,8
Нарушенная толерантность к глюкозе	<6,1	≥7,8, но <11,1
Сахарный диабет	≥6,1	≥11,1

Нарушенная гликемия натощак и толерантность к глюкозе — это не взаимозаменяемые понятия, оба состояния рассматриваются как стадии развития нарушений углеводного обмена, которые могут привести к манифестации СД. Лица с указанными нарушениями требуют более жесткого контроля факторов риска развития сосудистых осложнений.

Говоря о диагностике СД, в качестве фактора риска развития и прогрессирования сосудистых осложнений нельзя не упомянуть о метаболическом синдроме. Практически все его составляющие — установленные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сочетание которых многократно ускоряет их развитие, поэтому ранняя диагностика метаболического синдрома — это, в первую очередь, профилактика, предупреждение или отсрочка манифестации СД 2 типа и атеросклеротических сосудистых заболеваний.

Нарушения, объединенные метаболическим синдромом, длительное время протекают бессимптомно, нередко начинают формироваться в подростковом и юношеском возрасте, задолго до клинической манифестации СД 2 типа, гипертензии и атеросклеротических поражений сосудов. Наиболее ранними проявлениями метаболического синдрома являются дислипидемия и артериальная гипертензия.

В международной практике впервые критерии метаболического синдрома были сформулированы экспертами ВОЗ и выделены следующие компоненты:

- артериальная гипертензия, при которой систолическое артериальное давление (АД) выше 160 мм рт. ст. или диастолическое АД выше 90 мм рт. ст., а также факт гипотензивной терапии;
- дислипидемия: повышение уровня триглицеридов плазмы (>1,7 ммоль/л) и/или низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) (<0,9 ммоль/л для мужчин и <1,0 ммоль/л у женщин);
- ожирение: индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м² и/или отношение объема талии к объему бедер >0,90 для мужчин, >0,85 для женщин;
- микроальбуминурия;
- при сахарном диабете 2 типа или нарушении толерантности к глюкозе достаточно двух из перечисленных критериев, при отсутствии нарушений углеводного обмена рекомендуется оценить резистентность тканей к инсулину.

Критерии экспертов Национального института здоровья США (Adult Treatment Panel III, АТР III), опубликованные в 2001 году, в большей степени отвечают как клиническим нуждам, так и эпидемиологическим требованиям. В них выделены следующие основные составляющие метаболического синдрома:

- окружность талии: >89 см для женщин, >102 см — для мужчин;
- триглицериды: >150 мг/дл (1,69 ммоль/л);
- ХС ЛПВП: <50 мг/дл (1,29 ммоль/л) — для женщин; <40 мг/дл (1,04 ммоль/л) — для мужчин;

- систолическое АД: >135 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст.;
- глюкоза натощак: ≥ 110 мг/дл (6,1 ммоль/л).

Диагноз метаболического синдрома устанавливается при наличии трех или более указанных признаков.

В 2005 году на I Международном конгрессе по пре-диабету и метаболическому синдрому предложено новое определение метаболического синдрома. Критерии сохранились те же, однако их значения стали более жесткими. Основным критерием диагностики метаболического синдрома осталось наличие абдоминального ожирения, но нормативные параметры объема талии снизились до >80 см для женщин и до >94 см — для мужчин. Изменились также значения ХС ЛПВП — $<1,1$ ммоль/л для женщин, $<0,9$ ммоль/л — для мужчин; гликемии натощак — $>5,6$ ммоль/л.

Пациенты с метаболическим синдромом обязательно должны быть обследованы эндокринологом на предмет выявления ранних, клинически невыраженных нарушений углеводного обмена.

В настоящее время в мире накоплено достаточно доказательств того, что эффективный контроль диабета может свести до минимума или предотвратить многие из связанных с ним осложнений. Вследствие значительно большего риска развития сердечно-сосудистой патологии больные сахарным диабетом требуют особого внимания кардиологов и эндокринологов, более жесткого подхода к терапии и профилактике сосудистых осложнений. Лечение этой категории больных должно предусматривать как коррекцию метаболических нарушений, так и воздействие на факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии.

У больных диабетом 1 типа при хорошем контроле уровня глюкозы, содержание липидов и артериальное давление долго остаются нормальными, однако недостаточный гликемический контроль и развитие нефропатии сопровождаются дислипидемией и артериальной гипертензией. В этом случае частота сердечно-сосудистых заболеваний у больных диабетом 1 типа старше 30 лет достоверно выше, чем у лиц без диабета того же возраста. В отличие от диабета 1 типа, диабет 2 типа ассоциируется с более выраженными и глубокими нарушениями факторов риска, которые присутствуют уже на стадии нарушения толерантности к углеводам. У больных диабетом 2 типа резистентность к инсулину часто сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией и ассоциируется с артериальной гипертензией, атерогенной дислипидемией, гипертрофией левого желудочка и висцеральным типом распределения подкожной жировой клетчатки, а также с повышенным тромбогенным потенциалом в связи с увеличением агрегации тромбоцитов и активности ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа. Такая совокупность (кластер) факторов риска, каждый из которых связан с повышенным риском ИБС, может существовать многие годы на этапе перехода нарушения толерантности к углеводам в диабет 2 типа. Это и объясняет, почему многие больные ко времени установления диагноза СД 2 типа имеют клинические проявления атеросклероза.

Считается, что гипергликемия — главный виновник повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных диабетом, а контроль за содержанием глюкозы —

основной приоритет в профилактике осложнений. Однако результаты крупных клинических исследований эту концепцию не подтверждают.

В исследовании DCCT (The Diabetes Complications and control Trial) установлено, что у больных диабетом 1 типа строгий контроль уровня глюкозы инсулином достоверно снижает риск микрососудистых осложнений и на 41% — макрососудистые осложнения, однако был статистически недостоверным [7]. В крупном длительном исследовании UKPDS (the United Kingdom Prospective Diabetes Study) у больных сахарным диабетом 2 типа агрессивный контроль за уровнем глюкозы с применением пероральных сахароснижающих препаратов был эффективен в отношении микрососудистых осложнений диабета, они снизились на 25%, но не устранял повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных [1].

Результаты этих двух крупных клинических исследований убедительно свидетельствуют, что у больных диабетом и 1, и 2 типа интенсивный контроль уровня глюкозы достоверно снижает риск микрососудистых осложнений, но не оказывает значимого влияния на макрососудистые осложнения и общую смертность.

Таким образом, неблагоприятное влияние СД на течение и прогноз развившихся сердечно-сосудистых катастроф обусловлено сочетанием целого ряда факторов, взаимно отягощающих друг друга. Это связано с более высокой, в 2-3 раза, частотой факторов риска кардиоваскулярной патологии, в первую очередь артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушений в коагуляционной системе крови. Предупреждение развития СД 2 типа, своевременная диагностика заболевания и его сосудистых осложнений имеют, безусловно, приоритетное значение для врачей разных специальностей, к которым обращается больной с сердечно-сосудистой патологией.

Литература

1. Turner R.C., Millns H., Neil H.A., Stratton I.M., Manley S.E. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23) // *BMJ*. — 1998. — Vol. 316 (7134). — P. 823-828.
2. Stamler J., Vaccaro O., Neanon J.D. Diabetes, other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Diabetes Care*. — 1993. — № 16. — P. 434-444.
3. Kannel W.B., Abbot R.D. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction: an update of the Framingham Study // *New Engl. J. Med.* — 1984. — № 311. — P. 1144-1147.
4. Haffner S.M., Lehto S., Ronnemaa et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* — 1998; 339. — P. 229-234.
5. Zimmet P., Mc Carty D., de Courten M. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome // *J. Diabetes Complications*. — 1997. — 11. — P. 60-68.
6. Тронько М.Д., Єфімов А.С., Кравченко В.І., Паньків В.І. Епідеміологія цукрового діабету. Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, К., 1996, 152 с.
7. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial // *Am. J. Cardiol.* — 1995. — № 75. — P. 894-903.



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

Сахароснижающие препараты в лечении больных сахарным диабетом 2 типа

В последние годы в большинстве стран мира наблюдается неуклонная тенденция к росту числа больных, страдающих сахарным диабетом, увеличение его заболеваемости и распространенности происходит в основном за счет числа пациентов с диабетом 2 типа, который отмечается у 90-95% больных.

В настоящее время установлено, что в основе развития сахарного диабета 2 типа лежит относительная инсулиновая недостаточность, возникающая при наличии у пациента двух сочетанных фундаментальных патофизиологических нарушений: снижения чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентности) и ухудшения функционирования инсулярного аппарата бета-клеток поджелудочной железы (De Fronzo, 1998). Выраженность и вклад каждого из этих патогенетических механизмов в этиологию и патогенез сахарного диабета 2 типа различны и зависят, прежде всего, от наличия или отсутствия ожирения и ряда других факторов.

Во многочисленных клинических и эпидемиологических исследованиях убедительно доказано, что хроническая гипергликемия — не только главное проявление болезни, составляющее основу для постановки диагноза, но и важнейший патогенетический фактор развития практически всех осложнений заболевания: микро- и макроангиопатий, нейропатий. Вместе с тем длительная гипергликемия ведет к дальнейшему ухудшению функционирования бета-клеток поджелудочной железы, способствуя, тем самым, прогрессированию течения заболевания путем формирования феномена «глюкозотоксичности».

Исходя из этого, адекватная сахароснижающая терапия позволяет не только уменьшить показатели гликемии, достичь компенсации сахарного диабета, устранить клинические проявления болезни, обусловленные гипергликемией, но и разорвать «порочный круг», вызванный феноменом «глюкозотоксичности», улучшить течение заболевания, и, что самое важное, существенно снизить риск развития хронических осложнений.

При выборе адекватных подходов сахароснижающей терапии следует, по мере возможности, учитывать этиологические и патогенетические механизмы развития сахарного диабета 2 типа.

Убедительные доказательства эффективности сахароснижающей терапии подтверждены в исследовании UKPDS, продолжавшемся более десяти лет в

Великобритании и включавшем более 5 тысяч пациентов с диабетом 2 типа. В исследовании выявлено, что у больных, находившихся на интенсивной сахароснижающей терапии, при уменьшении уровня гликозилированного гемоглобина с 7,9 до 7,0% было достигнуто снижение всех осложнений сахарного диабета — на 12%, микрососудистых осложнений — на 25%, инфаркта миокарда — на 16%, необходимости удаления катаракты — на 24%, ретинопатии (через 12 лет наблюдения) — на 21% (UKPDS Study Group, 1998).

Общепризнанным требованием при проведении сахароснижающей терапии у больных диабетом является необходимость поддержания показателей гликемии, максимально приближенных к нормальным значениям. Так, показатель гликозилированного гемоглобина не должен превышать 7,0%, гликемии натощак — в пределах 5,0-7,2 ммоль/л, глюкозы крови после еды (через 1-2 часа) — не выше 10 ммоль/л (ADA, 2005).

Согласно современным подходам к терапии сахарного диабета 2 типа, в начале терапии заболевания (в случаях, когда гипергликемия проявляется не очень высокими значениями (до 14-15 ммоль/л), а глюкозурия — отрицательной реакцией мочи на ацетон) рекомендуется придерживаться следующего алгоритма: в течение трех месяцев пациенту следует изменить режим питания и физической активности: уменьшить энергетическую ценность пищи, потребление рафинированных углеводов, достичь снижения массы тела у лиц с ожирением, систематически заниматься физическими упражнениями (например, ходьбой в течение 30 минут в день). Если подобные меры не позволяют достичь удовлетворительных показателей гликемии, следует назначать сахароснижающие средства на фоне диетотерапии. Медикаментозная терапия ни в коей мере не заменяет указанных немедикаментозных средств лечения.

При назначении сахароснижающих препаратов больным сахарным диабетом 2 типа необходимо учитывать ряд факторов, таких как возраст, пол, масса тела. Если диабет развился в возрасте 40-50 лет, то этим пациентам, у которых еще длительный предполагаемый период жизни, необходимо более строго поддерживать компенсацию диабета, чем лицам пожилого и старческого возраста, принимая во внимание то обстоятельство, что осложнения диабета обычно развиваются в течение нескольких лет. При лечении женщин детородного

возраста следует принимать во внимание возможность беременности, при которой таблетированные сахароснижающие препараты противопоказаны. Больным с избыточной массой тела необходимо использовать средства, не способствующие дальнейшей прибавке веса. Кроме того, всегда нужно помнить, что при определении иммунологических маркеров диабета у 10-15% пациентов с клиническим диагнозом сахарного диабета 2 типа определяется высокий титр антител, характерных для диабета 1 типа (на самом деле, у таких лиц развивается в дальнейшем сахарный диабет 1 типа), что, естественно, обуславливает нечувствительность этих пациентов ко всем видам терапии, кроме инсулина. Важно отметить, что возраст манифестации сахарного диабета не является основным признаком, определяющим тип заболевания, в ряде случаев у лиц среднего и пожилого возраста диабет протекает как 1 тип заболевания, и, естественно, требует назначения инсулинотерапии в самом начале лечения. При сердечно-сосудистых заболеваниях пациентам следует избегать препаратов с высокой вероятностью развития гипогликемии, которая может оказаться весьма опасной для них. Сахароснижающие таблетированные препараты противопоказаны также лицам с кетоацидозом.

В настоящее время для лечения диабета применяют следующие группы медикаментозных сахароснижающих средств:

- производные сульфонилмочевины;
- средства, воздействующие на постпрандиальную гликемию (глиниды);
- бигуаниды;
- ингибиторы альфа-глюкозидазы;
- препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину;
- инсулин.

Препараты каждой из указанных групп имеют свои показания и противопоказания к назначению.

В основе сахароснижающего действия производных сульфонилмочевины лежит усиление выработки инсулина бета-клетками поджелудочной железы путем воздействия на специальные рецепторы, находящиеся на этих клетках. В результате такого взаимодействия происходит блокирование калиевых каналов бета-клеток, что приводит к поступлению кальция в клетку и последующему высвобождению инсулина. Основными представителями этой группы являются следующие препараты: гликлазид MR, глимепирид, глибенкламид, глипизид, хлорпропамид, гликвидон, толбутамид. Препараты этой группы обычно назначают больным старше 40 лет, с нормальной или несколько повышенной массой тела (100-160% от идеальной массы тела), с длительностью болезни менее пяти лет, они эффективны у 80-85% пациентов, удовлетворяют указанным характеристикам, при их применении снижается уровень гликозилированного гемоглобина на 1-2%, глюкозы крови натощак — на 3-3,5 ммоль/л.

Другая группа лекарственных средств, оказывающих кратковременное стимулирующее воздействие на бета-инсулярный аппарат поджелудочной железы, — глиниды: репаглинид и натеглинид, которые больные принимают непосредственно перед едой 3-4 раза в день.

Основной механизм действия их заключается в воздействии на первую фазу секреции инсулина и, соответственно, в снижении постпрандиальной гипергликемии.

Наиболее частые осложнения при применении препаратов производных сульфонилмочевины — гипогликемические состояния, более выраженные при приеме глибенкламида и хлорпропамида и менее часто — гликлазида MR, что особенно важно при терапии больных пожилого и старческого возраста и лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Побочное действие данных препаратов — увеличение массы тела вследствие повышения содержания инсулина в плазме крови, что, естественно, нежелательно для лиц с уже исходно имеющимся ожирением.

Некоторые пациенты не чувствительны к производным сульфонилмочевины, вследствие развития первичной или вторичной сульфониломидорезистентности. Первичная сульфониломидорезистентность характеризуется отсутствием эффекта при начальном назначении препаратов. Предполагается, что у таких больных диабет 1 типа, клинически протекающий под маской диабета 2 типа (при детальном обследовании именно у этой категории пациентов выявляется повышенное содержание в плазме крови антител к инсулину и островковым клеткам поджелудочной железы). Вторичная сульфониломидорезистентность развивается обычно через 10-12 лет приема препаратов, по-видимому, вследствие истощения бета-инсулярного аппарата поджелудочной железы и феномена «глюкозотоксичности». Именно характерное постепенное ухудшение функционирования бета-клеток, выявленное при проспективном наблюдении в исследовании UKPDS, позволяет говорить о диабете 2 типа как о прогрессирующем заболевании. Именно такой характер болезни определяет необходимость назначения пациентам дополнительных сахароснижающих препаратов, проведения комбинированной терапии, включающей сахароснижающие средства с различным механизмом действия, и, в конечном итоге, перехода на инсулинотерапию.

Препараты, производные сульфонилмочевины, противопоказаны при выраженных поражениях печени, поскольку подвергаются в ней расщеплению.

Следующая группа препаратов — бигуаниды, единственным представителем которых, разрешенным к применению в настоящее время, является препарат метформин. Он улучшает чувствительность тканей (прежде всего, печеночной ткани) к инсулину и, тем самым, уменьшает инсулинорезистентность — один из двух основных патогенетических механизмов развития сахарного диабета 2 типа (Bailey, 1996). В результате повышения чувствительности периферических тканей к инсулину метформин уменьшает продукцию глюкозы печенью, усиливает инсулинзависимую утилизацию глюкозы, подавляет окисгенирование жирных кислот. Таким образом, метформин оказывает сахароснижающее действие, не увеличивая содержание инсулина в плазме крови. Важная характеристика экстрапанкреатического действия метформина — низкий риск развития гипогликемических состояний при терапии данным препаратом. На фоне его приема достигается снижение гликемии натощак и после еды на

2-3 ммоль/л и гликозилированного гемоглобина — на 1-2%, что сопоставимо с эффективностью препаратов, производных сульфонилмочевины. Метформин способствует также уменьшению содержания общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и некоторому росту содержания холестерина липопротеидов высокой плотности, а также оказывает определенное анорексогенное действие (Inzucchi et al., 1998). При приеме метформина не увеличивается масса тела. Обычно метформин назначают в дозе 500-850 мг утром (во время еды) с постепенным повышением дозы до 2000 мг в сутки, максимальной считается доза 2550 мг в сутки.

Основные показания к назначению препарата — неэффективность только диетотерапии у больных сахарным диабетом 2 типа, особенно с избыточной массой тела, неэффективность монотерапии производными сульфонилмочевины. Препарат также назначают в комбинации с инсулином больным диабетом 2 типа с ожирением.

До недавнего времени широкое применение метформина в клинической практике сдерживалось распространенными опасениями врачей об опасности развития лактацидоза. Однако подобные осложнения отмечались при назначении другого препарата этой группы — фенформина, который в настоящее время не используется в клинической практике. Частота лактацидоза при назначении метформина составляет в среднем 3 случая на 100 тысяч пациенто/лет (Hermann et al., 1992).

Противопоказания к назначению метформина: старческий возраст, нарушение функции почек (с повышением содержания креатинина в плазме крови); сердечная или легочная недостаточность, способная вызывать гипоксию и снижение перфузионного давления; эпизоды лактацидоза в анамнезе; тяжелые инфекционные заболевания, нарушающие перфузию тканей; тяжелые заболевания печени с изменением печеночных проб; злоупотребление алкоголем, которое может привести к острой токсической гепатопатии. Не следует применять метформин при проведении радиографических исследований, требующих введения контрастных веществ (из-за развития острой почечной недостаточности).

При терапии метформином иногда наблюдаются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты, диареи, анорексии, дискомфорта в области живота, металлического привкуса во рту. Обычно эти симптомы исчезают при снижении дозы метформина или приеме его во время еды. Вместе с тем более 50% больных хорошо переносят максимальные дозы препарата.

Другая группа сахароснижающих таблетированных лекарственных средств — ингибиторы фермента альфа-глюкозидазы — акарбоза, миглитол, они оказывают сахароснижающее действие путем ингибирования активности фермента альфа-глюкозидазы в просвете тонкой кишки, тормозя всасывание углеводов из кишечника в кровь. Таким образом, при приеме препарата достигается определенный гипогликемизирующий эффект без увеличения содержания инсулина в плазме крови.

Эти средства можно использовать в качестве монотерапии при вновь выявленном диабете 2 типа, особенно у лиц с ожирением или в комбинации с другими сахароснижающими средствами при более тяжелом течении заболевания. Особенность гипогликемизирующего действия этих препаратов — снижение постпрандиальной гипергликемии. При приеме акарбозы было достигнуто снижения уровня гликозилированного гемоглобина в среднем на 0,9%, уровень глюкозы крови натощак снизился под влиянием препарата на 1,33 ммоль/л, после еды — на 3 ммоль/л (Chiasson et al., 1994; Lebovitz, 1997), гипогликемических реакций при этом не наблюдалось. Терапия с помощью этих лекарственных средств эффективна у больных, диета которых содержит более 50% углеводной пищи, в то же время у лиц, пищевой рацион которых включает менее 50% углеводов, эффективность препарата менее выражена. Учитывая механизм действия акарбозы, следует подчеркнуть, что у некоторых больных при приеме препарата отмечаются достаточно клинически выраженные побочные эффекты, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта (вздутие, метеоризм, диарея), которые можно предупредить или существенно уменьшить, постепенно увеличивая дозу препарата по 25 мг в сутки каждую неделю до максимальной — 300 мг в сутки. При приеме препарата в начале приема пищи выраженность указанных побочных эффектов со временем существенно уменьшается.

Относительно новая группа препаратов — средства, которые оказывают действие путем повышения чувствительности периферических тканей к инсулину — тиазолидиндионы (глитазоны): пиоглитазон, розиглитазон. При их приеме снижается гликозилированный гемоглобин на 1%, имеются указания на положительное воздействие этих препаратов на ряд проявлений метаболического синдрома. Побочными эффектами при назначении этих лекарственных средств являются задержка жидкости в организме, отеки, прибавка в весе, увеличение риска развития сердечной недостаточности.

Часто при неэффективности монотерапии препаратами, относящимися к вышеперечисленным группам, назначают комбинации этих средств, наиболее часто используется сочетание производных сульфонилмочевины и бигуанидов, возможно также одновременное применение препаратов группы глитазонов.

В ряде случаев у больных с сахарным диабетом 2 типа при неэффективности таблетированных сахароснижающих препаратов необходимо назначать инсулин: в начале заболевания из-за первичной сульфониломидорезистентности либо после длительного течения болезни и формирования вторичной сульфониломидорезистентности, а также при наличии противопоказаний к применению сахароснижающих таблетированных препаратов (при выраженных заболеваниях печени, почек). Назначение инсулина проводится согласно общим принципам проведения инсулинотерапии: в начале эффективно введение инсулина длительного действия на ночь в сочетании с таблетированными препаратами (производные сульфонилмочевины и/или метформин). При необходимости более активной инсулинотерапии

рекомендуется сочетать инсулины короткой длительности и пролонгированные формы препарата. Пациентам пожилого и старческого возраста следует крайне осторожно назначать инсулин, учитывая опасность развития гипогликемических реакций у этой категории больных. У пациентов с избыточной массой тела, выраженной инсулинорезистентностью часто для достижения удовлетворительного сахароснижающего эффекта необходимы большие дозы инсулина, поэтому перед решением вопроса о переходе на инсулинотерапию у таких больных следует использовать все другие имеющиеся во врачебном арсенале способы лечения, и, прежде всего, попытаться достичь снижения массы тела.

Существующие в настоящее время сахароснижающие препараты позволяют воздействовать на патофизиологические механизмы формирования сахарного диабета 2 типа, которые можно применять в режиме монотерапии или в комбинации, что во многих случаях позволяет достичь стойкой компенсации углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа и, тем самым, предотвратить развитие хронических осложнений заболевания.

Литература

1. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. (ред.) Клиническая диабетология. К., Здоровье, 1998, 320 с.
2. Тронько М.Д., Ефимов А.С., Кравченко В.И., Паньків В.І. Епідеміологія цукрового діабету. Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, К., 1996, 152 с.
3. Bailey C.J., Turner R.C. Metformin. — N. Engl. J. Med. — 1996. — 334. — P. 574-579.
4. Lebovitz H.E. Alpha-glucosidase inhibitors. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. — 1997. — 26, N 3. — 539-551.
5. Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. — N. Engl. J. Med. — 2003. — V. 348. — P. 83-93.
6. Reaven G.M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. Physiol. Rev. — 1995. — 75(3). — 473-86.
7. 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. — 352, N 9131. — P. 837-853.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)// Lancet. — 1998. — V. 352. — P. 854-865.
9. Zimmet P., McCarty D., de Courten M. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. J. Diabetes Complications. — 1997. — 11. — P. 60-68.

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

Инсулин для ингаляций

В этом году получил одобрение FDA первый ингаляционный препарат инсулина — Exubera — для применения у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов.

Новая форма инсулина обеспечивает более удобный и менее болезненный способ его введения, чем традиционные инъекции, которые стали неотъемлемой частью жизни миллионов больных сахарным диабетом.

По мнению специалистов, применение инсулина в виде ингаляций повышает комплаенс пациентов, особенно с сахарным диабетом 2 типа, нуждающихся в инсулинотерапии.

Однако существуют опасения, что ингаляционное применение инсулина сопряжено с определенным риском, о чем говорят результаты клинических испытаний, в ходе которых зарегистрированы побочные эффекты со стороны органов дыхания.

Эту лекарственную форму не рекомендуется использовать у пациентов с астмой, бронхитом или эмфиземой, а также у курильщиков или тех, кто отказался от этой привычки менее чем за 6 месяцев до начала приема ингаляционного препарата. В связи с этим FDA рекомендует проводить исследование органов дыхания до лечения и в дальнейшем каждые 6-12 месяцев. Планируется также проведение долгосрочных исследований по безопасности ингаляционной формы инсулина.

Несмотря на то, что предполагаемая цена ингаляционного инсулина будет 120-150 долларов, а это в 2-3 раза выше, чем в инъекциях, по предварительным прогнозам, новый препарат найдет широкое применение, и до 2010 года уровень его продаж в мире достигнет 2 млрд. долларов в год.

Оценить преимущества и недостатки инновационного лекарственного средства врачи и пациенты смогут уже летом этого года.

Источник: www.nytimes.com

Диабет после инфаркта

Существует четкая связь между сахарным диабетом (СД) 2 типа и сердечно-сосудистой патологией. Общеизвестно, что СД является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, которые на его фоне протекают тяжелее и имеют худший прогноз. Однако в последние годы появились сведения об обратной связи: инфаркт миокарда может способствовать развитию СД. Об этом свидетельствуют результаты 14-летнего исследования, опубликованные в журнале Diabetic Medicine.

Исследование FINAMI проводилось в Финляндии с 1998 по 2002 год, на протяжении этого времени протоколировали все коронарные события у пациентов в возрасте 35-64 лет. В результате выявлено 2632 больных без диабета, у которых зарегистрирован первый инфаркт миокарда. Контрольную группу составили 7774 больных без диабета или острых коронарных событий в анамнезе.

Согласно полученным данным, в последующие 5 лет наблюдения СД 2 типа развивался в два раза чаще среди мужчин и в четыре раза — среди женщин по сравнению с контрольными группами.

Что именно лежит в основе подобных изменений, еще предстоит выяснить, а пока с целью снижения риска развития диабета пациентам, перенесшим ИМ, следует рекомендовать изменение стиля жизни и регулярно проводить тщательное обследование, чтобы выявить болезнь на более ранних стадиях.

Источник: www.docnews.diabetesjournals.org

Проблемы хирургии мультифокального атеросклероза магистральных артерий

История изучения атеросклероза насчитывает более трех столетий, этой проблеме посвятили свою жизнь не одно поколение ученых. Несмотря на это, в процессе изучения патогенеза и морфогенеза атеросклероза возникло больше гипотез и предположений, чем ответов на вопросы. Основой большинства теорий атерогенеза является признание доминирования метаболического, а именно липидного (холестеринового) компонента в поражении стенки артерии. Сегодня под термином «атеросклероз», прежде всего, следует понимать процесс накопления липидов в стенке сосудов. Именно на этой концепции построена современная мировая практика профилактики и лечения патологии, терапевтическое звено которой направлено, главным образом, на коррекцию липидов крови [1-2]. Дальнейшее развитие атеросклеротической бляшки — фиброзное перерождение, кальцификация, нарушение ее поверхности с образованием пристеночных тромбов, — вызывает ишемические повреждения различных органов и тканей вследствие окклюзии артерии либо дистальной эмболии фрагментами атеросклеротической бляшки и пристеночными тромбами, либо аневризматическим перерождением артерии. При развитии критических изменений артерий удовлетворительного результата можно добиться только хирургическим путем [9,10].

В настоящее время в мире непрерывно увеличивается число заболеваний, в основе развития которых лежит атеросклеротическое поражение различных артерий. В Украине в 2005 году зарегистрировано до 120 тысяч ишемических инсультов, возросло количество больных с ишемической болезнью сердца, обращает на себя особое внимание прогрессирование данных заболеваний у людей молодого возраста. Для этой патологии характерен высокий уровень смертности и инвалидности, диагностика и лечение ее остаются достаточно сложными и дискуссионными вопросами.

Особенностью атеросклероза, как системного заболевания, прежде всего считается мультифокальность окклюзионно-стенотического повреждения, то есть наличие поражений артерий в разных анатомо-функциональных бассейнах. Наиболее излюбленная локализация атеросклеротических повреждений — аорта (особенно ее терминальный отдел), затем магистральные артерии нижних конечностей, ветви дуги аорты,

коронарные артерии, висцеральные артерии, поражения двух и более артериальных бассейнов встречаются у более 65% пациентов [4,9].

Поражая одновременно несколько сосудистых бассейнов, атеросклероз способствует развитию характерной клинической картины — от четкой манифестации до асимптомного, латентного течения. Частота коронарной патологии у больных с симптомами сосудистой мозговой недостаточности, обусловленной атеросклеротическим окклюзионно-стенотическим поражением, составляет, по данным разных авторов, свыше 50%, причем зачастую коронарный атеросклероз протекает малосимптомно. При оперативных вмешательствах на брюшном отделе аорты и магистральных артериях нижних конечностей у больных с мультифокальным атеросклеротическим поражением артерий в 15-17% случаев развиваются ишемические неврологические осложнения, в 17-23% — кардиологические, вызванные декомпенсацией кровотока в данных бассейнах [11,12].

Патогенетическая обоснованность и клиническая эффективность хирургического лечения гемодинамически значимых поражений аорты, магистральных артерий нижних конечностей, брахиоцефальных и коронарных артерий доказаны в ряде мультицентровых исследований, однако нерешенными и дискуссионными остаются вопросы хирургической тактики, прежде всего, выбор объема операции и зоны первичной реваскуляризации, а также способы интраоперационной защиты органов от ишемических повреждений [3,9].

Общепризнаны сегодня две хирургические тактики лечения мультифокального атеросклероза — одномоментная и поэтапная. Первая предусматривает одновременную реваскуляризацию всех поврежденных артериальных бассейнов [5,6,7], другая — поэтапную коррекцию атеросклеротических поражений, большинство авторов отдают приоритет первичной реконструкции брахиоцефальных и коронарных артерий [3,13,14].

Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты обследования и лечения 120 пациентов с мультифокальным атеросклерозом, оперированных в отделе хирургии магистральных сосудов Института хирургии и трансплантологии АМН Украины. Пациенты находились в клинике в 2000-2005 годах, возраст их составлял от 48 до 85 лет, из них женщин — 7, мужчин — 113.

Больным проводили скрининговое исследование для диагностики поражений брахиоцефальных артерий и терминального отдела аорты с помощью доплерографии в спектральном и цветном режимах, дополнительно применяли электроэнцефалографию, транскраниальную доплерографию с проведением функциональных проб, позволяющих оценить компенсаторные возможности церебрального кровотока (проба с пережатием ипсилатеральной общей сонной артерии, гиперкапническая проба). При диагностике поражений аорты и магистральных артерий нижних конечностей использовали ангиографию, компьютерную томографию инфраренального отдела аорты, лазерную флоуметрию, оксиметрию, измерение сегментарного давления артерий, коронарных артерий — ЭКГ, коронарокардиографию, ЭхоКГ.

Результаты и их обсуждение

У 88 пациентов было диагностировано поражение брахиоцефальных артерий, аорты и магистральных артерий нижних конечностей, у 8 — гемодинамически значимые изменения в брахиоцефальных и коронарных артериях, у 11 — изменения коронарных артерий, аорты и магистральных артерий нижних конечностей, в 13 случаях — поражение всех трех артериальных бассейнов.

В группе больных с поражениями брахиоцефальных артерий (109 пациентов) у 47 больных наблюдалось гемодинамически значимое изолированное поражение одной артерии (у 38 — в каротидном бассейне, у 9 — в вертебробазилярном), у 50 — поражение двух артерий (двухстороннее поражение каротидного бассейна — 29, каротидного и вертебробазилярного бассейнов — у 15 пациентов, двухстороннее поражение вертебробазилярного бассейна — у 6 пациентов), у 12 пациентов — трех или четырех брахиоцефальных артерий.

Среди поражений брюшной части аорты и магистральных артерий нижних конечностей (112 пациентов) в 15 случаях выявлена аневризма инфраренального отдела аорты, в 16 — синдром Лериша, в 27 — окклюзионно-

стенотическое поражение подвздошно-бедренного сегмента, в 32 — бедренно-подколенного сегмента, в 9 — берцового сегмента, в 17 — диагностированы многоуровневые атеросклеротические окклюзии аорто-подвздошного и бедренно-подколенного сегментов.

Клинически поражения брахиоцефальных артерий у 9 пациентов протекали асимптомно либо в виде начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения, у 27 — в виде транзиторных ишемических атак, у 42 — наблюдались симптомы дисциркуляторной энцефалопатии, 32 больных перенесли ишемический инсульт.

У больных с окклюзионно-стенотическим поражением аорты и магистральных артерий нижних конечностей (97 пациентов) в 76 случаях отмечались явления критической ишемии нижних конечностей (3-4-й степени хронической артериальной недостаточности нижних конечностей по Fontaine), в остальных случаях — 2-й степени.

Наиболее частые признаки поражения коронарных артерий: характерная клиника стенокардии, перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе. Всем пациентам выполнены реконструктивные оперативные либо рентгенэндоваскулярные вмешательства.

В отношении больных с компенсированной и декомпенсированной стадиями сосудисто-мозговой недостаточности разработана дифференцированная тактика, основанная на оценке в каждом конкретном случае степени стеноза артерии, состояния атеросклеротической бляшки и в первую очередь наличия ее изъязвления, а также с учетом показателей церебральной гемодинамики, характера сопутствующего поражения аорты и артерий нижних конечностей, объема предполагаемой реконструктивной операции.

Выполнено 58 одномоментных и 30 поэтапных реконструкций у больных с сочетанным поражением брахиоцефальных артерий, аорты и магистральных артерий нижних конечностей. Характер выполненных оперативных вмешательств и их последовательность представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Оперативные вмешательства, выполненные одномоментно

Характер оперативных вмешательств	Количество вмешательств
Каротидная эндартерэктомия + аортобифemorальное шунтирование	8
Каротидная эндартерэктомия + резекция аневризмы брюшной части аорты	7
Каротидная эндартерэктомия + подвздошно-бедренное шунтирование	6
Каротидная эндартерэктомия + эндартерэктомия из артерий подвздошно-бедренного сегмента	3
Каротидная эндартерэктомия + поясничная симпатэктомия	2
Каротидная эндартерэктомия + эндартерэктомия из бедренно-подколенного сегмента	3
Каротидная эндартерэктомия + бедренно-подколенное шунтирование	7
Каротидная эндартерэктомия + бедренно-подколенное шунтирование ствола + резекция аневризмы брюшной части аорты	1
Каротидная эндартерэктомия + профундопластика	3
Каротидная эндартерэктомия + сонноподключичное шунтирование + аортобифemorальное аллошунтирование	1
Протезирование брахиоцефального ствола + резекция аневризмы брюшной части аорты	1
Протезирование брахиоцефального ствола + аортобифemorальное шунтирование	2
Протезирование брахиоцефального ствола + эндартерэктомия из бедренно-подколенного сегмента	1
Протезирование общей сонной артерии + аортобифemorальное шунтирование	1
Сонно-подключичное шунтирование + аортобифemorальное шунтирование	2
Сонно-подключичное шунтирование + резекция аневризмы общей подвздошной артерии	1
Сонно-подключичное шунтирование + бедренно-подколенное шунтирование	1
Сонно-подключичное шунтирование + интимтромбэктомия из подвздошно-бедренного сегмента	1
Сонно-подключичное шунтирование + поясничная симпатэктомия	1
Пластика позвоночной артерии + интимтромбэктомия из подвздошно-бедренного сегмента и бедренно-подколенного сегментов	2
Пластика позвоночной артерии + аутоартериальная профундопластика	1
Магистрализация кровотока по наружной сонной артерии + бедренно-подколенное аллошунтирование	2
Магистрализация кровотока по наружной сонной артерии + аутоартериальная профундопластика	1

Показанием к одномоментной коррекции кровотока по экстракраниальным артериям и сосудам нижних конечностей являлось наличие выраженных симптомов нарушения кровообращения в обоих бассейнах.

Показанием к первоначальному восстановлению кровообращения в нижних конечностях у 5 больных было наличие критической ишемии нижних конечностей при условии асимптомности поражения экстракраниальных артерий. У 20 больных с выраженной сосудистой мозговой недостаточностью и компенсированным кровообращением в нижних конечностях первым этапом проведена реконструкция экстракраниальных артерий, выполнено 3 рентгенэндоваскулярных протезирования стенозов внутренних сонных артерий, причем стентирования выполнены с использованием защитной нейлопротекторной противоэмболической системы, 2 больным на первом этапе дилатирован стеноз подключичной артерии в первой порции.

Все оперативные вмешательства, за исключением эндоваскулярных, проводились под общей анестезией. У больных, оперированных на экстракраниальных артериях, измеряли ретроградное давление в ВСА с целью определения достаточности компенсаторного коллатерального кровотока, церебрального перфузионного резерва мозга. Уровень ретроградного давления в ВСА 50 мм рт. ст. и выше свидетельствовал о достаточной компенсации мозгового кровообращения, при значениях ниже 50 мм рт. ст. осуществляли подъем системного артериального давления, чтобы обеспечить давление в ВСА 50 мм рт. ст. и более. У 7 больных, когда не удалось обеспечить достаточный ретроградный кровоток, использован внутрипросветный временный шунт.

Хирургическая тактика у больных с сочетанным поражением брахиоцефальных и коронарных артерий также определялась степенью декомпенсации кровотока сердца и головного мозга. Всем пациентам выполнены поэтапные реконструкции. Предпочтение отдавали первичной реваскуляризации мозга с учетом возможной нестабильности центральной гемодинамики при выполнении аортокоронарного шунтирования (АКШ). Таким образом, у 3 пациентов первым этапом проведена каротидная эндартерэктомия, вторым – реваскуляризация миокарда (2 – АКШ, 1 – стентирование коронарных артерий); у 2 – стентирование ВСА, а затем

АКШ; у 2 – поэтапно стентирование ВСА и коронарных артерий, у 1 пациента, которому проведена первым этапом дилатация коронарных артерий, в течение первых суток развился ишемический инсульт.

В группе больных с поражением коронарных артерий и артерий нижних конечностей во всех случаях первично проводили реваскуляризацию миокарда (у 5 больных – АКШ, у 6 – стентирование коронарных артерий); на втором этапе – реконструктивные вмешательства на аорте и магистральных артериях нижних конечностей.

Наиболее сложной, с точки зрения выбора хирургической тактики и риска оперативного вмешательства, была группа пациентов с сочетанным поражением коронарных артерий, брахиоцефальных артерий, аорты, магистральных артерий нижних конечностей: у 2 больных на первом этапе выполнена реваскуляризация миокарда путем стентирования коронарных артерий, затем одномоментная реконструкция брахиоцефальных артерий и аорты, у 7 – трехэтапная реконструкция пораженных артерий в следующей последовательности: брахиоцефальные артерии, коронарные артерии, артерии нижних конечностей; у 4 – реконструкция коронарных артерий, аорты и артерий нижних конечностей, брахиоцефальных артерий.

При выборе хирургической тактики у больных с поражением нескольких экстракраниальных артерий особое внимание обращали на целесообразность восстановления кровотока во всех пораженных артериях, этапность выполнения оперативного вмешательства и зону первичной реконструкции.

Восстановление кровотока по одной артерии производили при отсутствии клинических симптомов поражения других сосудов, сужении просвета их менее чем на 50% без признаков эмбологенности и при сохранении замкнутости артериального круга большого мозга. В других ситуациях стремились осуществлять реваскуляризацию нескольких пораженных артерий.

При определении этапности выполнения оперативного вмешательства ориентировались на состояние реактивности сосудов мозга, то есть на их способность либо расширяться и пропускать больший объем крови, либо на фоне длительного уменьшенного притока находиться в состоянии максимальной дилатации.

Таблица 2. Поэтапные реконструктивные вмешательства при сочетанном поражении различных артериальных бассейнов

Оперативное вмешательство, выполненное на первом этапе	Оперативное вмешательство, выполненное на втором этапе	Количество вмешательств
Каротидная эндартерэктомия	Резекция аневризмы аорты	3
Каротидная эндартерэктомия	Аортобифemorальное аллошунтирование	1
Каротидная эндартерэктомия	Подвздошно-бедренное аллошунтирование	2
Каротидная эндартерэктомия	Бедренно-подколенное аллошунтирование	4
Каротидная эндартерэктомия	Подвздошно-бедренное и бедренно-подколенное аллошунтирование	1
Аллопротезирование ВСА	Бедренно-подколенное аллошунтирование	1
Магистрализация кровотока по НСА	Подвздошно-бедренное аллошунтирование	1
РЭД и стентирование ВСА	Подвздошно-бедренное аллошунтирование	1
РЭД и стентирование ВСА	Бедренно-подколенное аллошунтирование	2
РЭД и стентирование ПКА	Подвздошно-бедренное аллошунтирование	2
Сонно-подключичное шунтирование + каротидная эндартерэктомия	Бедренно-подколенное аллошунтирование	2
Сонно-подключичное шунтирование	Бедренно-подколенное аллошунтирование	3
Сонно-подключичное шунтирование	Подвздошно-бедренное аллошунтирование	1
Каротидная эндартерэктомия	Профундопластика	1
Подвздошно-бедренное аллошунтирование	Каротидная эндартерэктомия	2
Бедренно-подколенное аллошунтирование	Каротидная эндартерэктомия	2
Профундопластика	Каротидная эндартерэктомия	1

Примечания: РЭД – рентгенэндоваскулярная дилатация; ПКА – подключичная артерия; ВСА – внутренняя сонная артерия; НСА – наружная сонная артерия

Одномоментная реконструкция нескольких экстракраниальных артерий целесообразна у больных с достаточной резервной емкостью сосудистого русла и возможностью использования одного хирургического доступа, в частности при нарушении проходимости сонной артерии (СА), позвоночной артерии (ПА) и подключичной артерии, расположенных на одной стороне шеи.

При двустороннем поражении ВСА в первую очередь реконструировали ту артерию, пережатие которой лучше переносят больные, при этом кровоток в средней мозговой артерии не снижается менее чем на 30% от исходного. При ипсилатеральной локализации поражения ПКА и СА выполняли одномоментную коррекцию кровотока в этих сосудах. У больных с разносторонним поражением СА и ПКА последовательность выполнения оперативного вмешательства выбирали в зависимости от выраженности клинических симптомов и данных функциональных методов исследования.

У 77 из 88 больных, которым выполнены реконструктивные вмешательства на экстракраниальных артериях, поэтапно или одномоментно с реконструкцией аорты и артерий нижних конечностей, удалось достичь регрессии неврологической симптоматики: у 7 больных не отмечалось улучшения неврологического статуса, у 3 — острое нарушение мозгового кровообращения, закончившееся у 1 больного летальным исходом, у 1 больного после резекции аневризмы аорты и реконструкции экстракраниальных артерий в раннем послеоперационном периоде развилась острая почечная недостаточность с летальным исходом. Среди местных осложнений наиболее часто (12 больных) наблюдались тракционные повреждения нервов шеи, проявление которых были транзиторными и купированы на протяжении 7-14 дней, у 3 — образовались гематомы послеоперационной раны; у 64 больных этой группы, оперированных по поводу ишемии нижних конечностей, купированы явления ишемии, у 5 больных отмечено улучшение, однако ишемия покоя нижних конечностей сохранялась, у 11 пациентов прогрессировала ишемия нижней конечности, что привело в дальнейшем к ее ампутации.

У 1 из больных, которых оперировали по поводу сочетанного поражения брахиоцефальных и коронарных артерий, развился ишемический инсульт, в остальных случаях результат лечения расценен как хороший и удовлетворительный. У 9 больных с сочетанным поражением артерий сердца и нижних конечностей удалось купировать ишемию нижних конечностей, кардиологических осложнений не возникало.

Удовлетворительные результаты в группе больных с поражением всех трех артериальных бассейнов были получены у 11 пациентов. У 1 больного в послеоперационном периоде развился инфаркт миокарда, у 1 — ишемический инсульт.

Выводы

Мультифокальное поражение экстракраниальных артерий является одной из актуальнейших проблем современной сосудистой хирургии. Выполнение реконструктивных оперативных вмешательств на пораженных артериях позволяет в большинстве случаев добиться улучшения

состояния больного, избежать таких серьезных осложнений, как острое нарушение кровообращения с развитием необратимых изменений в ишемизированных тканях. Для получения удовлетворительных результатов необходимо применять дифференцированную хирургическую тактику, выбор которой определяется только после тщательного изучения локальной гемодинамики и оценки компенсаторных возможностей пораженных артериальных бассейнов.

Литература

1. Зербино Д.Д., Соломенчук Т.М., Скибчик В.А. Атеросклероз, как одна из форм артериосклероза: дискуссионные вопросы // Серце і судини, 2003, № 1, с.101-106.
2. Амосова Е.Н. Атеросклероз: некоторые факты о холестерине // Журнал практического врача, 1996, № 5, с.34-36.
3. Тугеева Э.Ф. Определение приоритетности поражения различных артериальных бассейнов у больных с тяжелыми формами мультифокального атеросклероза: Автореф. дис. канд. мед. наук. Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, М., 2002.
4. Мишалов В.Г., Литвинова Н.Ю. Особенности хирургического лечения атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца // Серце і судини, 2003, № 1, с. 90-96.
5. Брюсов П.Г. и др. Тактика хирургического лечения сочетанных атеросклеротических поражений ветвей дуги аорты и магистральных артерий нижних конечностей / Актуальные проблемы ангиологии. Всесоюзная ангиологическая конференция. М. — Ростов-на-Дону, 1989, с.97-98.
6. Глухов А.И., Горюнов В.С. Тактика хирургического лечения патологии брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей // Актуальные проблемы ангиологии. Всесоюзная ангиологическая конференция. М. — Ростов-на-Дону, 1989, с.113-114.
7. Дюжиков А.А. и др. Одномоментные операции у больных с поражениями аорты и магистральных артерий // Первый Всесоюзный съезд сердечно-сосудистых хирургов. Тезисы докладов. М., 1990, с. 512-513.
8. Зигмантович Ю.М. и др. Хирургическая тактика при сочетанных окклюзирующих поражениях брахиоцефальных артерий и терминального отдела аорты // Вестник хирургии, 1990, т. 145, с.16-19.
9. Покровский А.В. и др. Показания к реконструктивным вмешательствам на ветвях дуги аорты у больных с сочетанным поражением брюшной аорты и экстракраниальных артерий // Хирургия, 1988, № 2, с.9-14.
10. Покровский А.В. и др. Вазопростан (простагландин E1) в лечении тяжелых стадий артериальной недостаточности нижних конечностей. Пособие для врачей. М., 1999, 16 с.
11. Спиридонов А.А., Туттов Е.Г., Ярошук А.С. Пути снижения летальности операций по поводу неосложненных инфраренальных аневризм брюшной аорты. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, 1996, № 3, с. 105-109.
12. Crawford E.S., et al. Aortoiliac occlusive disease: factors influencing survival and function following reconstructive operation 25 over a year period. Surg. — 1980. — Vol. 193. — P. 1055-1067.
13. Simons P.S., Algra A., Eikelboom B.C., et al. Carotid artery stenosis in patient with peripheral arterial disease: the SMART study // J. Vasc. Surgery. — 1999. — Vol. 30 № 3. — P. 519-525.
14. Hallett J.V., Bower T.C., Cherry K.J. Selection and preparation of high-risk patient for repair of abdominal aortic aneurysm // Mayo Clin. Proc. — 1994. — Vol. 69, № 8. — P. 763-768.

А.И. Гризодуб, д.х.м., Д.А. Леонтьев, к.х.н., М.В. Дмитриева, ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр»; О.П. Баула, к.ф.н., ГП «Государственный фармакологический центр», г. Киев

Контроль качества лекарственных препаратов как средство защиты интересов пациента

Фармакопейные аспекты качества таблеток клопидогреля, зарегистрированных в Украине

Качество лекарственных средств

Согласно определению, приведенному в Законе Украины «О лекарственных средствах» [1], качество лекарственного средства (ЛС) — это совокупность свойств, которые придают ЛС способность удовлетворять запросы потребителей в соответствии со своим назначением и соответствуют требованиям, установленным законодательством.

ВОЗ дает более подробное определение этого термина: *«Качество ЛС — это пригодность для предназначенного использования и соответствие всем требованиям национальной регистрации, а также их способность вызывать ожидаемый терапевтический или профилактический эффект после применения одинаковых дозированных форм (таблеток, капсул, ампул и т.п.). Такой эффект возможен только тогда, когда каждый препарат, представленный на рынке, соответствует препарату, прошедшему клинические испытания, на основании которых он был оценен и зарегистрирован. Такая унификация обеспечивается постоянным соблюдением технологических процессов и соответствием препарата требованиям аналитических спецификаций»* [2].

То есть, одним из важнейших (но не единственным!) признаков качественного ЛС является его соответствие требованиям аналитических спецификаций. По сложившейся практике и существующей законодательной базе, аналитическими спецификациями у нас в стране являются Государственная Фармакопея (раньше — Государственная Фармакопея СССР [3, 4], с 2001 г. — Государственная Фармакопея Украины (ГФУ) [5]) и аналитическая нормативная документация (АНД) на ЛС, которая утверждается при регистрации ЛС и используется при государственном контроле качества зарегистрированного ЛС. В процессе регистрации и перерегистрации ЛС регуляторные органы оценивают методы контроля и уровень требований к ЛС в АНД, которые должны быть не ниже, чем в ГФУ и других ведущих зарубежных фармакопеях.

Качество конкретного ЛС, находящегося на рынке страны, характеризуют два фактора.

1. Соответствие результатов анализа образца ЛС требованиям аналитической нормативной документации. Такой анализ проводят лаборатории Государственной инспекции по контролю качества ЛС МЗ Украины (ГИКК) или другие лаборатории, аккредитованные в порядке, определенном МЗ. Если ЛС признается не

соответствующим требованиям АНД, оно считается некачественным. С другой стороны, если ЛС соответствует требованиям АНД, это еще не означает, что оно является качественным.

2. Уровень требований к качеству ЛС и методик контроля в АНД.

Если уровень этих требований и методик низкий, то может возникнуть ситуация, когда препарат соответствует АНД, но при этом ненадлежащего качества. Предъявить в таком случае претензии к производителям и продавцам с юридической точки зрения бывает достаточно сложно. Хрестоматийный пример подобной ситуации — пресловутая булгаковская «осетрина второй свежести».

Таким образом, качественным лекарственное средство является только тогда, когда оно отвечает требованиям регистрационной АНД, соответствующей фармакопейным требованиям. В связи с этим очень высока роль регуляторных органов, которые при регистрации (перерегистрации) ЛС должны проводить экспертизу регистрационного досье и оценивать уровень требований и воспроизводимость методик контроля ЛС в АНД. Не менее важен и механизм изъятия из оборота ЛС, не соответствующих требованиям нормативных документов, утвержденный приказом МЗ Украины от 12. 12. 2001 г. № 497 [6].

Требования к качеству ЛС в АНД

Уровень требований к качеству ЛС в АНД определяется на стадии его регистрации. При этом учитываются следующие факторы.

1. Требования ГФУ, гармонизованной с Европейской Фармакопеей. Требования в АНД на все ЛС, реализуемые в Украине, должны быть не ниже требований ГФУ [5].

2. При отсутствии требований в ГФУ применяются требования ведущих мировых фармакопей: Европейской Фармакопеи (ЕР) [7], Фармакопеи США (USP) [8], Британской Фармакопеи (ВР) [9], а также Японской Фармакопеи (JP) [10]. Требования ведущих мировых фармакопей сегодня в значительной степени гармонизованы между собой.

3. При отсутствии требований в ведущих фармакопеях применяют требования к аналогичным отечественным ЛС.

4. Самая трудная ситуация возникает при отсутствии отечественных аналогов ЛС. Поскольку на стадии регистрации в Украине зарубежного ЛС невозможно

провести исследования в полном объеме, то требования к качеству в этом случае определяются требованиями самой фирмы-производителя при условии, что препарат зарегистрирован в стране происхождения.

При появлении новых требований в фармакопеях фирмы-производители ЛС обязаны привести требования АНД в соответствие с фармакопейными. С учетом новых фармакопейных требований изменяют свои требования и регуляторные органы.

Задачи исследования

Активным ингредиентом оригинального инновационного препарата плавикс® (таблетки, 75 мг) производства компании «Санофи-Синтелабо» является клопидогреля гидросульфат, обладающий антитромботическим действием [11]. Эффективность и безопасность плавикса® в предупреждении серьезных сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, мозгового инсульта, смерти) у пациентов с высоким риском атеротромботических осложнений доказана во многочисленных клинических исследованиях [16–21]. Успех препарата на мировом рынке привел к появлению большого количества его копий производства других фармацевтических компаний развивающихся стран, которые, по данным исследования [12], имеют более высокое содержание примесей, чем оригинальное средство.

Медицинское применение препаратов клопидогреля в Украине в последние годы быстро расширяется, поэтому вопросы их качества привлекают серьезное внимание регуляторных органов. Однако оценить качество таких ЛС до недавнего времени не удавалось из-за отсутствия официально признанных стандартов качества таблеток клопидогреля.

Монографии на субстанцию и готовые ЛС клопидогреля не были описаны в ГФУ и других фармакопеях, поэтому при их регистрации учитывались только требования АНД самих фирм-производителей без фармакопейной оценки.

Ситуация изменилась в 2005 году, когда в Фармакопею США (USP 28) впервые были включены монографии на субстанцию и таблетки клопидогреля [8] и появились официальные требования к качеству препарата, которые дают возможность провести объективную оценку качества таблеток клопидогреля разных производителей.

В связи с этим Государственная инспекция по контролю качества ЛС МЗ Украины поручила лаборатории фармакопейного анализа ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» проанализировать качество образцов таблеток клопидогреля различных производителей, отобранных специалистами ГИКК в аптеках разных регионов Украины.

Кроме обычного контроля качества на соответствие требованиям АНД, ГИКК поручила лаборатории выполнить такие мероприятия.

1. Провести сравнительную экспертизу требований к качеству АНД фирм-производителей на таблетки клопидогреля, находящихся на рынке Украины на их соответствие требованиям Фармакопеи США (USP 28) [8].

2. Проанализировать образцы на соответствие требованиям Фармакопеи США (USP 28) [8], поскольку новые требования в регистрационные АНД фирмы-производители могли не успеть ввести, хотя таблетки этим

требованиям могли соответствовать (т.е. качество исходных субстанций и технология производства таблеток такие требования обеспечивают).

Изучение указанных фармакопейных аспектов качества таблеток клопидогреля и стало целью настоящего исследования.

Объекты исследования

Для исследований были переданы таблетки клопидогреля следующих производителей, представленных на рынке Украины:

- *плавикс*, таблетки по 75 мг, покрытые оболочкой, производства «Санофи Винтроп Индастрия», Франция, серии 1383, 1419, 1449;
- *клопигрель*, таблетки по 75 мг, покрытые оболочкой, производства «ЮСВ Лимитид», Индия, серии 02003278 и 2003104;
- *клопилет*, таблетки по 75 мг, покрытые оболочкой, производства «Сан Фармасьютикэл Индастриз Лтд», Индия, серия VK40462;
- *плагрил*, таблетки по 75 мг, покрытые оболочкой, производства «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд», Индия, серия B50409;
- *деплатт*, таблетки по 75 мг, покрытые оболочкой, производства «Торрент Фармасьютикэлз Лтд», Индия, серия B2025021.

Таблетки «Плавикс» являются оригинальным препаратом клопидогреля, все остальные – воспроизведенные копии.

Экспертиза соответствия требований и методов АНД требованиям и методам Фармакопеи США

Задача любой фармакопеи – неподтверждение качества ЛС (для этого существует АНД), а обнаружение некачественной продукции (брака), поэтому фармакопея содержит гораздо меньше показателей качества, чем АНД, но они ключевые. В монографии USP 28 [8] на таблетки клопидогреля такими ключевыми показателями являются «Сопутствующие примеси» (характеризуют чистоту препарата) и «Растворение» (оценка биодоступности и, соответственно, в какой-то степени эффективности препарата).

В медицине клопидогрель применяется в виде сернокислой соли – клопидогреля гидросульфата, описанного в монографии USP 28 [8]. Структурная и брутто-формула этого вещества приведены ниже (рис. 1).

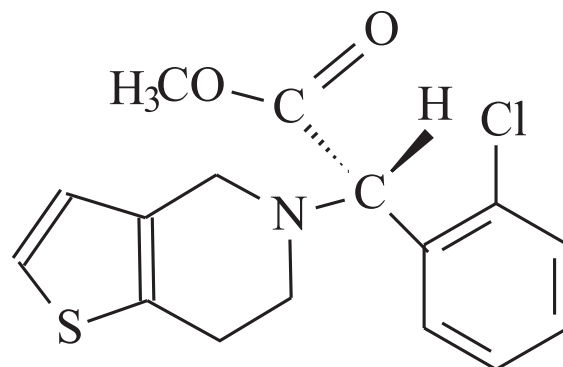


Рис. 1. Структурная формула клопидогреля гидросульфата ($C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$; молекулярная масса – 419,9 углеродных единиц)

Молекула клопидогреля имеет асимметрический атом углерода, что создает возможность для образования двух оптических изомеров с (R) и (S) конфигурацией. Как установили клинические исследования [13], реализация механизма действия клопидогреля как ингибитора агрегации тромбоцитов осуществляется стереоселективно только за счет (S)-энантиомера. В связи с этим клопидогрель должен представлять собой индивидуальный стереоизомер с (S) конфигурацией асимметрического центра, имеющий высокую оптическую чистоту. Антипод с (R) конфигурацией считается примесью клопидогреля (примесь С по USP 28), которая не обладает нужной фармакологической активностью и жестко регламентируется в разделе «Сопутствующие примеси» в монографиях USP 28 [8] как на субстанцию, так и на готовую лекарственную форму.

В соответствии с руководством ЕС [14] «Исследование хиральных действующих веществ» контроль энантиомерного состава в препаратах, содержащих хиральную субстанцию, должен осуществляться на стадиях производства и контроля действующего вещества, в процессе производства готового лекарственного средства, а также на протяжении всего срока годности. На конфигурационную стабильность хиральных субстанций оказывают влияние различные физико-химические факторы как в ходе технологического процесса, так и при хранении. В связи с этим USP 28 [8] регламентирует в монографии на субстанцию клопидогреля содержание (R)-энантиомера (примесь С) в пределах не более 1,0%, аналогичная норма определена в монографии на таблетки клопидогреля. Это свидетельствует о том, насколько важным является контроль энантиомерного состава хиральных лекарственных препаратов. Энантиомерное определение примеси С в субстанции и таблетках клопидогреля в соответствии с требованиями USP 28 [8] проводится методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием колонки с омовукоидной хиральной (энантиоселективной) неподвижной фазой. Именно ВЭЖХ с хиральными неподвижными фазами наиболее широко используется для контроля качества лекарственных средств, содержащих оптически активные действующие вещества [15].

Уровень содержания примесей влияет на безопасность, а также, в определенной мере, на эффективность препарата. Результаты теста «Растворение» характеризуют биодоступность и эффективность препарата. В соответствии с требованиями монографии USP [8], за 30 мин в буферном растворе с рН 2,0 должно высвободиться не менее 80% клопидогреля, содержащегося в таблетках. При несоответствии этим требованиям считается, что препарат не обладает необходимой биодоступностью и эффективностью.

Сравнение требований показателей «Сопутствующие примеси» и «Растворение» в АНД на таблетки клопидогреля разных производителей с требованиями Фармакопеи (USP 28) [8] представлено в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, требованиям Фармакопеи USP 28 [8] по содержанию примесей соответствуют только требования АНД на таблетки плавикс («Санофи Винтроп Индастрия», Франция), проанализированные АНД всех остальных производителей не соответствуют требованиям Фармакопеи. Можно сделать вывод о том, что указанные АНД не гарантируют предусмотренный

Таблица 1. Показатели качества в АНД на таблетки клопидогреля разных производителей в сравнении с требованиями Фармакопеи (USP 28)

Спецификация	Показатели качества				
	содержание примесей, %, не более		растворение за 30 мин, %, не менее		
	А	С	другая примесь	сумма	
Требования Фармакопеи (USP 28)	0,2	1,0	0,2	1,2	80
АНД на плавикс («Санофи Винтроп Индастрия», Франция)	0,2	1,0	0,2	1,2	75
АНД на клопигрель («ЮСВ Лимитид», Индия)	—	—	—	1,0	70
АНД на клопидет («Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд», Индия)	—	—	0,5	1,5	70 (45 мин)
АНД на плагрил («Д-р Редди's Лабораторис Лтд», Индия)	—	—	1,0	1,2	70 (45 мин)
АНД на деплатт («Торрент Фармасьютикалз Лтд», Индия)	—	—	0,5	1,0	70

Примечания: — отсутствие требований; курсивом выделены требования, не соответствующие Фармакопее.

Фармакопеей USP 28 [8] уровень безопасности соответствующих ЛС. Наличие неконтролируемых примесей может влиять и на эффективность препарата (за счет ингибирования действия). Особенно опасным является отсутствие в этих АНД требований по контролю примесей А и С.

Как выявили экспериментальные исследования, в предусмотренных в АНД условиях контроля (ВЭЖХ на обычных обращеннофазных колонках) препаратов клопигрель, клопидет, плагрил и деплатт примесь С (стереоизомер) выходит одним пиком с клопидогрелем, т.е. ее содержание не может контролироваться этим методом даже в принципе.

Отметим, что отсутствие контроля примесей в АНД еще не означает, что лекарственное средство фактически не соответствует требованиям Фармакопеи USP 28 [8] по содержанию этих примесей. Если используемые исходные активные субстанции и действующая технология производства таблеток обеспечивают выполнение фармакопейных требований, то они могут быть без особого труда введены в АНД после экспериментальных исследований на соответствие Фармакопее.

Более сложная ситуация с требованиями к тесту «Растворение», который характеризует в значительной степени биодоступность и эффективность таблеток. Из таблицы 1 видно, что ни одна из АНД не содержит требований, аналогичных требованиям USP 28 [8]. Это связано с тем, что в ранних изданиях USP в общей статье <711> «Dissolution» степень растворения регламентировалась на уровне не менее 75% (если не было других указаний в частной статье). Это требование присутствует в ГФ XI [4] и в ГФУ [5]. В последних изданиях USP, ЕФ и ВР регламентацию степени растворения исключили из общей статьи по растворению, отдав это полностью на усмотрение частных статей. АНД на таблетки клопидогреля были утверждены раньше выхода монографии USP на таблетки клопидогреля, и на момент утверждения таблетки плавикс соответствовали требованиям ГФ XI и ГФУ не менее чем на 75% [4, 5]. АНД на таблетки других фирм (>70%) не соответствовали даже этим требованиям. Фактическая степень растворения всех изученных таблеток вполне может отвечать требованиям монографии USP на таблетки клопидогреля — не менее 80% [8], поэтому был сделан вывод о необходимости проведения экспериментальных исследований.

Результаты сравнительного изучения образцов таблеток клопидогреля

Экспериментальные исследования проведены в Лаборатории фармакопейного анализа ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр» (свидетельство об аккредитации Государственной службы лекарственных средств и изделий медицинского назначения № 11 от 30 мая 2005 г.) в соответствии с методиками монографии Фармакопеи США на таблетки клопидогреля и АНД фирм производителей.

Таблица 2. Результаты анализа таблеток клопидогреля по монографии Фармакопеи США USP 28

Номер серии	Показатели качества и требования Фармакопеи США (USP 28)				
	содержание примесей, %, не более				растворение за 30 мин,%, не менее
	A	C	другая примесь	сумма	
	0,2	1,0	0,2	1,2	80
Результаты анализа образцов					
Плавикс («Санофи Винтроп Индастрия», Франция)					
C. 1383	0,05	0,68	0,06	0,88	97,7
C. 1419	0,04	0,27	0,07	0,43	98,5
C. 1449	0,05	0,30	0,06	0,52	92,0
Клопигрель («ЮСВ Лимитид», Индия)					
Q2003278	0,31	1,35	0,22	2,22	97,9
2003104	0,42	1,65	0,18	2,35	94,3
Клопилет («Сан Фармасьютикл Индастриз Лтд», Индия)					
VK40462	0,47	0,89	1,00	3,17	93,3
Плагрил («Д-р Редди'с Лабораторис Лтд», Индия)					
B50409	0,17	0,24	0,17	0,71	54,7
Деплатт («Торрент Фармасьютикэлз Лтд», Индия)					
B2025021	0,02	2,00	0,13	2,39	90,9

Примечание: курсивом выделено несоответствие требованиям Фармакопеи.

Так, из таблицы 1 видно, что АНД на таблетки клопидогреля разных производителей содержат разные требования и условия проведения анализа, что усложняет сравнительную оценку полученных результатов, поэтому для оценки качества таблеток клопидогреля разных производителей мы провели их анализ на содержание сопутствующих примесей и растворение по монографии Фармакопеи США (USP 28) [8]. Результаты анализа представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что всем требованиям Фармакопеи отвечали только образцы трех серий таблеток плавикс («Санофи Винтроп Индастрия», Франция). Это означает, что они соответствуют всем фармакопейным требованиям по безопасности, биодоступности и эффективности. Особо следует отметить, что фармакопейные

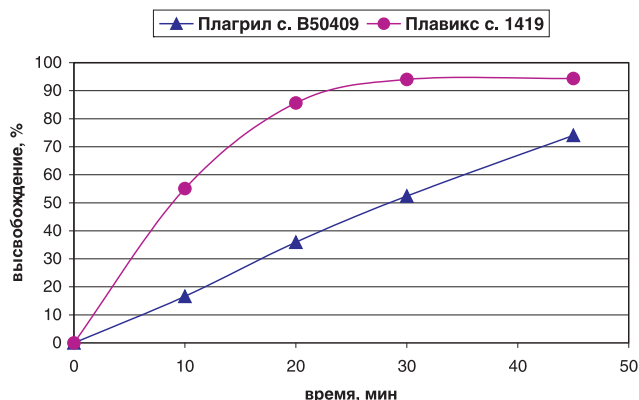


Рис. 2. Профили растворения образцов таблеток оригинального препарата плавикс («Санофи Винтроп Индастрия», Франция) с.1419 и таблеток плагрил («Д-р Редди'с Лабораторис Лтд», Индия) с. B50409.

требования по растворению (>80%) выполняются у проверенных образцов таблеток плавикс с большим запасом, поэтому изменения в АНД (повышение степени растворения с 75 до 80%) формальны и должны быть внесены в кратчайшее время.

Изученные образцы таблеток клопигрель, клопилет и деплатт отвечали требованиям по растворению, но не соответствовали требованиям Фармакопеи США по содержанию примесей. Следует обратить внимание, что проверенные образцы указанных ЛС по содержанию примесей не соответствовали и менее жестким требованиям в их АНД. *Превышение фармакопейного предела примесей может приводить к снижению эффективности препарата (за счет ингибирования). Скорее всего причиной недопустимо высокого содержания примесей является несоответствие используемой исходной субстанции клопидогреля требованиям Фармакопеи (USP 28) [8].* Производителям данных таблеток необходимо срочно менять поставщиков субстанции, дорабатывать технологию и привести АНД в соответствие с требованиями Фармакопеи (USP 28) [8].

Образцы таблеток плагрил («Д-р Редди'с Лабораторис Лтд», Индия) отвечали требованиям Фармакопеи по содержанию примесей (т.е. требованиям безопасности), но не отвечали требованиям Фармакопеи по растворению (хотя соответствовали по этому показателю требованиям своей регистрационной АНД). *Таким образом, таблетки плагрил не обеспечивают биодоступности и эффективности в соответствии с требованиями Фармакопеи.*

Из таблицы 2 видно, что таблетки клопигрель, клопилет и деплатт не соответствуют фармакопейным требованиям по безопасности из-за превышения содержания примесей, поэтому бессмысленно сравнивать их эффективность и биодоступность с этими показателями оригинального препарата плавикс. Такое сравнение может быть проведено только для таблеток плагрил, отвечающих фармакопейным требованиям по содержанию примесей. В исследованиях *in vitro* для этого используется сравнение профилей растворения оригинального препарата и воспроизведенной копии.

Результаты такого сравнения профилей растворения для оригинального препарата плавикс и воспроизведенной копии плагрил представлено на рисунке 2. Как видно, таблетки плагрил растворяются значительно медленнее таблеток плавикс. Это означает, что таблетки плагрил («Д-р Редди'с Лабораторис Лтд», Индия) не имеют аналогичных оригиналу свойств, не обладают нужной эффективностью и биодоступностью и, по существу, не являются препаратом-генериком.

Для увеличения степени растворения таблеток плагрил с 54,7 до 80% требуется изменить состав и технологию производства препарата и провести соответствующие дополнительные исследования его биоэквивалентности.

Выводы

В исследовании проведено сравнительное изучение фармакопейных аспектов качества таблеток клопидогреля, представленных на рынке Украины.

1. Требованиям Фармакопеи (USP 28) по содержанию примесей (безопасности применения) отвечают только регистрационные аналитические нормативные документы

(АНД) на таблетки плавикс («Санофи Винтроп Индастрия», Франция). Требования по содержанию примесей АНД на таблетки клопигрель («ЮСВ Лимитид», Индия), клопидет («Сан Фармасьютикэл Индастриз Лтд», Индия), плагрил («Д-р Редди'с Лабораторис Лтд», Индия) и деплатт («Торрент Фармасьютикэлз Лтд», Индия) не соответствуют фармакопейным требованиям.

2. Требования АНД на все исследованные таблетки клопидогреля не соответствуют требованиям USP 28 по тесту «Растворение».

3. Содержание примесей в исследованных образцах таблеток клопигрель, клопидет и деплатт не соответствовало требованиям USP 28 (существенно завышено). Содержание примесей в исследованных образцах таблеток плагрил и плавикс отвечало фармакопейным требованиям.

4. Результаты теста «Растворение» исследованных образцов таблеток плавикс («Санофи Винтроп Индастрия», Франция), клопигрель («ЮСВ Лимитид», Индия), клопидет («Сан Фармасьютикэл Индастриз Лтд», Индия) и деплатт («Торрент Фармасьютикэлз Лтд», Индия) отвечали как требованиям Фармакопеи США, так и требованиям АНД.

5. Степень растворения исследованного образца таблеток плагрил (54,7%), в отличие от остальных производителей, была гораздо ниже фармакопейных требований (>80%), хотя и соответствовала требованиям АНД.

6. Несоответствие требованиям по показателям «Содержание примесей» и «Растворение» воспроизведенных препаратов таблеток клопидогреля может негативно влиять на результаты их клинического применения.

Литература

1. Закон України «Про лікарські засоби» від 4 квітня 1996 року № 123/96-ВР // Відомості Верховної Ради України, 1996, № 22, с. 285-296.
2. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 823).
3. Государственная фармакопея СССР. Вып. 1. Общие методы анализа /МЗ СССР/ 11-е изд., доп. М., Медицина, 1987, 335 с.
4. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье /МЗ СССР/ 11-е изд., доп. М., Медицина, 1990, 400 с.
5. Державна Фармакопея України/Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 1-е вид. Харків, РІРЕГ, 2001, 556 с. — Доповнення 1, 2004, 520 с.
6. Наказ МОЗ України від 12. 12. 2001 № 497 «Про затвердження Порядку заборони (зупинення) та вилучення з обігу лікарських засобів на території України», зареєстровано в Міністерстві юстиції України 28. 12. 2001 р. за № 1091/6282 (Із змінами і доповненнями, внесеними наказом МОЗ України від 8. 07. 2004 р. № 348).
7. European Pharmacopoeia, 5th ed. — Supplement 5.3. — 2005. — CD-ROM version.
8. The United State Pharmacopeia. — 28 ed. — Rockville: The United State Pharmacopeial Convention, Inc., 2005. — 3187 p.
9. British Pharmacopoeia 2005. Published by The Stationery Office on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). — 2005. — Electronic version.
10. The Japanese Pharmacopoeia. — JP XIV. — English version. — 2001. — 1357 p.

11. Компендиум 2003. — Лекарственные препараты /под ред. В.М. Коваленко, А.П. Викторова. К., Морион, 2003, 1388 с.
12. Gomes Y., Adams E., Hoogmartens J. // J. Pharm. Biomed. Analysis. — 2004. Vol. 34. — P. 341-348.
13. Savi P., Colbanbert J., Gaich C. et al. // Tromb. Heamost. — 1994. Vol. 72. — P. 313-317.
14. Guideline Title Investigation of Chiral Active Substances. Legislative basis Directive 81/852/EEC as amended. — 1998.
15. Баула О.П. Методи визначення оптичної чистоти лікарських засобів // Фармацевтичний журнал, 2001, № 1, с. 64-70.
16. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996; 348: 1329-1339.
17. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH). Lancet. 2004; 364: 331-337.
18. 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 clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Lancet. 2001; 358: 527-533.
19. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. et al. CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. JAMA. 2002; 288: 2411-2420.
20. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. for the CLARITY-TIMI 28 investigators. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 1179-1189.
21. COMMIT collaborative group. Lancet. 2005; 366: 1607-1621.

В.В. Никонов, д.м.н., профессор, Е.И. Киношенко, к.м.н., Т.И. Грушко,
Ю.П. Фролов, Т.И. Пивовар, Харьковская медицинская академия последипломного образования,
Харьковская городская клиническая больница скорой и неотложной медицинской помощи, Харьковский
областной диспансер радиационной защиты населения

Эффективность метаболической терапии у больных с ишемической болезнью сердца

Медикаментозная терапия ишемической болезни сердца (ИБС) в последние десятилетия претерпела значительные изменения и включает в себя не только традиционно применяемые нитраты, но и антагонисты кальция, бета-блокаторы, низкомолекулярные гепарины, статины, дезагреганты и т.д. Эти препараты в различных комбинациях действительно существенно влияют на состояние здоровья больных, позволяют сохранить качество их жизни.

В то же время, в силу разных причин (атеросклеротический процесс, разрыв атеросклеротической бляшки, повышение вязкости крови, тромбообразование) в миокарде развивается выраженный патофизиологический процесс, который можно обозначить как гипоксия, приводящая к гипозергозу. Это влечет за собой уменьшение выработки АТФ и нарушение функционирования цикла Кребса [4, 5], способствует прогрессированию не только коронарной, но и сердечной недостаточности.

Бесспорно, что в дополнение к традиционному лечению необходимо оптимизировать использование кислорода для выработки энергии в миокарде, то есть включить в комплексное лечение метаболическую терапию [1].

Современные подходы к метаболической терапии базируются на том, что все метаболические средства, в той или иной степени, являются или естественными субстратами организма, либо модулируют их синтез *de novo*. Важным является то, что действие подобных препаратов должно реализовываться в условиях патологического состояния, то есть не только в период ишемии, но и в период реперфузии [2, 3].

Целью данной работы является изучение влияния препарата метазидин (триметидизин) на течение ИБС у больных со стабильной стенокардией напряжения II и III функциональных классов.

Материалы и методы

Было обследовано 60 больных (56 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 39 до 68 лет (средний возраст – $54,4 \pm 3,8$ лет), страдающих ИБС, стабильной стенокардией напряжения II и III функционального класса (ФК). 60% пациентов курили, 28% из них – более пачки сигарет в день. Длительное курение в прошлом отмечалось еще у 15% больных. Избыточным весом страдали 30% пациентов, малоподвижный образ жизни вели 75% от общего числа больных.

Все пациенты были разделены на 2 группы.

В первую группу (основную) входило 30 пациентов (29 мужчин и 1 женщина) в возрасте от 42 до 66 лет (средний возраст – $55,2 \pm 3,2$ лет). Данная группа была разделена

на 2 подгруппы (а и б) по 15 человек в каждой, сопоставимых по возрасту и функциональному классу стенокардии (II ФК – 9 человек, III ФК – 6). Первую подгруппу (Ia) составили ликвидаторы аварии на Чернобыльской АЭС.

Первая группа больных получала помимо базисной терапии метазидин в дозе 60 мг в сутки.

Вторая группа пациентов (контрольная) из 30 человек (26 мужчин, 3 женщины; средний возраст – $53,6 \pm 3,6$ лет), состоящая также из двух подгрупп по 15 больных в каждой, в одной из которых были ликвидаторы аварии на ЧАЭС, получала только базисную терапию. Во второй группе стенокардия II ФК отмечалась у 10 человек в каждой подгруппе, III ФК – у 5 пациентов.

Практически половина больных обеих групп перенесли инфаркт миокарда не ранее чем за полгода до исследования: в первой группе – 16 человек, а во второй – 15. Сопутствующая гипертоническая болезнь встречалась одинаково часто как в первой (27 больных – 90%), так и во второй (26 больных – 87%) группах. У всех обследованных больных отмечались признаки сердечной недостаточности, однако ее выраженность не превышала II ФК. Сравнимые группы были сопоставимы также по исходному уровню систолического артериального давления (АД) и числу сердечных сокращений (ЧСС). Диастолическое АД было несколько ниже у больных в контрольной группе по сравнению с основной ($85,9 \pm 1,7$ мм рт. ст. и $92,7 \pm 2,1$ мм рт. ст. соответственно, $p < 0,05$).

Лечение больных основной и контрольной групп представлено в таблице 1.

На протяжении первых 3-4 дней у пациентов уточнялся диагноз, оценивалась степень тяжести заболевания. Помимо общепринятых клинических и лабораторных исследований проводились инструментальные, включающие регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), проведение велоэргометрии (ВЭМ) для определения пороговой нагрузки и уточнения функционального класса стенокардии напряжения, а также суточное мониторирование

Таблица 1. Лечение больных основной и контрольной групп

Группа препаратов	% больных, получающих препараты в основной группе	% больных, получающих препараты в контрольной группе
Бета-блокаторы	72	68
Нитраты	40	36
ИАПФ	60	60
Аспирин и другие дезагреганты	93	90
Статины	40	36
Антагонисты кальция	10	10

ЭКГ (ДХ-АКМ-03 «АрНика»). Все исследования проводились до лечения, на 7-8-е сутки и после лечения (20-21-е сутки). Ультразвуковые исследования (УЗИ) миокарда проводились с помощью аппарата Алока-1400.

Клиническую эффективность препарата метазидина оценивали в процессе наблюдения, длительность которого составила 4 недели. Учитывались характер и выраженность жалоб (частота приступов стенокардии), переносимость физической нагрузки, потребность в нитроглицерине или других нитратах.

Пробу с дозированной физической нагрузкой проводили в положении сидя на велоэргометре (Kettler Sx-1) по методике непрерывной ступенчатости, возрастающей на 25 Вт каждые 3 минуты нагрузки, начиная с 25 Вт. При проведении ВЭМ регистрировали исходные и пороговые значения основных гемодинамических параметров (ЧСС, АД, «двойного произведения» (ДП)), ежеминутно записывали ЭКГ. Исследование проводили под непрерывным мониторингом контролем. Критерием прекращения нагрузки являлось смещение $ST \downarrow \geq 1$ мм, сопровождавшееся приступом стенокардии. В случаях, когда приступ при таком снижении ST не возникал, нагрузку проводили до достижения глубины $ST \downarrow \geq 2$ мм, но не более 3 мм. Интенсивность приступа оценивали по 3-бальной шкале: 1 балл – приступ, не требующий прекращения нагрузки и приема нитроглицерина; 2 балла – интенсивность, при которой больной обычно останавливается или значительно замедляет движение; 3 балла – боль, требующая остановки и приема нитроглицерина. ВЭМ не была проведена 1 больному Іб подгруппы вследствие наличия неконтролируемой желудочковой экстрасистолии высокой градации (2-5 класс по Б. Лауну). По данным суточного ЭКГ-мониторирования, количество желудочковых экстрасистол у этого больного за 24 часа исследования составило 1774, причем отмечались как кратковременная желудочковая тахикардия, так и ранние экстрасистолы. У остальных пациентов абсолютных противопоказаний к проведению ВЭМ не было.

Для исследования отбирались больные с положительными результатами ВЭМ-пробы (клиническими и электрокардиографическими). Характеристика функциональных классов больных ИБС со стенокардией оценивалась по результатам пробы с физической нагрузкой согласно рекомендаций Д.М. Фролова и соавт. (1980, 1982, 2002 гг.). Так, II ФК стенокардии соответствовало ДП в пределах 218-277 усл. ед. (нагрузка – 75-100 Вт), III ФК стенокардии – ДП 161-217 усл. ед. (нагрузка – 50 Вт и более).

Результаты

Все данные, полученные в результате проведенного исследования, были обработаны с использованием методов вариационной статистики. Вычислялись средние величины (М), среднеквадратичные отклонения (S), средняя ошибка средней величины (m), критерий достоверности (t), значение достоверности (p). Различия между сравниваемыми показателями признавались достоверными, если значения вероятности были больше или равны 90% ($p < 0,05$), а при изменении с уровнем $0,05 \leq p \leq 0,1$ с одной направленностью – расценивались как тенденция.

Результаты проведенной ВЭМ у обследованных пациентов при поступлении, через 7-8 дней от начала лечения и после проведенного лечения представлены в таблицах 2, 3, 4.

Таблица 2. Показатели ВЭМ у обследованных больных ИБС при поступлении

Группы больных, условия определения показателей		Показатели ВЭМ			
		Нагрузка Вт	ЧСС уд/мин	САД мм рт. ст.	ДП усл. ед.
Основная группа					
Ia	исходные		83±4	132±4	113±6
	пороговые	78±8	119±6	159±6	196±13
Iб	исходные		81±3	139±5	118±7
	пороговые	75±6	122±8	157±7	199±10
Контрольная группа					
IIa	исходные		80±7	134±8	106±10
	пороговые	80±8	112±12	165±17	179±16
IIб	исходные		78±6	133±4	104±7
	пороговые	77±5	117±7	158±13	194±9

Разница в подгруппах по всем показателям статистически незначима и у большинства больных обеих групп отмечалась депрессия сегмента $ST \downarrow \geq 1$ мм при велоэргометрической нагрузке в среднем на уровне $80,3 \pm 4,5$ Вт.

Приведенные данные в сравниваемых группах в начале лечения были сопоставимы не только по клиническим показателям, но и по результатам ВЭМ. Исходная пороговая нагрузка и динамика гемодинамических показателей в сравниваемых группах достоверно не отличалась. Критерием повышения толерантности к физической нагрузке было увеличение продолжительности выполнения пороговой нагрузки не менее чем на 2 минуты либо достижение субмаксимальной ЧСС без клинических и ЭКГ-признаков ишемии миокарда.

Как свидетельствуют результаты проведенного исследования, толерантность к физической нагрузке через неделю пребывания в стационаре имела тенденцию к повышению во всех группах. Продолжительность времени выполнения пороговой нагрузки в Ia группе увеличилась на 142 ± 22 сек, Ib – на 126 ± 27 сек, IIa – на 102 ± 18 сек, IIб – на 104 ± 14 сек. Однако, к концу 3 недели лечения наиболее выражено толерантность к физической нагрузке

Таблица 3. Показатели ВЭМ у обследованных больных ИБС через 7-8 дней от начала лечения

Группы больных, условия определения показателей		Показатели ВЭМ			
		Нагрузка Вт	ЧСС уд/мин	САД мм рт. ст.	ДП усл. ед.
Основная группа					
Ia	исходные		77±3	1129±4	100±5
	пороговые	86,5±8*	121±6	173±6	216±13
Iб	исходные		79±4	131±5	109±10
	пороговые	83,3±7*	124±18	162±22	201±31
Контрольная группа					
IIa	исходные		73±5	134±6	98±9
	пороговые	81±4	118±12	167±12	188±15
IIб	исходные		75±3	127±10	96±9
	пороговые	79±5	116±20	163±17	199±8

* при $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

Таблица 4. Показатели ВЭМ у обследованных больных ИБС через 20-21 день от начала лечения

Группы больных, условия определения показателей		Показатели ВЭМ			
		Нагрузка Вт	ЧСС уд/мин	САД мм рт. ст.	ДП усл. ед.
Основная группа					
Ia	исходные		70±4*	128±4	91±6*
	пороговые	96±12*	124±20	176±13	224±12*
Iб	исходные		72±5	125±6	90±7*
	пороговые	90±4*	119±9	168±10	215±9
Контрольная группа					
IIa	исходные		68±6	130±6	89±7
	пороговые	84±5*	116±7	164±17	185±12
IIб	исходные		73±43	127±5	93±8
	пороговые	80±4	114±11	172±11	181±10

* при $p < 0,05$ по сравнению с днем поступления и промежуточными обследованиями.

Метазидин

Триметазидину дигідрохлорид

20 мг, 60 табл.

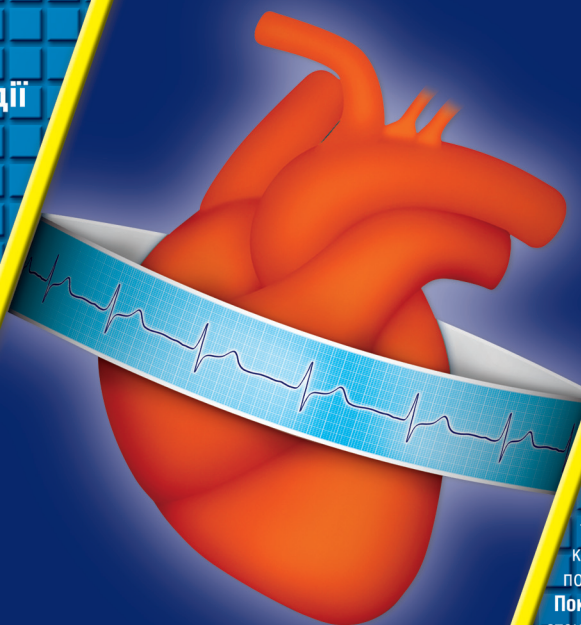


Повна інформація щодо препарату
надається за запитом
Виробник: Паб'яницький фармацевтичний
завод Польфа А О

**Ефективний захист серця
при лікуванні хронічної
ішемічної хвороби**

**Попередження
приступів стенокардії**

**Цитопротекторний
ефект**



**Серце
під спеціальним
захистом**

Метазидин здійснює антиангінальну, коронародилатуючу, 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 руйнівній дію вільних радикалів, зберігає цілісність клітинних 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.

повысилась в Ia и Ib группах с удлинением времени выполнения пороговой нагрузки на 316 ± 22 сек и 224 ± 18 сек соответственно, в то время как в контрольной группе подобный показатель составлял 180 ± 20 сек и 162 ± 2 сек во IIa и IIb подгруппах соответственно.

К концу 3-й недели лечения у 4 больных Ia группы и у 3 пациентов Ib группы клинические и ВЭМ-данные, изначально соответствовавшие III ФК стенокардии, стали соответствовать критериям II ФК; у 4 больных I группы толерантность к физической нагрузке, определяемая «двойным произведением», стала соответствовать I ФК (изначально это были пациенты со стенокардией II ФК). В целом, у больных Ia подгруппы к 20-21-му дню терапии наметилась стойкая тенденция к увеличению «двойного произведения», что отражает повышение потребления кислорода миокардом.

Что касается II группы, то показатели ВЭМ, несколько улучшившиеся к 7-8-му дню лечения, в дальнейшем стабилизировались.

Необходимо отметить, что в течение первой недели комбинированного лечения у больных как основной, так и контрольной группы, количество приступов стенокардии незначительно уменьшилось, но, на наш взгляд, это было связано с ограничением физической нагрузки по причине пребывания больных в стационаре.

В то же время, при проведении велоэргометрии (в среднем $80 \pm 6,8$ Вт) количество болевых эпизодов в обеих группах было практически одинаковым.

Аналогичная картина наблюдалась и к концу первой недели лечения (табл. 6) и была также статистически одинакова, но следует все же отметить уменьшение количества пациентов в основной группе, где интенсивность приступов соответствовала 2 и 3 баллам.

Данные об интенсивности приступа у пациентов обеих групп в начале госпитализации представлены в таблице 5.

Количество же таблеток нитроглицерина, принимаемых больными при выполнении нагрузки (2 и 3 балла), за 7 дней также несколько уменьшилось.

Через 7 дней пребывания в стационаре депрессия $ST > 1$ мм была выявлена у 60% больных основной группы и у 70% контрольной. Это можно объяснить тем, что к концу недели лечения метазидин улучшил метаболический фон и снизил уровень гипоксии.

Изучение показаний холтеровского мониторингирования существенных различий в обеих группах за этот период не выявило.

Таблица 5. Интенсивность приступа у больных обеих групп в начале госпитализации

Интенсивность приступа	Контрольная группа (%), средняя нагрузка $79,1 \pm 6,1$ Вт	Основная группа (%), средняя нагрузка $80,3 \pm 2,4$ Вт
1 балл	10	9
2 балла	78	80
3 балла	12	11

Примечание: разница в группах статистически незначима.

Таблица 6. Интенсивности приступа у больных обеих групп к концу первой недели лечения

Интенсивность приступа	Контрольная группа (%), средняя нагрузка $80,2 \pm 2,1$ Вт	Основная группа (%), средняя нагрузка $86,1 \pm 3,2$ Вт
1 балл	13	14
2 балла	74	75
3 балла	12	11

Таблица 7. Показатели насосной функции сердца у обследованных больных обеих групп

Показатель	Контрольная + основная группы До лечения	Контрольная группа Через 7 дней	Основная группа Через 7 дней
Фракция выброса (ФВ) (%)	$60,06 \pm 7,06$	$64,1 \pm 6,2$	$65,2 \pm 6,1$
Количество систолического объема (КСО)	$44,1 \pm 5,0$	$44,8 \pm 7,1$	$40,9 \pm 3,3$
Количество диастолического объема (КДО)	$111,75 \pm 4,7$	$110,7 \pm 3,4$	$100,9 \pm 5,4$

Примечание: разница статистически незначима.

Анализ показателей сократительной функции миокарда у обследованных больных за первую неделю пребывания в стационаре не установил существенных различий в обеих группах как в начале лечения, так и к 7-му дню пребывания в стационаре (табл. 7).

Анализируя данные литературы о механизме действия триметазидина (метазидина), нами было принято решение: повторное исследование провести к концу третьей – в начале четвертой недели пребывания больного в стационаре.

За это время у пациентов обеих групп не возникло серьезных кардиальных событий, то есть не было отмечено возникновения нестабильной стенокардии, грубых или фатальных нарушений ритма, Q или не Q-инфаркта миокарда.

В целом, если говорить о больных контрольной группы, традиционное лечение, включая вышеуказанные препараты, привело к улучшению субъективного состояния, которое выражалось в уменьшении количества приступов стенокардии и количества применяемых по необходимости препаратов нитратов (табл. 8).

У пациентов основной группы клиническое течение заболевания было более благоприятным, что выражалось у большинства больных (80%) в снижении необходимости приема нитратов, увеличении мощности и продолжительности выполняемой нагрузки. Это субъективное улучшение подтверждалось и данными функциональных исследований (табл. 9).

В этой группе отмечалась отчетливая и статистически значимая тенденция к увеличению фракции выброса к концу лечения метазидином. Этот положительный сдвиг обусловлен снижением уровня гипоксии, гипоксии, увеличением выработки энергетических субстратов. Это повлекло за собой увеличение мощности миокарда с одновременным увеличением количества диастолического объема. Фракция выброса увеличилась с $60,06 \pm 9,03$ до $69,03 \pm 4,2$, а КДО уменьшился со $111,8 \pm 10,1$ до $99,4 \pm 3,2$ при $p < 0,05$. Аналогичные данные получены и при выполнении дозированной нагрузки больными основной группы.

Необходимо отметить, что мощность выполняемой нагрузки, до появления депрессии сегмента $ST > 1$ мм и/или болевых синдромов, в контрольной группе увеличилась до 84 Вт (75% больных), а у некоторых больных и до 100 Вт. В основном это касалось пациентов со II ФК стенокардии. Эти данные представлены в таблице 10.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что традиционная терапия улучшает состояние здоровья больных. Об этом свидетельствует уменьшение количества пациентов, у которых увеличение мощности нагрузки до появления депрессии $ST > 1$ мм приводит к необходимости ее прекратить или принять нитроглицерин.

Таблиця 8. Изменение показателей сократительной способности миокарда у больных контрольной группы

Показатель	До лечения	7 дней	21 день
ФВ (%)	61,05±7,03	64,2±6,2	65,2±2,3
КСО	43,2±5,0	44,8±7,1	45,1±7,9
КДО	110,70±4,3	110,70±3,4	106,08±5,2

Примечание: разница между показателями статистически незначима, но все же отмечается тенденция к некоторому улучшению сократительной способности миокарда.

Таблиця 9. Динамика показателей сократительной способности миокарда у больных основной группы

Показатель	До лечения	7 дней	21 день
ФВ (%)	60,06± 9,03	65,2±6,1	69,03±4,2*
КСО	43,6± 7,0	40,9±3,3	40,4±4,1
КДО	111,8±10,1	100,9±5,4	99,4±3,2*

* p<0,05.

Таблиця 10. Интенсивность приступов у больных контрольной группы

Интенсивность приступа	Контрольная группа (%), 79,1±6,1 Вт, начало лечения	Контрольная группа (%), 84,2±1 Вт, третья неделя лечения
1 балл	13,0	25,0*
2 балла	74,0	66,0*
3 балла	12,0	9,0

* при p>0,005.

Таблиця 11. Интенсивность приступов у больных основной группы

Интенсивность приступа	Основная группа (%), 78,2±4,6 Вт, начало лечения	Основная группа (%), 93,2±6 Вт, третья неделя лечения
1 балл	14,0	43,0*
2 балла	75,0	51,0*
3 балла	11,0	6,0*

* при p>0,005.

Таблиця 12. Интенсивность приступов у обследованных больных разных групп

Интенсивность приступа	Контрольная группа (%), 78±6 Вт	Основная группа (%), 78±8 Вт	Основная группа («чернобыльцы») (%), 75±6 Вт
1 балл	12,0	14,0	9,0
2 балла	74,0	75,0	71,0
3 балла	12,0	11,0	20,0

Статистически значимо увеличилось количество пациентов, выполняющих нагрузку, у которых возникшая боль не требовала прекращения пробы. То есть, это может свидетельствовать о переходе больных с III во II ФК стенокардии.

В таблице 11 представлены данные о тяжести приступов у больных основной группы.

Приведенные в таблице данные показывают, что введение в комплексную терапию метазидина позволило значительно увеличить количество больных, которые смогли выполнить достаточный объем работы, несмотря на увеличение мощности дозированной нагрузки, и, следовательно, увеличилось количество пациентов, у которых уменьшился функциональный класс стенокардии и улучшилось качество жизни.

Количество принимаемых дополнительно таблеток нитроглицерина уменьшилось в основной группе на 59%, а в контрольной — на 34%; в остальных случаях больные по субъективным причинам принимали молсидомин.

В основной группе нами были выделены больные, в анамнезе жизни которых было участие в ликвидации аварии на ЧАЭС.

Наши наблюдения за этими больными с 1990 г., когда был создан специализированный центр для «чернобыльцев», свидетельствуют, что у этой категории пациентов

отмечается достаточно быстрое и раннее развитие различных патологических процессов, в частности поражение сердца и сосудов. Это позволило нам в свое время (начало 90 годов XX века) даже ввести такой термин, как радиационная кардиопатия. В ее основе лежит активизация свободнорадикальных процессов, приводящая, с одной стороны, к развитию гипоксии и гипоксэргоза, с другой — усугублению атеросклеротического процесса с поражением не только коронарных сосудов, но и самого миокарда.

У этой категории пациентов метаболическая терапия, в частности метазидином, на наш взгляд, должна быть наиболее эффективна.

Указанный препарат назначался 15 больным «ликвидаторам» со стабильной стенокардией II-III ФК, находящихся на лечении в кардиологическом отделении Харьковского областного диспансера радиационной защиты населения.

Возраст обследованных колебался от 50 до 65 лет. По сравнению с остальными пациентами основной группы (15 человек), у этих больных отмечалась более рефракторная к лечению стенокардия и более выраженные клинические признаки ишемической кардиомиопатии. Это проявлялось достаточно большим количеством ангинозных приступов, депрессией сегмента ST>1 мм, возникавших у некоторых больных (3 пациента) при незначительной нагрузке (60 Вт), а возникающая при этом тахикардия сохранялась более 5 минут (у остальных больных основной группы уменьшение частоты сердечных сокращений отмечено на 4 минуте). При ультразвуковом исследовании обращало на себя внимание значительное снижение фракции выброса — в среднем 50,4±5,8% (в основной группе — 60,06±9,03%) .

Выявленные изменения коррелировали и с выраженностью интенсивности ангинозных приступов, оцениваемых в баллах. Эти данные представлены в таблице 12.

Полученные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на кажущиеся одинаковыми показатели в трех группах, в третьей велоэргометрическая нагрузка, выполняемая «ликвидаторами», была несколько ниже.

Введение в комплексную терапию метазидина позволило значительно улучшить не только субъективное состояние больных этой группы, но и повысить до 83 Вт велоэргометрическую нагрузку уже к концу первой недели лечения. Повышение нагрузки сопровождалось значительным уменьшением тяжести ангинозных приступов, уменьшением длительности тахикардии в постнагрузочном периоде в целом по группе до 4,5 минуты. Больные отмечали «значительное субъективное улучшение» уже на второй неделе лечения.

Положительным фактором явилось и увеличение у этих пациентов к концу лечения фракции выброса до 62,1±4,1%.

Полученные результаты обнадеживают и требуют в дальнейшем более углубленного изучения влияния метазидина на течение ишемической болезни сердца у этой категории больных.

Необходимо обратить внимание еще на один аспект использования метазидина метаболической терапии. Одной из основных причин возникновения нарушений ритма у больных ИБС является гипоксия/ишемия, которая, нарушая функционирование катионных насосов, приводит к

изменению содержания электролитов вне и внутри кардиомиоцита и, как следствие, возникновению эктопических очагов возбуждения.

В большинстве случаев для лечения больных с ишемическим нарушением ритма назначаются антиаритмические препараты разных классов как в виде монотерапии, так и их комбинации, и, если применение в клинической практике разных метаболических препаратов (ГИК-смесь, неотон, милдронат) позволяет значительно снизить эктопическую активность миокарда, то вполне логично предположить, что метазидин, вызывая эффект прекондиционирования и уменьшая гипоксию, будет способствовать стабилизации электрической активности миокарда, а доза антиаритмических препаратов значительно уменьшится.

С учетом этого механизма мы проследили изменение эктопической активности у больных до и после курса лечения метазидином.

Как мы уже говорили, среди обследованных пациентов у 12 основной группы были разные нарушения ритма. В частности, у 5 больных — единичные желудочковые экстрасистолы (ЖЭ), у 3 — единичные предсердные и желудочковые экстрасистолы, в двух случаях — зафиксированы кратковременные эпизоды мерцательной аритмии, которые были купированы внутривенным введением кордарона, и в двух — частые желудочковые спаренные экстрасистолы. Назначение метазидина позволило у 8 пациентов с редкими желудочковыми и предсердными экстрасистолами значительно уменьшить их количество без применения антиаритмических лекарственных средств. У двух больных с частыми спаренными ЖЭ назначение этацизина в качестве антиаритмического препарата в первые дни не привело к желаемым результатам. Улучшение наступило в середине второй недели — уменьшилось общее число ЖЭ, исчезли спаренные ЖЭ. Это улучшение совпало по времени с общим улучшением состояния больных, получавших метазидин. Конечно, сделать однозначные выводы о том, что метазидин является препаратом, способным купировать те или иные нарушения ритма, сложно. Но, улучшая энергетическое обеспечение, тренируя катионные насосы, клетки, метазидин, очевидно, — тот необходимый фоновый препарат, который позволит при назначении его в достаточных дозах уменьшить дозу антиаритмических лекарственных средств.

Выводы

В целом, проведенные исследования позволяют сделать однозначный вывод о том, что метаболическая терапия триметазидином, как основным антигипоксическим препаратом, крайне необходима при лечении больных как со стабильной, так и нестабильной стенокардией.

Эффект метазидина, несомненно, связан с его механизмом действия.

В обычных условиях сердце для производства энергии использует свободные жирные кислоты как наиболее выгодный источник энергетического материала, затрачивая при этом на 17% больше кислорода, чем при окислении глюкозы. Прекращение доступа кислорода тормозит митохондриальное окислительное фосфорилирование и синтез АТФ. Это означает прекращение бета-окисления свободных жирных кислот, что приводит к накоплению

недоокисленных жирных кислот, которые разрушают мембраны митохондрий, куда начинает поступать Ca^{2+} , нарушающий активность многих митохондриальных ферментов. Одновременно, в качестве компенсации, происходит переключение глюкозы на окисление, что позволяет на определенном этапе сохранить выработку энергии при дефиците кислорода; вместе с тем увеличивается обмен фосфолипидов. Этим объясняется мембранопротекторное действие препаратов этого класса [4].

Триметазидин, используемый в клинической практике, имитирует условия ишемии/гипоксии, ускоряя накопление жирных кислот в митохондриях и цитозоле, активизирует окисление глюкозы. То есть, триметазидин (метазидин) имитирует биохимические условия ишемии без ишемии, тренируя ферменты миокарда. Данный механизм, по сути, и является ситуацией прекондиционирования (подготовки) миокарда к ишемии [1, 5].

Известно, что эффект прекондиционирования способствует более легкому течению инфаркта миокарда, нестабильных и стабильных форм ИБС. Под влиянием триметазидина происходит уменьшение выраженности и частоты приступов стенокардии, уменьшение частоты аритмии, улучшение функции миокарда, уменьшение выраженности застойной сердечной недостаточности и, как следствие, — улучшение показателя выживаемости больных.

На основании проведенного исследования можно сделать ряд выводов:

- под влиянием метазидина значительно уменьшается количество приступов стенокардии, требующих применения нитроглицерина;
- увеличивается переносимость физических нагрузок;
- статистически значимо увеличивается фракция выброса, что свидетельствует об активации энергетического обмена в условиях гипоксии/ишемии;
- препараты метаболической терапии особенно необходимы больным «ликвидаторам», страдающим различными формами ИБС;
- применение метазидина возможно в качестве препарата, потенцирующего действие антиаритмических средств (требуется дальнейшее изучение этого механизма действия);
- метазидин хорошо переносится больными и сочетается с разными вариантами стандартной терапии.

Литература

1. Лутай М.И., Лысенко А.Ф. Перспективы метаболического подхода в лечении ишемической болезни сердца // Здоров'я України. — 2005. — № 15-16.
2. Материалы III международного симпозиума «Цереброкardiальная патология — новое в диагностике и лечении» 26-29 апреля, Судак, Украина.
3. Чекман І., Горчакова Н., Загородний М. Метаболічні препарати: експериментально-клінічний аспект // Біохімічна фармакологія. — 2003. — № 2. — С. 15-18.
4. Серкова В.К., Липницкий Т.Н., Зайков С.В., Козловский В.А. Метаболическая терапия в клинике внутренних болезней. Методические рекомендации. Винница, 2003. — С. 20.
5. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия поврежденных миокарда, обусловленных ишемией: новый подход к лечению. Серия № 2. В помощь практическому врачу. Киев, 2000. — С. 8.
6. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: Медпресс-информ., 2002. — 296 с.

Селективные бета-блокаторы в лечении гипертонической болезни

В клинической практике антагонисты (блокаторы) бета-адренорецепторов (ББ) используются более 40 лет. Начало клинического применения ББ относится ко второй половине XX века, когда в 1964 г. был разработан и начал использоваться в клинике пропранолол. В 1988 г. создателям ББ была присуждена Нобелевская премия. По мнению членов Нобелевского комитета, создание ББ – важнейшее достижение в лечении сердечно-сосудистых заболеваний за последние 200 лет со времени открытия дигиталиса.

Все ББ являются конкурентными антагонистами бета-адренорецепторов (БАР), обладающими высокой специфичностью к этим рецепторам. В то же время некоторые из них имеют собственную симпатомиметическую активность (т.е. проявляют слабый агонистический эффект к БАР). ББ различают также по селективности, т.е. по влиянию на β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Селективные ББ влияют преимущественно на β_1 -АР, неселективные – на оба типа рецепторов – β_1 - и β_2 -АР. Следует напомнить, что при применении больших доз селективность ББ утрачивается. Некоторые ББ имеют дополнительные свойства – вазодилатирующие (буциндадол, цилипролол, деливалол, нибувол), бронходилатирующие свойства (целипролол), способность блокировать α -АР (лабеталол, карведилол).

Результаты многоцентровых контролируемых исследований обнаружили положительное влияние препаратов этой группы на прогноз у пациентов с сердечно-сосудистой патологией: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. инфаркта миокарда, в отдельных группах – инсульта, сердечно-сосудистой и общей смертности, улучшение прогноза больных с сердечной недостаточностью. Обоснованность применения данных лекарственных средств во многих клинических ситуациях соответствует наивысшему уровню доказательства – А [1, 5-7, 10]. Согласно последним рекомендациям Европейских обществ кардиологов и гипертензии, ВОЗ, Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению артериальной гипертензии (АГ) ББ относят к антигипертензивным препаратам первого ряда. ББ рассматривают как универсальные кардиопротекторные средства [3, 4].

В современной кардиологии наиболее широко применяются селективные ББ, влияющие, преимущественно, на β_1 -адренорецепторы. Одним из представителей этой группы ББ является бисопролол – высокоселективный ББ. Следует сказать, что по своей кардиоселективности он превосходит многие другие кардиоселективные ББ – сродство бисопролола к β_1 -адренорецепторам в 100 раз выше, чем к β_2 -адренорецепторам, а индекс кардиоселективности (1:75) значительно превосходит таковые других ББ (атенолола – 1:35, бетаксолола – 1:35, метопролола – 1:20). В терапевтически рекомендуемых дозах (5 и 10 мг) препарат почти не

проявляет антагонистической активности по отношению к β_2 -адренорецепторам. Отсутствие взаимодействия бисопролола с β_2 -рецепторами значительно снижает риск негативного влияния на функцию легких, периферическое кровообращение, содержание липидов и глюкозы в сыворотке крови. По данным целого ряда исследований, он не оказывает влияния на углеводный обмен у практически здоровых лиц, не изменяет уровень глюкозы в крови у больных сахарным диабетом [2, 8, 9]. В то же время следует помнить, что при сопутствующем (латентном) сахарном диабете у пациентов на фоне приема бисопролола, как и других ББ, в т.ч. и селективных, может отмечаться снижение толерантности к глюкозе, также полностью не исключен риск развития гипогликемии, признаки которой могут быть замаскированы. Бисопролол является липофильным (индекс липофильности равен 4,80, что значительно больше, чем у атенолола – 0,02, метопролола – 0,98) и гидрофильным соединением. Это свойство способствует проникновению бисопролола через гематоэнцефалический барьер. Его биодоступность достигает 90%. Уровень всасывания в пищеварительном тракте достаточно высок (>90%), не зависит от приема пищи, что позволяет обеспечивать равное действие лекарственного средства при его приеме как до, так и после еды. Практически отсутствует эффект «первого прохождения» (<10%) препарата. Максимальное действие развивается через 2-4 часа после приема внутрь и продолжается в течение 24 часов. Длительный период полувыведения (10-15 часов) обеспечивает плавный антигипертензивный эффект, сохраняющийся в течение суток. Остаточный гипотензивный эффект препарата превышает 50%, достигая 90% и более. Активные метаболиты в организме человека не образуются. Это дает возможность принимать препарат 1 раз в сутки, независимо от приема пищи, и назначать больным с умеренной печеночной и/или почечной дисфункцией. Еще одной отличительной особенностью бисопролола является сбалансированный клиренс (50% препарата выводится в неизменном виде почками, 50% – печенью). При выраженных нарушениях функции почек и печени препарат кумулируется в крови, что требует коррекции его дозы. Сбалансированный клиренс и низкий уровень связывания с белками сыворотки крови (приблизительно 30%) обеспечивает постоянство (низкую вариабельность) его концентрации и удовлетворительную переносимость у пациентов разных возрастных групп. Как и другие ББ, препарат эффективно снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС), но не оказывает значимого отрицательного инотропного действия, что проявляется отсутствием изменений фракции выброса и давления заклинивания легочных капилляров. Бисопролол уменьшает электрофизиологические эффекты адренергической стимуляции, активность

первичных и вторичных водителей ритма, замедляет атрио-вентрикулярное проведение и удлиняет рефрактерный период AV-узла. Клинические эффекты препарата линейно нарастают по мере увеличения его дозы (от 2,5 до 20 мг).

Целью нашего исследования была оценка эффективности и безопасности бисопролола при его длительном применении у больных гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 35 пациентов (в возрасте от 34 до 65 лет) с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АД 140-179/90-109 мм рт. ст.), находящихся на амбулаторном лечении на базе отделения гипертонической болезни Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины. У 20 пациентов была диагностирована ИБС – стабильная стенокардия напряжения I или II ФК (пациенты не нуждались в постоянном приеме нитратов). Больных, которые имели противопоказания к назначению ББ, в исследование не включали. В период проведения исследования пациенты не принимали других антигипертензивных и антиангинальных препаратов (разрешался прием нитроглицерина при необходимости). Включенные в исследование пациенты, ранее систематически не принимали антигипертензивные лекарственные средства. До назначения бисопролола всем больным, кроме сбора анамнеза, объективного осмотра, определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС), офисное артериальное давление (АД), регистрировали ЭКГ, проводили общий и биохимический анализы крови (с определением содержания креатинина, билирубина, глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, АСТ, АЛТ), общий анализ мочи, суточное мониторирование АД (СМАД). Диагноз ИБС был подтвержден данными велоэргометрии (ВЭМ), у 3 больных – коронарографии. После первичного обследования назначали бисопролол производства Борщаговского химфармзавода (Украина), начиная с 5 мг в сутки за один прием, при недостаточной эффективности дозу препарата через неделю удваивали, при отсутствии нормализации АД – через неделю увеличивали до 20 мг в сутки и/или дополнительно назначали гидрохлортиазид (12,5-25 мг ежедневно утром). Пациентов осматривали еженедельно. Повторное комплексное обследование проводили через 4 недели лечения: оценивали жалобы больных, ЧСС, офисное АД, показатели СМАД, анализируемые общеклинические и биохимические параметры крови, результаты ВЭМ.

К концу терапии бисопролол производства Борщаговского химико-фармакологического завода (БХФЗ) в суточной дозе 5 мг принимали 7 пациентов, 20 мг – 3 больных, остальные – по 10 мг. Гидрохлортиазид в суточной дозе 12,5 мг принимали 11 больных, в дозе 25 мг – 2 пациента.

Результаты и их обсуждение

Проводимое лечение не оказало существенного влияния на изучаемые общеклинические и биохимические показатели крови (табл. 1).

Под влиянием лечения не было отмечено существенных изменений графики ЭКГ покоя, за исключением достоверного ($p < 0,01$) увеличения интервала RR от $0,781 \pm 0,028$ до $0,938 \pm 0,014$ сек, что отражает замедление ЧСС.

В таблице 2 приведено количество пациентов, предъявлявших жалобы с учетом их характера и интенсивности (на этапах лечения).

Под влиянием лечения пациенты отметили улучшение самочувствия, снижение интенсивности и частоты развития головной боли, головокружения, фотопсии, боли в области сердца (кардиалгии), утомляемости, улучшение переносимости физических нагрузок.

Лечение способствовало достоверному уменьшению офисных значений АД и частоты сердечных сокращений (табл. 3). Выраженность этих изменений в процессе лечения нарастала.

Так, под влиянием бисопролола БХФЗ офисные значения САД уменьшились на 9,4 и 13,3% на 2-й и 4-й неделе лечения соответственно; снижение ДАД в эти периоды составило соответственно 7,3 и 9,3%. Антигипертензивную эффективность лечения подтверждают также результаты суточного мониторирования АД (табл. 4).

Среднесуточные САД и ДАД под влиянием приема бисопролола БХФЗ (в соответствии с предусмотренной схемой лечения) снижались соответственно на 19,3 и 19,2% ($p < 0,001$), среднедневные их значения – на 17,1 и 18,2% ($p < 0,001$), средненочные – на 19,1 и 18,2% ($p < 0,001$). Лечение способствовало достоверному снижению ($p < 0,001$) вариабельности АД (VarAD) во все периоды суток, что может быть обусловлено достаточной продолжительностью действия препарата. Благодаря значительному остаточному антигипертензивному эффекту бисопролола БХФЗ снижался ($p < 0,001$) утренний

Таблица 1. Результаты общеклинического и биохимического исследований крови до и в конце лечения

Показатели	Этапы обследования	
	до лечения (n=35)	лечение (n=35)
Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,58 \pm 0,07$	$4,73 \pm 0,08$
Гемоглобин	147 ± 11	149 ± 10
Лейкоциты, $10^9/л$	$5,25 \pm 0,08$	$5,27 \pm 0,09$
СОЭ, мм/час	$9,19 \pm 0,41$	$10,11 \pm 0,48$
Тромбоциты	304 ± 23	298 ± 21
АСТ, u/L	$21,7 \pm 1,3$	$20,1 \pm 1,4$
АЛТ, u/L	$24,2 \pm 1,4$	$25,1 \pm 1,4$
Креатинин, $мкмоль/л$	$88,7 \pm 2,1$	$86,1 \pm 2,2$
Билирубин, $мкмоль/л$	$16,7 \pm 1,9$	$14,3 \pm 1,4$
Глюкоза, $ммоль/л$	$4,98 \pm 0,83$	$5,01 \pm 0,78$
ХС, $ммоль/л$	$5,27 \pm 0,96$	$5,35 \pm 0,94$
ТГ, $ммоль/л$	$1,33 \pm 0,11$	$1,38 \pm 0,12$

Таблица 2. Динамика жалоб обследованных пациентов в процессе лечения

Жалобы		Этапы обследования		
		до лечения (n=35)	2 недели (n=35)	4 недели (n=35)
Головная боль	0	10	15	12
	1	15	12	11
	2	9	7	5
	3	1	1	0
Головокружение	0	19	22	26
	1	13	10	8
	2	3	3	1
	3	0	0	0
Фотопсия	0	23	25	28
	1	10	8	6
	2	2	2	1
	3	0	0	0
Утомляемость	0	1	2	4
	1	17	18	18
	2	15	14	12
	3	2	1	1
Слабость	0	19	22	24
	1	12	9	8
	2	4	4	3
	3	0	0	0
Одышка при физических нагрузках	0	9	10	14
	1	21	20	18
	2	5	5	3
	3	0	0	0
Кардиалгия	0	19	21	24
	1	14	12	10
	2	2	2	1
	3	0	0	0

Примечание: интенсивность жалоб представлена в баллах: 0 – отсутствие; 1 – слабая выраженность; 2 – умеренная; 3 – выраженная.

прирост АД (как САД, так и ДАД), а также скорость утреннего прироста АД ($p<0,001$). Терапия приводила к нормализации исходно нарушенного суточного ритма АД, о чем свидетельствует увеличение суточного индекса АД (СИ АД). У пациентов с исходно нормальным суточным ритмом АД лечение не оказывало влияния на степень снижения АД в период сна.

Среди включенных в исследование больных с АГ было 20 пациентов с сопутствующей ИБС (стабильной стенокардией напряжения I или II ФК: II ФК стенокардии был выявлен у 12 больных, I ФК – у 8. Лечение обеспечивало не только достоверное снижение АД, но и улучшение переносимости физических нагрузок, увеличение пороговой мощности нагрузки, по данным велоэргометрии (табл. 5).

Так, в группе больных с сопутствующей ИБС прием препаратов способствовал увеличению пороговой мощности нагрузки на 17,1% ($p<0,01$). При этом продолжительность выполнения нагрузки возросла по сравнению с исходными данными на 25,3% ($p<0,01$). Несмотря на увеличение пороговой мощности нагрузки и времени педалирования, выраженность признаков ишемии миокарда при пороговой нагрузке снизилась, о чем свидетельствует уменьшение степени депрессии сегмента ST и ее распространенности (количества отведений ЭКГ, в которых зафиксирована депрессия сегмента ST), а также выраженности сердечно-болевого синдрома, появление его при выполнении нагрузки большей мощности и/или большей продолжительности.

Ни у кого из обследованных в период приема препарата не отмечено развития побочных эффектов, что свидетельствует о хорошей его переносимости.

Оценка антигипертензивной и антиангинальной эффективности лечения показала следующее. Антигипертензивная эффективность монотерапии бипрололом БХФ3 оказалась высокой у 9 обследованных больных (25,7%), умеренной – у 14 (40%), низкой – у 12 (34,3%). Добавление к

бисопрололу гидрохлортиазида способствовало повышению антигипертензивной эффективности. В целом, среди обследованных пациентов антигипертензивный эффект лечения расценен как высокий у 19 (54,3%), умеренный – у 14 больных (40%), низкий – у 2 (5,7%).

Антиангинальная эффективность лечения среди больных с ИБС соответствовала критериям высокой у 11 (55%) больных, умеренной – у 7 (35%), низкой – у 2 (10%) пациентов.

Таким образом, лечение больных с АГ бипрололом БХФ3 в индивидуально подобранных дозах (в т.ч. с одновременным приемом гидрохлортиазида в суточной дозе 12,5–25 мг) способствует эффективному снижению АД у 94,3% пациентов с мягкой или умеренной артериальной гипертензией. При этом отмечается уменьшение вариабельности АД в течение дня, ночи и суток в целом, снижение утреннего прироста САД и ДАД и скорости их утреннего прироста, а также нормализация суточного ритма АД у пациентов с исходным недостаточным его снижением в период сна. Такая динамика показателей СМАД может способствовать улучшению прогноза пациентов, учитывая негативное влияние на прогноз нарушений суточного ритма, увеличения вариабельности и утреннего прироста АД. Прием бипролола БХФ3 в течение месяца в виде монотерапии и/или в комбинации с гидрохлортиазидом не оказывал значимого влияния на показатели углеводного и липидного обмена, что согласуется с данными других исследований [8, 9]. Антиангинальная эффективность бипролола БХФ3, проявляющаяся улучшением переносимости физических нагрузок – увеличением пороговой мощности нагрузки при велоэргометрии, времени педалирования, уменьшением выраженности ишемических изменений ЭКГ, оказалась достаточно выраженной у 90% обследованных больных с АГ с сопутствующей ИБС (I или II ФК стабильной стенокардии напряжения). Продолжительный систематический прием бипролола БХФ3, наряду с выраженным антигипертензивным и антиангинальным эффектами, сопровождался улучшением самочувствия больных, уменьшением частоты и выраженности жалоб.

Литература

1. Дзяк Г.В., Коваль О.А. Сучасні підходи до використання бета-адrenoблокаторів при гострих коронарних синдромах // Український кардіологічний журнал. – 2005. – Додаток 1. – С. 21–24.
2. Ковальова О., Герасименко Є. Клінічні та метаболічні аспекти бісопрололу у хворих із артеріальною гіпертензією // Ліки України. – 2005. – № 10. – С. 113–114.
3. Рекомендации по ведению больных с артериальной гипертензией Европейского общества по борьбе с гипертензией и европейского кардиологического общества, 2003 г. // Серце і судини. – 2003. – № 4. – С. 15–28.
4. Sendon J.L., Swetberg K., McMurray J. et al. Консенсус щодо застосування блокаторів бета-адренергічних рецепторів // Український кардіологічний журнал. – 2005. – Додаток 1. – С. 4–20.
5. CIBIS Investigators and Committees A randomized trial of β -blockade in heart failure The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) // Circulation. – 1994. – Vol. 90. – P. 1765–1773.
6. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II): a randomised trial // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 9–13.
7. Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta-regression analysis // Brit. Med. J. 1999. – Vol. 318. – P. 1730–1733.
8. Heinemann L., Heise T., Ampudia J. et al. Four week administration of an ACE inhibitor and a cardioselective beta-blocker in healthy volunteers: no influences on insulin sensitivity // Eur. J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 25. – P. 595–600.
9. Janka H.U., Ziegler A.G., Disselhoff G., Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria and haemoglobin A1 in non-insulin-dependent diabetes // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1986. – Vol. 8 (Suppl. 11). – P. 96–99.
10. Von Armin T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 28. – P. 20–24.

Таблица 3. Динамика частоты сердечных сокращений и «офисного» артериального давления у обследованных пациентов (n=35) под влиянием лечения

Этапы обследования	Показатели		
	ЧСС, уд/мин	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
Исход	76,3±2,1	167,1±3,4	99,3±2,3
2 недели	69,1±1,9**	151,4±2,9**	92,07±1,8*
4 недели	66,6±1,6**	144,9±2,8**	90,1±1,3 **

Примечание: по сравнению с исходом: * $p<0,05$; ** $p<0,01$.

Таблица 4. Динамика показателей СМАД под влиянием лечения

Показатели	До лечения (n=35)		Лечение 3 месяца (n=35)	
	САД	ДАД	САД	ДАД
АДс, мм рт. ст.	162,8±3,4	104,7±2,9	131,3±4,1**	84,6±2,2**
АДд, мм рт. ст.	168,9±3,2	108,7±2,4	140,1±4,1**	88,9±2,4**
АДн, мм рт. ст.	150,5±3,2	96,2±2,6	121,7±3,7**	78,7±1,9**
СИ АД, %	10,9±1,2	11,5±1,1	14,2±1,2*	15,5±1,1*
ВарАДсут, мм рт. ст.	18,8±0,8	14,3±0,7	15,7±0,7**	11,9±0,2**
ВарАДдн, мм рт. ст.	17,9±1,5	14,7±0,6	13,1±0,7**	11,0±0,7**
ВарАДнч, мм рт. ст.	16,4±1,1	12,8±0,9	12,5±1,1**	9,1±0,5**
УП АД, мм рт. ст.	41,9±3,5	33,7±3,0	28,1±1,3**	20,3±1,3**
СУП мм рт. ст./ч	22,7±3,2	16,8±1,6	10,5±1,1**	8,5±2,0**

Примечание: динамика показателя достоверна – * $p<0,05$; ** $p<0,01$.

Таблица 5. Динамика показателей велоэргометрии под влиянием лечения больных с сопутствующей ИБС (n=20)

Показатели	Этапы обследования		p
	до лечения	после лечения	
ЧСС, покой, уд/мин	71,8±3,4	63,9±1,5	<0,01
ЧСС, порог, уд/мин	128±6	124±7	НД
САД, покой, мм рт. ст.	149±4	135±5	<0,01
САД, порог, мм рт. ст.	206±10	193±10	<0,05
ДАД, покой, мм рт. ст.	96,4±2,7	86,6±2,1	<0,01
ДАД, порог, мм рт. ст.	105,1±2,9	97,3±2,7	<0,05
W порог, Вт	102,5±3,2	120,0±1,1	<0,01
Время педалирования, мин.	8,7±0,3	11,9±0,3	<0,01

Десять лучших исследований АНА 2005 года

Начиная с 1996 года, Американская ассоциация сердца (American Heart Association – АНА) ежегодно объявляет десять основных достижений в области исследований, посвященных болезням сердца и инсульту. Достижениями прошлого года эксперты АНА сочли следующие.

Пересадка клеток для регенерации миокарда

У пациентов, которым после перенесенного инфаркта миокарда проводили пересадку аутологичных клеток костного мозга, отмечалось улучшение практически в 2 раза перекачивающей способности сердца по сравнению с аналогичным показателем у больных, получавших плацебо.

Немецкие исследователи в докладе «Интракоронарное введение костномозговых клеток-предшественниц при остром инфаркте миокарда: рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое мультицентровое испытание (REPAIR)» (Intracoronary Infusion of Bone Marrow-Derived Progenitor Cells in Acute Myocardial Infarction: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Multicenter Trial) заявили, что данное исследование является вехой, демонстрирующей потенциал прогениторной терапии в восстановлении функции сердца.

Другое исследование также немецких авторов установлено, что введение клеток костного мозга эффективно при нарушении кровообращения нижних конечностей. После данной терапии пациенты с поражениями периферических артерий проходили пешком более длительные расстояния и утверждали, что качество их жизни улучшилось.

Источник: American Heart Association Scientific Session 2005; www.abstractsonline.com; www.americanheart.org

Варениклин против никотиновой зависимости

Получены данные, что препарат варениклин – частичный агонист рецепторов, которые принимают участие в формировании никотиновой зависимости, – помогает курильщикам избавиться от вредной привычки эффективнее, чем применяемый с этой целью в настоящее время бупропион.

Изучение проводилось в рамках испытания «Эффективность и безопасность частичного агониста никотиновых $\alpha 4\beta 2$ -рецепторов при прекращении курения – результаты применения варениклина при лечении никотиновой зависимости: оптимизирующие результаты» (Smoking Cessation Efficacy and Safety of $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Receptor Partial Agonist – Results From Varenicline in Cessation Therapy: Optimizing Results).

Результаты исследования подтверждают эффективность нового способа лечения никотиновой зависимости, приносящей огромный вред здоровью. Доказано, что курящие мужчины умирают на 13,2 года раньше, чем некурящие, а средняя продолжительность жизни женщин, которые курят, на 14,5 лет меньше по сравнению с не имеющими этой привычки (the U.S. Surgeon General's Health Consequences of Smoking report, 2004).

В исследованиях, в которых приняли участие около 2 тысяч курильщиков, сравнивали варениклин, бупропион и плацебо. Курс лечения во время исследования продолжался 12 недель, после его окончания пациентов наблюдали в течение 40 недель, с 9-й по 52-ю неделю исследования определяли содержание карбона монооксида в выдыхаемом воздухе с целью подтверждения отказа от курения.

После 12 недель терапии в группах варениклина от курения отказались 44% участников, в группах бупропиона и плацебо – 30 и 17,7%, соответственно. Таким образом, шансы бросить курить при приеме варениклина, по сравнению с бупропионом и плацебо, значительно выше.

Источник: American Heart Association Scientific Sessions 2005; www.abstractsonline.com; www.americanheart.org

Ожирение у детей: кардиоваскулярные последствия и превентивные стратегии

Ожирение является сегодня одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения, которая угрожает свести на нет все достижения второй половины прошлого столетия в уменьшении кардиоваскулярных заболеваний и смертности от этих причин.

В научном заявлении «Избыточный вес у детей и подростков: патофизиология, последствия, предотвращение и лечение» обсуждаются самые последние данные по ожирению у детей и его осложнениям. В нем проводится параллель: по сравнению с увеличением веса у взрослых американцев число детей и подростков с избыточной массой тела возросло почти в 4 раза с 1963-1965 годов, достигнув в настоящее время 16%.

У детей с избыточным весом высок риск развития диабета 2 типа, повышенное артериальное давление, обструктивное апноэ во время сна, дислипидемия и другие медицинские проблемы. Существуют и психосоциальные аспекты проблемы ожирения у детей. Исследование выявило, что у подростков с избыточным весом меньше друзей, есть трудности в установлении контактов со сверстниками, они более предрасположены к суициду в случае насмешек по поводу их внешнего вида.

АНА призывает для предупреждения ожирения у детей использовать многосторонний подход с привлечением семьи, систем здравоохранения (включая медицинское страхование) и образования, правительственных структур, пищевой промышленности и индустрии развлечений.

В научном заявлении АНА предлагает проводить такие мероприятия.

- Ежегодно у всех детей необходимо оценивать вес, рост и ИМТ (индекс массы тела).
- Детей с ИМТ от 85 до 95 перцентилей рассматривать как группу риска, их рекомендуется внимательно наблюдать в последующем, поскольку с увеличением роста перцентиль ИМТ может уменьшаться.
- Поощрять детей с избыточной массой тела (ИМТ свыше 95 перцентилей), которые стремятся к снижению массы тела или уменьшению темпов ее роста.
- Дети с избыточной массой тела, которые имеют другие медицинские проблемы, должны использовать программы по постепенному снижению веса с целью потери 1-2 кг в месяц.

Источник: Circulation. 2005; 111: 1999-2012; www.circulation.ahajournals.org; www.americanheart.org

Результаты исследования RAVEL: преимущества покрытых лекарством стентов

Через три года у пациентов, использовавших покрытые лекарством стенты, число больших побочных кардиальных событий (Major Adverse Cardiac Events – MACE) было наполовину меньше, чем у тех, кто применяли обычные металлические. После шести месяцев и одного года значительно уменьшилось число клинических событий среди пациентов, которые применяли стент Сайфер (Cypher), покрытый сиролимусом и способствующий уменьшению рестеноза коронарных артерий. На точке трех лет показатель MACE (который включает смерть, приступ стенокардии или повторные процедуры) при использовании стентов с лекарственным покрытием составлял 15,8% против 33,1% в контрольной группе.

В исследовании приняли участие 238 мужчин и женщин (средний возраст 60 лет) с впервые диагностированными одичными стенозами нативных коронарных артерий. Через три года проанализированы данные 113 пациентов, у которых применяли стенты, покрытые сиролимусом, и 114 больных контрольной группы. Значительные отличия в показателе MACE в большей степени были обусловлены более низкой частотой рестеноза. Показатели выживаемости приведены в таблицах.

Таблица 1. Выживаемость без повторной реваскуляризации (%)

Стенты	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года
С сиролimusом	99,2	96,5	93,7
Из обычного металла	75,9	75,9	75

Таблица 2. Выживаемость без сосудистой недостаточности (%)

Стенты	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года
С сиролimusом	95,8	93,2	87,9
Из чистого металла	71,2	69,4	67,3

Источник: *Circulation*. 2005; 111: 1040-1044;
www.circulation.ahajournals.org; www.americanheart.org

Этнические и расовые различия в доступности лечения сердечно-сосудистых заболеваний

15 марта 2005 года в Нью-Йорке по инициативе АНА состоялась конференция, посвященная этническим и расовым различиям в доступности медицинской помощи при лечении кардиоваскулярных заболеваний.

Прозвучали данные о том, что тромболитическая терапия у афроамериканцев проводится на 50% реже, чем у белых; у представителей национальных меньшинств также реже проводится коронарное шунтирование, чем у представителей белой расы. Отмечено также, что количество представителей разных рас в клинических испытаниях непропорционально и т.д.

Причинами этого, по мнению экспертов, могут служить особенности различных культур, коммуникационный барьер у пациентов, не говорящих по-английски, сложности, связанные с медицинским страхованием и/или финансовыми ограничениями. АНА призывает выступать за доступность качественных услуг здравоохранения всем категориям населения, стремиться к увеличению количества исследований, в которые были бы включены представители разных групп населения, в том числе национальные меньшинства, проводить образовательные программы среди населения.

Источник: *Circulation*. Mar 2005; 111: 1332-1336; *Circulation*. Mar 2005; 111: 1233-1241; www.circulation.ahajournals.org; www.americanheart.org

Пассивное курение и кардиоваскулярный риск

Появляется все больше научных доказательств о значительном влиянии пассивного курения на сердце и кровеносные сосуды. В метаанализе 29 исследований авторы изучали эффекты пассивного курения на сердечно-сосудистую систему, акцентируя внимание на работах, опубликованных в последнее десятилетие. Согласно полученным результатам, риск коронарных заболеваний у курильщиков возрастает приблизительно на 80%, у пассивных курильщиков – на 30%. Таким образом, пассивное курение имеет гораздо большее влияние на кардиоваскулярную систему, чем можно было ожидать, основываясь на сравнении доз токсинов, поглощаемых активными и пассивными курильщиками.

Влияние пассивного курения на кардиоваскулярную систему в популяции не только соответствует влиянию загрязненного воздуха, но даже превышает его. Негативные эффекты на кровь, сосуды и сердечный ритм проявляются достаточно быстро, часто в течение всего лишь двух минут.

АНА отстаивает право каждого гражданина на свободную от табачного дыма окружающую среду.

Источник: *Circulation*. 2005; 111: 2684-2698; www.circulation.ahajournals.org; www.americanheart.org

Импантируемый дефибриллятор при сердечной недостаточности

С целью изучения снижения риска смерти проведено исследование, в котором пациенты с сердечной недостаточностью получали обычное лечение при сердечной недостаточности плюс импантируемый дефибриллятор; обычное лечение плюс амлодипин; обычное лечение плюс плацебо. Данное исследование, впервые представленное на собрании Американского колледжа кардиологии (American College of Cardiology) в 2004 году, является крупнейшим и демонстрирует преимущества выживаемости при профилактической имплантации дефибриллятора у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной функцией левого

желудочка. Исследование включало 2521 пациента с сердечной недостаточностью II-III ФК и фракцией выброса левого желудочка 35% или менее. Данные исследования расширяют круг пациентов, которые могут извлечь пользу от профилактического применения дефибрилляторов, в том числе больные с кардиомиопатией (неишемической и ишемической) и сниженной фракцией выброса.

Источник: *N Engl J Med* 2005; 352: 225-37; www.americanheart.org; www.americanheart.org

Применение горячей и холодной терапии ускорит восстановление функции конечностей при инсульте

При оценке влияния термальной стимуляции на реабилитацию после инсульта исследователи обнаружили, что чередование высоких и низких температур в течение нескольких недель значительно улучшает сенсорную и двигательную функции верхних конечностей у пациентов после инсульта.

В исследовании приняли участие 46 пациентов, перенесших острый инсульт, которые получали стандартное реабилитационное лечение либо это лечение плюс термальную стимуляцию. Исследователи не знали, какая из групп больных получает термальную терапию, сеанс которой состоял из двух чередующихся циклов – горячий/холодный, холодный/горячий. Такие сеансы применяли 5 раз в неделю в течение 6 недель, каждый сеанс продолжался от 20 до 30 минут.

На 6-й неделе исследования в группе пациентов, которым проводили термальную стимуляцию, значительно улучшились показатели четырех из шести критериев оценки эффективности проводимой терапии, наиболее выраженная динамика улучшения отмечалась по силе сжатия и выпрямления кисти по сравнению с пациентами контрольной группы. Мышечный тонус был сходным в обеих группах пациентов.

Источник: *Stroke*, Dec 2005; 36: 2665-2669; www.stroke.ahajournals.org; www.americanheart.org

Влияние генотипа бета2-адренергических рецепторов на выживаемость пациентов с ОКС

Исследователи установили, что выживаемость пациентов с ADRB2 генотипом бета2-адренергических рецепторов после инфаркта миокарда на фоне приема бета-блокаторов существенно выше. Под наблюдением находились 735 человек с острым коронарным синдромом (ОКС), 597 из них получали терапию бета-блокаторами. Количество умерших через 3 года составили 84 пациента, однако смертность среди обладателей гена ADRB2 была почти в два раза ниже по сравнению с остальными больными, которые также получали бета-блокаторы. Исследователи заявили, что целенаправленная терапия бета-блокаторами дает возможность повышения эффективности лечения пациентов с острыми коронарными синдромами.

Источник: *JAMA* 2005; 294:1526-1533; www.jama.com; www.americanheart.org

Предгипертензия в три раза увеличивает риск инфаркта миокарда

Термин «предгипертензия» введен Национальным комитетом США более года назад для определения «серой» зоны между нормальным давлением (меньше или равно 120/80 мм рт. ст.) и гипертензией (140/90 мм рт. ст. и выше).

На основании изучения данных Фремингемского исследования сделан вывод, что предгипертензия (систолическое давление – 120-139 мм рт. ст. и/или диастолическое – 80-89 мм рт. ст.) в три раза увеличивает риск ИМ и в 1,7 раза развитие других заболеваний сердца по сравнению с пациентами, имеющими нормальное артериальное давление.

По оценкам исследователей, при агрессивном лечении предгипертензии можно предотвратить до 47% случаев ИМ.

Источник: *Stroke*. 2005; 36: 1859; www.stroke.ahajournals.org; www.americanheart.org

Редакция журнала «Практична ангіологія» приглашает авторов к сотрудничеству

Журнал публикует обзоры литературы, клинические лекции, рекомендации, результаты исследований, интересные клинические случаи.

Обращаем внимание на правила оформления статей, направляемых в редакцию:

- статья должна быть набрана на компьютере через 1,5 интервала, шрифтом Times, кеглем 12 на листе формата A4;
- объем статьи – до 15 страниц формата A4;
- материал представляется в электронном или печатном виде (с приложением копии на дискете);
- обязательны сведения об авторах статьи: фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение);
- препараты, указанные в статье, должны быть представлены в виде соответствующих им международных непатентованных названий; дозировки должны быть тщательно выверены, единицы измерения поданы в системе СИ;
- следует использовать только стандартные сокращения (аббревиатуры), не применять сокращения в названии статьи; полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если только это не стандартная единица измерения);
- иллюстративный материал (рисунки, таблицы, графики, диаграммы и т. д.) должен быть разработан в программах пакета MS Office и иметь соответствующие ссылки в тексте;

- к каждой иллюстрации (рисунку, таблице, графику, диаграмме и т. д.) делается подпись, при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения;
- статья должна содержать список цитируемой литературы, ссылки на литературу должны быть оформлены соответственно списку литературы в квадратных скобках;
- работы необходимо перечислять в алфавитном порядке согласно фамилии первого автора, в первую очередь подаются работы, напечатанные кириллицей, затем – латинским шрифтом;
- если цитируется несколько работ одного автора, их располагают в хронологическом порядке.

Все материалы, поступающие в редакцию, при необходимости редактируются и сокращаются. Редакция подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с ее содержанием. Полученные работы не возвращаются, статьи, ранее опубликованные или представленные для публикации в другие издания, не рассматриваются.

Просьба указывать электронный адрес для переписки, контактный телефон/факс.

Рукописи направлять по адресу:

**03049, г. Киев,
ул. Богдановская, 10, офис 20,
редакция журнала «Практична ангіологія»,
тел.: (044) 246-34-98.
E-mail: pm@health-ua.com**



Уважаемые читатели!

Нас интересует ваше мнение относительно информационного наполнения журнала, поэтому будем очень рады получить от вас отзывы, предложения и пожелания, узнать, какие темы, на ваш взгляд, заслуживают особого внимания, что бы хотели видеть на наших страницах, какая информация вам необходима в работе.

Открытый диалог позволит журналу «Практична ангіологія» стать по-настоящему для вас интересным.

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»