

# Редакційна колегія

## Дзяк Георгій Вікторович

Академик АМН України, д.м.н., професор, ректор Днепропетровской государственной медицинской академии (г. Днепропетровск)

## Долженко Марина Николаевна

Д.м.н., профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев)

## Кобалава Жанна Давидовна

Д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов (г. Москва)

## Кулик Любомир Владимирович

К.м.н., руководитель Львовского центра сердечной хирургии (г. Львов)

## Маньковский Борис Никитович

Д.м.н., профессор, 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 Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» (г. Киев)

## Московко Сергей Петрович

Д.м.н., 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)

## Паньків 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 Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» (г. Киев)

## Сиренко Юрий Николаевич

Д.м.н., профессор, руководитель отдела артериальной гипертензии Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» (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)

## Фонякин Андрей Викторович

Д.м.н., руководитель лаборатории кардионеврологии Научно-исследовательского института неврологии РАМН (г. Москва)

## 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»

Издатель  
ООО «ГІРА «Здоров'я України»

Генеральный директор  
Игорь Иванченко

Медицинский консультант  
Валерий Кидонь

Директор  
Наталья Воронина  
n.voronina@health-ua.com

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

Ответственный секретарь  
Елена Плотник  
plotnik@health-ua.com

Медицинский редактор  
Владимир Савченко  
V.Savchenko@health-ua.com

Литературный редактор/корректор  
Алла Горбань  
Галина Яковенко  
Наталья Атрохина

Дизайн/верстка  
Александр Воробьев  
Александр Король

Фотокорреспондент  
Александр Товстенко

Менеджер по рекламе  
Виктория Черникова  
chernikova@health-ua.com

Отдел распространения  
(044) 223-3196  
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство  
КВ №10332 от 30. 08. 2005

Подписано в печать 16. 04. 2007  
Печать – ООО «Издательский дом  
«Аванпост-Прим»  
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3  
Подписной индекс – 94976

Тираж 10000 экз.

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов.  
За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы. Статьи с пометкой \*\*\* публикуются на правах рекламы.  
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 6  
тел./факс (044) 587-5042, 587-5041



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

## Синдромный подход и симптоматическая терапия

Любой процесс или система, частью которой является человек (или человеческий фактор) в своем развитии, вероятно, обязательно проходит период стагнации – замедления прогресса, застывания и даже в какой-то момент возврата на предыдущие стадии, архаичные, но удивительно устойчивые. Человек, стремящийся к изменениям и ко всему новому, одновременно тяготеет к привычному и стабильному, что более комфортно и не требует каких-либо усилий. Все это естественно и даже способствует минимизации затрат, что само по себе достаточно неплохо. Однако последствия могут быть заметно дороже сэкономленного.

Все вышесказанное как нельзя лучше относится к практике медицины, а именно – к диагностике, к таким понятиям, как диагностическая доктрина, текущая парадигма и т. п., особенно к ситуации, которая, кажется, сложилась в отечественной ангионеврологии (пожалуй, и в неврологии вообще). Собственно говоря, положение с диагностической практикой в ангионеврологии послужило поводом для этих заметок. Они представляют собой лишь мнение (то есть четвертый, самый низкий уровень доказательности для любого утверждения), которое можно оспорить, привести соответствующие контраргументы или доводы в пользу иной точки зрения. Но, как ни парадоксально это звучит, целью заметок как раз и является попытка развязать дискуссию – как средство преодоления стагнации и поиска выхода из сложившейся ситуации. Но все по порядку.

Принятие Украиной в качестве национального классификатора МКБ-10 еще не означает, что мы в одночасье изменили своим диагностическим привычкам, поняли и приняли идеологию, заложенную в классификации. Причин тому несколько и одна из главных – наработка за многие десятилетия собственных классификаций отдельных болезней и классов заболеваний, более или менее обоснованных существующими на определенный момент данными и соответствующими текущей доктрине (парадигме). Всегда существующий недостаток данных или знаний постепенно заполняется умозрительными заключениями, искусственными и вероятностными, постепенно становящимися «истинными», особенно, если их высказывают авторитеты в данной области знаний. Внешне очень логичные, но все же не основанные на конкретных доказательствах, эти заключения постепенно вплетаются в существующую систему фактов и доказательств и начинают казаться такими же истинными, как

и последние, то есть приобретают силу доказательств. Более того, система умозрительных заключений как раз по причине «логичности» (факты – вещь угловатая, неудобная, часто выпадают из привычного контекста) начинает доминировать, поскольку хорошо и удобно описывает процессы с точки зрения «как должно быть», и, складываясь в систему, начинает жить самостоятельно. Собственно, так и складывается текущая парадигма, и если новые факты включаются в нее равноправно, соответствуют доктрине, то все в порядке – доктрина правильна, жизненна. Но если факты начинают отбрасывать или игнорировать, как несоответствующие доктрине, то это первый признак ее несостоятельности.

Именно так произошло в сосудистой неврологии. Ее развитие в 70-80-е годы прошлого столетия и опережающее развитие в те же годы кардиологии вызвали необходимость создания концепции. И она начала создаваться, но в связи с недостатком объективных данных, в основном – за счет умозрительных построений или очень широких обобщений, базирующихся на очень шатком фактическом материале. Речь идет, прежде всего, о понятии «цереброваскулярное заболевание», понятии основополагающем, так как оно определяет популяцию больных и терминологически подразумевает процесс поражения мозга при патологии сосудов. Последнее и привело к своеобразному крену в практической диагностике, а именно – к неоправданному ее расширению за счет больных с действительными соматическими признаками патологии сосудистой системы (артериальной гипертензией) и так называемых начальных проявлений неполноценности мозгового кровообращения. Эта категория пациентов, созданная исключительно искусственно, умозрительно и бездоказательно, по принципу: что-то же должно предшествовать развитию инсульта, и процесс сосудисто-обусловленного поражения мозга должен начинаться и развиваться постепенно, по нарастающей, и в финале закончиться инсультом. Со временем это стало чем-то вроде «дежурного диагноза», устанавливаемого с необычайной легкостью и практически в любом возрасте.

Здесь самое время вспомнить о заглавии этих заметок. Какое отношение имеет все сказанное к синдромной диагностике? Самое прямое. Дело в том, что этапность развития сосудисто-мозгового процесса предусматривается указанной концепцией и подразумевает три основных стадии. Причем диагностика стадий основывается главным образом на клинических признаках, подавляющее

число которых субъективны. Первая стадия – «хроническая недостаточность мозгового кровообращения», или «дисциркуляторная энцефалопатия». Она устанавливается исключительно на основе жалоб пациента: головная боль, головокружение, нарушение работоспособности, проблемы со сном, жалобы на память, утомляемость и т. д. Почему подобный набор симптомов необходимо связывать с патологией сосудистой системы мозга? Или с «энцефалопатией», никаких иных признаков или доказательств которой нет? Может, данные реоэнцефалографии служат убедительным аргументом в пользу энцефалопатии? Или есть какие-то иные объективные критерии? Позитивных ответов на эти вопросы нет, да и быть, вероятно, не может. Наличие у больного колебаний артериального давления или даже диагностированной артериальной гипертензии начальных степеней не является достаточным основанием. Не будем подробно обсуждать известные широкому кругу специалистов сведения и доказательства отсутствия зависимости, например, головной боли от повышения артериального давления. В конечном счете, речь идет о действительно часто встречающейся в популяции совокупности подобных симптомов, составляющих некий «синдром». Но «сосудистый» ли он? И должны ли мы, услышав такие жалобы (или выводя больного в процессе беседы на них), представлять себе, что какая-то часть мозговых клеток уже погибла в силу незаметных мозговых сосудистых катастроф и гибель остальных, критическая для мозга, уже не за горами?

Требования такой категории, как «диагноз», в нашем представлении довольно жесткие. Устанавливая диагноз, мы должны сформулировать название болезни – процесса, имеющего причину, механизм развития, морфологическую (желательно) основу, а также специфическое течение и вытекающий из этого прогноз. Считается, что синдром есть предшествующая диагнозу ступень и установление признаков синдрома оставляет процесс незавершенным, неполноценным. Но если признать, что объективные доказательства той или иной точки зрения бывают часто недостаточны, а интуитивный способ диагностики крайне рискован (в первую очередь, по отношению к больному), то «синдром» получает некоторое равноправие, как и понятие «нозологический диагноз». Возникает ситуация, когда синдром может оказаться вполне приемлимой конечной точкой диагностики. Тем более, если объективных доказательств в пользу той или иной «болезни» явно недостаточно. Что это означает?

В неврологии существует уникальная и прекрасная возможность для определения истинности предположений – данные очень строгого и однозначного исследования неврологического статуса. Методика, которая кристаллизовалась почти на протяжении двух веков, одинакова и универсальна в разных странах, у разных неврологических школ и специалистов различного уровня: и у начинающего интерна, и у умудренного опытом профессора. Но!... Существенны два момента. Во-первых, не все, кто смотрят, видят. Это вопрос класса и опыта. Большой, постоянно и критически анализируемый опыт может предоставить уникальную возможность видеть в нюансах больше, чем кажется на первый взгляд. И, во-вторых (что более важно!), это – момент

заклучения после осмотра: есть или нет признаки органического (очагового – на выбор) поражения нервной системы?

Часто ли неврологи отвечают отрицательно на этот вопрос? Часто ли делают прямую и однозначную запись об отрицательных результатах объективного тестирования состояния нервной системы? Думается, крайне редко. Иначе откуда тогда привычка, не упомянув хоть о каких-либо патологических отклонениях в неврологическом статусе, формулировать диагноз? Любой ценой. Причем заболеваний или состояний, подразумевающих органическое поражение нервной системы! «Так должно быть»? Или «эти жалобы могут означать то, что мы предполагаем, но пока не видим»? Логика более чем сомнительная. На уровне рассуждений: если мозгу хронически не хватает крови, то у больного будет болеть голова... И наоборот...

Нет необходимости обсуждать в качестве аргументов механизмы ауторегуляции мозгового кровотока, гемодинамические резервы мозга или в противоположность им – механизмы формирования цефалгии, или генез некоторых других субъективных симптомов. Значительно более важен принцип диагностики – соответствие находок интерпретациям, не более, но и не менее. И если первым шагом по пути к диагнозу становится констатация факта отсутствия симптомов органического поражения мозга, то следствием будет признание наличия «синдрома». Без попыток привязать его к некоему «невидимому» органическому процессу в мозге (в данном контексте – обусловленному сосудистой патологией).

А что относительно самого синдрома, коротко упомянутого выше? Перечисленные симптомы по отдельности и в различном сочетании друг с другом наиболее часты в клинической практике. Но ведь важна их интерпретация. Как назвать такой синдром? Астеническим? Тревожных расстройств? Субдепрессивных расстройств? Или синдромом дисфункции щитовидной железы? В любом случае симптомокомплекс характерен для всех вышеперечисленных расстройств. Но опять-таки интерпретация его в «неврологических рамках» тяготеет к «очагово-проводниковой». Традиционное для отечественной неврологической практики слабое внимание к эмоциональному состоянию пациента привело к недостатку навыков в психодиагностике. И поэтому, признавая наличие у пациента нарушений в психоэмоциональной сфере, мы никак не можем решиться на признание их ведущей роли в формировании клинической картины. Причину мы упорно рассматриваем как следствие, то есть сопутствующие и второстепенные расстройства. А ведь они являются главным фактором нарушения повседневного функционирования. И это просто невозможно рассматривать в каком-то ином ракурсе.

Первое практическое следствие такого взгляда на положение вещей – терапия может и должна быть симптоматической, то есть воздействовать на отдельные симптомы, особо дезадаптирующие, или на весь синдром, если он верно квалифицирован. И если верно утверждение, что так называемые психосоматические расстройства (а именно об этом типе нарушений идет сейчас речь) составляют более половины всех патологий, с которыми

пациенты обращаются за медицинской помощью (и сомневаться в этом не приходится), то и симптоматическая терапия должна занимать надлежащее ей место в практике. Вопрос только в уровне понимания, а также в развитии навыков специфической диагностики психосоматических расстройств. И чем раньше изменится система взглядов, в частности в неврологии, тем скорее мы придем к обоснованной, а не умозрительной медицинской практике.

Вернемся к термину «цереброваскулярное заболевание» (ЦВЗ). В развитых в медицинском отношении странах под этим термином понимают случаи перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения – инсульта или транзиторной ишемической атаки. Во внимание принимается только факт – перенесенный острый эпизод мозговой дисфункции, с развитием очевидного неврологического дефицита. Действительно, что можно противопоставить такой позиции? Она доказательна с клинической точки зрения и в последнее время дополнена нейровизуализацией (КТ, МРТ).

В поддержку справедливости такого подхода приведем лишь несколько положений, получающих в последнее время все больше доказательств. Общеизвестно, что этиологическую базу инсульта рассматривают сквозь призму сочетания факторов риска. Их коррекция позволяет значительно снизить вероятность возникновения инсульта, но почему-то риск повторного инсульта значительно выше риска первичного события (при сохраняющемся наборе первичных факторов риска, уже упоминавшихся). Таким образом, перенесенная мозговая катастрофа выделяет особую популяцию больных – с цереброваскулярным заболеванием, что меняет прогнозы, течение и исходы (можно сослаться на результаты популяционного накопительного регистра RICH, отчетливо демонстрирующего указанные тенденции). Для больных с ЦВЗ разработана система вторичной профилактики, нацеленная не только на предотвращение повторной катастрофы (в том числе и сердечно-сосудистой), но и на тяжелое последствие – сосудистую деменцию. Важное, даже ключевое место в этой системе занимают антиагреганты (агренокс, аспирин, плавикс) или антикоагулянты (когда это показано – при риске кардиогенных эмболий), и это отличает вторичную профилактику от первичной. Подобные препараты себя или не проявили в последнем случае, или пока доказательно не испытывались. А вот во вторичной профилактике они себя хорошо зарекомендовали. Их назначение становится пожизненным, как и других компонентов профилактического комплекса (антигипертензивная терапия, статины, модификация образа жизни). Это составляет суть терапевтического подхода при подобной доктрине, плюс симптоматическая терапия по показаниям, включая коррекцию развивающейся деменции антихолинэстеразными препаратами и НМДА-блокаторами (мемантин).

Если же рассматривать парадигму «хронической недостаточности мозгового кровообращения», то естественным следствием будет стремление «улучшить мозговое кровообращение». Причем за счет курсового лечения и препаратами, не имеющими серьезной доказательной базы, но зато с разнообразными, как и предполагаемыми механизмами их действия и хорошо

«раскрученными» в рекламном смысле. В рамках такой парадигмы исчезает или нивелируется интенсивное внимание к факторам риска и теряется вопрос о пожизненной терапии (факторы риска, к сожалению, остаются пожизненными). А вот конечными точками курсовой терапии оказываются параметры самочувствия больных, по сути, это – симптоматическая терапия. И есть очень серьезные подозрения, что при ней доминирует эффект плацебо (как иначе объяснить «улучшение мозгового кровообращения» и самочувствия за три-четыре недели приема подобных препаратов с эффектом в несколько месяцев?).

Как видно, практическим следствием неадекватной оценки ситуации – квалификации состояния больного и имеющегося синдрома – является неоправданная и весьма затратная терапия, «замещающая» основанные на доказательствах рекомендации по профилактике. И миллионы наших сограждан с отечественным вариантом диагноза ЦВЗ лечатся неизвестно от чего и неизвестно чем, выпадая из мирового контекста борьбы с последствиями сосудистых заболеваний головного мозга. И, кстати, для отечественного варианта ЦВЗ нет места в МКБ-10! Мы с успехом находим там рубрики, на наш взгляд, подходящие и оправдывающие такую интерпретацию сосудистого заболевания мозга. Но это только на наш взгляд. Как, например, в рубрику I67.8 включена «ишемия мозга (хроническая)». Но следует помнить, что она подразумевает последствия массивных кровопотерь или тяжелую анемию, как причину мозгового страдания. Или I67.9 – цереброваскулярная болезнь неуточненная. Но ведь – неуточненная... Хотя недавно автор одной из диссертаций заявил, что все обследованные им больные с разными стадиями хронической недостаточности мозгового кровообращения относились именно к этой рубрике классификации (?..).

На эту тему можно много говорить, поворачивая проблему разными сторонами и освещая просто «выпирающие» из нее вопросы. Можно и нужно серьезно обсудить ситуации, вроде бы минимальные с точки зрения клиники, но дающие позитивные данные в отношении сосудисто-мозгового процесса при нейровизуализации! Может, это дает основание расширить базу для вторичной профилактики, хотя формально клинического эпизода инсульта и не было? Или проблема лейкоареоза при субклинических проявлениях или отсутствии таковых? А может, модную ныне проблему минимального когнитивного дефицита (преддементного или рискованного состояния) обоснованно включить в рубрику истинных ЦВЗ?

Но, в конце концов, дошедшему до этой строчки читателю хотелось бы задать один вопрос. Нет, скорее сделать предложение: попробуйте критично оценить свою повседневную практику. Как и на основании чего вы ставите соответствующий диагноз? Действительно ли вся эта каждодневная масса больных и есть ЦВЗ? А может, стоит (пусть иногда) позволить себе запись: «В настоящий момент признаков органического или очагового поражения нервной системы не определяется»?... И все...

Желаю удачи!

# Методические рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии

Текст рекомендаций подготовлен Рабочей группой по стабильной стенокардии Европейского общества кардиологов под председательством Kim Fox, 2006

Продолжение. Начало в «Практичній ангіології» № 4 (05), 2006; 1 (06), 2007.

## Лечение стабильной стенокардии

### Цель лечения:

#### 1. Лечение стабильной стенокардии, направленное на улучшение прогноза благодаря профилактике инфаркта миокарда и внезапной смерти

Основные усилия лечебных мероприятий направлены на профилактику инфаркта миокарда (ИМ) и острых тромбоэмболических осложнений, а также на предупреждение развития дисфункции левого желудочка. Данная цель достигается модификацией образа жизни или фармакологическими воздействиями, которые снижают прогрессирование атероматозных бляшек, стабилизируют уже возникшие благодаря снижению воспаления и восстановления функции эндотелия, и, наконец, предупреждают возникновение атеротромбоза в случае эндотелиальной дисфункции или разрыва бляшки.

#### 2. Лечение, направленное на уменьшение болевых симптомов стабильной стенокардии

С целью уменьшения болевых симптомов стабильной стенокардии используют модификацию образа жизни, медикаментозные препараты, а также средства реваскуляризации для уменьшения или устранения симптомов стенокардии, хотя порой использовать все эти методы у одного пациента нет необходимости.

## Общие рекомендации

Современная кардиология предусматривает тесное сотрудничество врача, пациента и его ближайшего окружения при выборе методов диагностики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС), в связи с чем возникает потребность детального информирования больного относительно причин его заболевания, точного диагноза и возможных методов лечения. Особое внимание необходимо уделять факторам риска, которые определяются образом жизни пациента, влияют на общий прогноз и поддаются коррекции. К ним относят, прежде всего, отказ от курения, рациональное питание, адекватную физическую активность. Данные рекомендации должны соответствовать методическим указаниям Европейского общества кардиологов для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (2003).

## Лечение острого приступа стенокардии

Пациент должен знать, что появление приступа стенокардии требует немедленного прекращения нагрузки,

которая его спровоцировала. Например, в наиболее типичном случае, когда приступ развивается во время ходьбы, рекомендовано немедленно остановиться и оставаться в состоянии покоя до полного прекращения боли. Для лечения приступов стенокардии рекомендованы препараты нитроглицерина в виде сублингвальных таблеток, раствора в желатиновых капсулах или аэрозольной упаковке. Возможно использование нитросорбида динитрата в специальных врачебных формах быстрого действия, сублингвальные/жевательные таблетки, раствор в аэрозольных упаковках. Целесообразно проинформировать больного о возможности головной боли, а также резкого снижения артериального давления (АД) после приема нитратов. Для предупреждения резкого снижения АД необходимо применять нитропрепараты в положении сидя, особенно во время первых приемов. Продолжительность приступа стенокардии более 10-20 минут после отдыха и/или приема нитратов требует немедленной специальной медпомощи. В некоторых случаях полезно назначение быстродействующих нитратов с профилактической целью непосредственно перед нагрузками, которые обычно провоцируют приступы стенокардии.

## Курение

Отказ от курения – обязательная составляющая терапевтических мероприятий при ИБС. Это важный фактор, который улучшает клиническое состояние и прогноз больных. При необходимости пациентам рекомендуется специальная никотинзамещающая терапия.

## Рекомендации по рациональному питанию

Соблюдение диеты – эффективный фактор в профилактике осложнений больных ИБС. Основу рационального питания таких больных составляет так называемая средиземноморская диета с использованием достаточного количества свежих овощей, фруктов, зерновых продуктов с большим содержанием клетчатки и морской рыбы, наряду с ограничением животного жира. Рекомендованное количество жира в рационе должно составлять около 30% суточного калоража, при этом насыщенные жиры не должны превышать треть их общего потребления. В низкокалорийной диете насыщенный жир рекомендовано частично заменять сложными углеводами, а также моно- и полиненасыщенными жирами, которые содержатся в растительной пище и морепродуктах.

**Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты**

Рыбий жир, который содержит большое количество омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), является полезным для коррекции нарушений липидного обмена (гипертриглицеридемии). Так, по данным исследования GiSSI-Prevenzione, назначение дополнительно к базовой терапии высокоочищенных омега-3-ПНЖК в дозе 1 г/сут (омакор) в течение длительного времени приводило к снижению внезапной коронарной смерти. Таким образом, омега-3-ПНЖК можно считать целесообразным дополнением к базовой терапии у пациентов с высоким риском кардиологических осложнений после перенесенного ИМ.

**Витамины**

Результаты масштабных клинических исследований продемонстрировали отсутствие положительного влияния витаминов-антиоксидантов на уровень сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИБС, которое ставит под сомнение целесообразность их назначения у больных.

**Гипертензия, сахарный диабет и другие сопутствующие заболевания**

Сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД), метаболический синдром, у пациентов с ИБС требуют адекватной коррекции, поскольку их наличие повышает риск прогрессирования коронарной болезни. Согласно международным рекомендациям, в отношении предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний для пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС целевой уровень АД должен быть ниже, чем для общей популяции – 130/85 мм рт. ст. Сопутствующие ИБС сахарный диабет и/или заболевание почек требуют соблюдения еще более жестких целевых показателей АД (< 130/80 мм рт. ст.). Кроме того, СД, который по степени риска сердечно-сосудистых осложнений рассматривают как состояние, эквивалентное ИБС, требует адекватного контроля уровня гликемии и обязательной коррекции других имеющихся факторов риска. Терапия СД с учетом указанных факторов достоверно снижает как сердечно-сосудистые, так и сугубо диабетические осложнения.

**Физическая активность**

Физическая активность положительно влияет на общее состояние пациентов, содействует повышению толерантности к физическим нагрузкам и контролю за весом тела, а также нормализует липидный, углеводный обмен и уровень АД. Для больных ИБС следует учитывать индивидуальную переносимость физических нагрузок. Этот показатель составляет основу индивидуальных программ для проведения физической реабилитации.

**Психологические факторы**

Роль стресса в генезе ИБС остается неопределенной, тем не менее, хорошо известно, что психологические факторы способны провоцировать приступы стенокардии, а осознание больным его диагноза – привести к формированию стойкого психологического дискомфорта, а в некоторых случаях – невротического тревожного расстройства. Поэтому важным терапевтическим мероприятием должно служить обучение пациента

методикам стресс-контроля и релаксации. Есть данные о положительных результатах применения таких методик, подтверждающие, что соответствующий самоконтроль приводит к существенному улучшению как психологического, так и физического состояния пациентов с впервые диагностированной стенокардией.

**Фармакотерапия стабильной стенокардии**

Цель фармакотерапии стабильной стенокардии – улучшение прогноза и качества жизни пациентов за счет устранения симптомов заболевания (рис. 3). Приоритет предоставляется лечебным средствам с доказанным положительным влиянием на прогноз. Для большинства больных со стабильной стенокардией фармакотерапия остается альтернативой инвазивным вмешательствам, направленным на реваскуляризацию миокарда. Причем, по результатам исследования MASS-II Study, фармакотерапия сопровождается меньшим количеством осложнений, по крайней мере, на протяжении первого года наблюдений, по сравнению с хирургическими методами лечения. Инвазивные вмешательства остаются методом выбора для больных, имеющих очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, либо в случаях, когда адекватная медикаментозная терапия недостаточно устраняет симптомы заболевания.

**Фармакотерапия для улучшения прогноза больных со стабильной стенокардией**

**Антитромбоцитарные препараты.** Назначение антитромбоцитарной терапии предупреждает развитие тромботических осложнений и является обязательным для всех больных со стабильной стенокардией при отсутствии противопоказаний. Ацетилсалициловая кислота остается препаратом выбора для большинства больных ИБС. Положительный терапевтический эффект аспирина и относительно низкий риск вызванных им побочных реакций хорошо задокументирован. В рандомизированных исследованиях доказано безоговорочное преимущество аспирина перед плацебо у больных со стабильной стенокардией. Например, результаты шведского исследования SAPAT свидетельствуют о снижении под влиянием аспирина (суточная доза – 75 мг) частоты ИМ и внезапной смерти. Механизм действия аспирина состоит в необратимой блокаде тромбоцитарной циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), что сопровождается уменьшением продукции тромбоксана A<sub>2</sub>.

Оптимальными антитромботическими дозами аспирина считают 75-150 мг/сут, превышение и снижение указанных доз может влиять на эффективность аспирина, как это показано в исследовании CURE у пациентов с острым коронарным синдромом. Небольшие дозы препарата, 100 мг и ниже, оказались более эффективны с точки зрения снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, чем 200 мг и выше. В исследовании USPHS в небольшой подгруппе больных со стенокардией существенное снижение частоты нефатального ИМ наблюдалось при назначении аспирина в дозе 325 мг/сут. Тем не менее, контролируемых сравнительных исследований разных доз аспирина в настоящее время проведено недостаточно. Среди побочных реакций, связанных с приемом аспирина, наибольшее значение имеют желудочно-кишечные нарушения (язвенно-геморрагическое действие и геморрагические осложнения). Следует отметить, что



Рис. 3. Основные принципы лечения стабильной стенокардии<sup>1</sup>

риск желудочно-кишечных кровотечений возрастает при назначении любых антитромботических средств, причем точных сведений о частоте этого побочного эффекта при применении, например, клопидогреля на сегодня нет. Возможным механизмом кровотечения при применении антитромботических средств считают нарушение нормального процесса восстановления слизистой оболочки ЖКТ.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Обсуждение указанной группы лечебных средств в контексте лечения стабильной стенокардии обусловлено их возможным отрицательным влиянием на риск сердечно-сосудистых осложнений и взаимодействием с аспирином. Предпосылкой отрицательного действия на сердечно-сосудистую систему считается уменьшение под влиянием селективных ингибиторов ЦОГ-2 синтеза простаглицина – вещества, которое обеспечивает вазодилаторный и антитромботический эффекты. Снижение активности простаглицина создает условия для повышения АД, прогрессирования атеросклероза и тромбообразования. Существенное возрастание риска серьезных коронарных осложнений, таких как фатальный и нефатальный ИМ, было выявлено во время проведения ряда клинических исследований по использованию препарата рофекоксиб (Vioxx). Результаты этих исследований стали причиной отказа от использования в клинике указанного препарата. Рост числа сердечно-сосудистых осложнений на фоне назначения рофекоксиба носил дозозависимый характер. Например, этот показатель составлял 2,3 и 3,4% соответственно для суточных доз целекоксиба 200 и 400 мг. В контролируемых плацебо исследованиях по использованию парекоксиба/валдекоксиба для лечения после аортокоронарного шунтирования увеличение сердечно-сосудистых осложнений было зарегистрировано уже после 10-дневной терапии ингибиторами ЦОГ-2. По результатам клинических исследований, на основании использования ряда селективных ингибиторов ЦОГ-2 был сделан вывод, что указанные лечебные средства способны повышать риск коронарных осложнений в общей популяции больных.

Кроме того, назначение ингибиторов ЦОГ-2 ассоциировалось с риском развития инсульта, сердечной недостаточности и гипертензии. Таким образом, назначение ингибиторов ЦОГ-2 больным со стабильной стенокардией не является показанным. Неселективные ингибиторы ЦОГ (НПВП) способны обратно блокировать продукцию тромбоксана и агрегацию тромбоцитов, как было показано, например, для напроксена. Тем не менее, эффективность НПВП относительно синтеза тромбоксана значительно уступает аспирину. Поэтому больным с ИБС рекомендованы наиболее низкие эффективные дозы НПВП, максимально возможно короткими курсами. Препаратом выбора для начала терапии остается парацетамол. Назначения НПВП больным со стабильной стенокардией необходимо объединять с низкими дозами аспирина (75 мг) для обеспечения адекватного антитромботического эффекта. Ибупрофен и, возможно, напроксен способны уменьшать антиагрегантный эффект аспирина за счет конкурентной блокады процесса ацетилирования ЦОГ-1. Диклофенак является относительно селективным блокиратором ЦОГ-2. Он практически не влияет на функцию тромбоцитов и не взаимодействует с аспирином, поэтому при необходимости такая комбинация может быть использована у пациентов с ИБС.

*Клопидогрель.* Клопидогрель и тиклопидин относятся к группе тиенопиридинов, по механизму действия они являются неконкурентными антагонистами рецепторов АДФ. Их фармакодинамический эффект подобен эффекту аспирина. Несмотря на достаточно продолжительное присутствие тиклопидина в клинической практике его роль в лечении ИБС, как хронических форм, так и инфаркта миокарда, не определена. Сравнительно с клопидогрелем тиклопидин характеризуется худшей переносимостью и большим количеством побочных реакций, в частности в отношении влияния на кроветворную функцию костного мозга (нейтропения, тромбоцитопения). Терапевтический эффект препарата развивается медленно. Основным клиническим исследованием по изучению действия клопидогреля у пациентов с хронической ИБС было исследование CAPRI. В нем принимали участие больные с перенесенными ИМ, инсультом, атеросклерозом периферических артерий. По результатам исследования в группе пациентов высокого риска клопидогрель в дозе 75 мг/сут оказался эффективнее в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений, чем аспирин в дозе 325 мг/сут. Тем не менее, при анализе результатов исследования CAPRI в разных подгруппах больных обнаружено, что возможные преимущества клопидогреля по сравнению с аспирином в отношении предупреждения сердечно-сосудистых осложнений были выявлены только у пациентов с атеросклерозом периферических артерий. Очень незначительными были преимущества клопидогреля и в отношении развития желудочно-кишечных кровотечений, несмотря на достаточно высокую дозу аспирина. Следует также отметить несколько завышенную, по данным литературы, оценку преимуществ клопидогреля, учитывая тот факт, что доза аспирина, которую назначали в исследовании (325 мг/сут) была не самой оптимальной. Вопрос относительно риска желудочно-кишечных

<sup>1</sup> Рисунки 1-2 смотрите в журнале «Практична ангіологія» № 1 (06), 2007.

кровотечений на фоне антитромбоцитарной терапии должен рассматриваться в отдельности для каждого конкретного клинического случая. После коронарного стентирования, при наличии острого коронарного синдрома, при ИМ с элевацией сегмента ST клопидогрель рекомендовано объединять с аспирином на протяжении ограниченного промежутка времени, до 12 месяцев. Эффективность указанной комбинации не доказана при стабильной стенокардии. Клопидогрель повышает риск серьезных кровотечений после аортокоронарного шунтирования. Нерешенным остается вопрос о потенциальном взаимодействии клопидогреля с другими лечебными средствами, которые имеют влияние или общий метаболизм через систему печеночных трансаминаз CYP 3A4.

*Дипиридабол и антикоагулянты.* Дипиридабол в настоящее время не рассматривают в качестве антитромботического средства для лечения стабильной стенокардии. Считается, что он характеризуется относительно низкой антитромбоцитарной активностью и риском развития синдрома «обкрадывания» с возможным ухудшением клинической симптоматики стенокардии. Антикоагулянты (варфарин, ингибиторы тромбина) не показаны при стабильной стенокардии при отсутствии особых обстоятельств, таких, например, как наличие мерцательной аритмии.

*Гиполипидемические средства.* Назначение гиполипидемических средств – один из важнейших аспектов лечения больных ИБС. Медикаментозные препараты назначают дополнительно к диете и мероприятиям по модификации образа жизни, если последние не приводят к целевому снижению липидов крови. Эффективность гиполипидемических средств связана с улучшением функции эндотелия, устранением воспаления, стабилизацией атеросклеротической бляшки, предупреждением прогрессирования и/или регрессом атеросклеротического процесса. Терапия статинами снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений атеросклеротической природы при использовании в качестве как первичной, так и вторичной профилактики. У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза симвастатин и правастатин снижали частоту тяжелых сердечно-сосудистых осложнений приблизительно на 30%. Масштабность исследований HPS (The Heart Protection Study) и PPPP (Prospective Pravastatin Pooling Project), посвященных первичной профилактике, оказалась достаточной для подтверждения идеи снижения смертности терапией статинами. Анализ данных в подгруппах пациентов свидетельствовал также о благоприятных эффектах у больных СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также продемонстрировал преимущества терапии статинами у пациентов в возрасте старше 70 лет. У больных СД без манифестации сосудистых поражений применение симвастатина в дозе 40 мг/сут и аторвастатина в дозе 10 мг/сут оказывало сопоставимый протекторный эффект. Уменьшение количества основных кардиоваскулярных осложнений отмечалось также в исследовании ASCOTT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm), в рамках которого оценивали применение аторвастатина в качестве первичной профилактики ИБС у пациентов с артериальной гипертензией и

уровнем общего холестерина (ХС) 6,5 ммоль/л. Помимо достигнутого сравнительно низкого уровня ХС в крови, в рамках исследования удалось обеспечить контроль АД, низкого абсолютного риска внезапной кардиальной смерти и ИМ при терапии статинами в этой популяции. Следовательно, несмотря на то что относительный риск коронарных событий составил 36%, абсолютный риск внезапной кардиальной смерти и ИМ при терапии статинами составлял всего лишь 0,34% в год. Ни одно из испытаний не ограничивалось исключительно пациентами со стабильной стенокардией, однако эта популяция пациентов составляла значительную часть больных. Например, в исследовании HPS 41% пациентов составляли больные, перенесшие ИМ, 24% – с другими формами ИБС. Статины эффективно снижают уровень ХС в крови, в снижении кардиоваскулярного риска важны их противовоспалительный и антитромботический эффекты. Показано, что у пациентов со стабильной стенокардией аторвастатин в дозе 40 мг/сут в течение 7 дней перед ангиопластикой снижал частоту выявления биохимических маркеров воспаления. Проведенный недавно метаанализ влияния различных схем гиполипидемической терапии на уровень смертности позволяет заключить, что статины и омега-3-ПНЖК снижали смертность, в то время как иные липидоснижающие агенты такого эффекта не оказывали.

Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний предлагают в качестве целевого уровня значения общего ХС 4,5 ммоль/л (175 мг/дл) и 2,5 ммоль/л (96 мг/дл) для ХС липопротеинов низкой плотности у пациентов с ИБС и для пациентов со множественными факторами риска (5% риска от фатальных сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет). В настоящее время действенными дозами статинов являются: для симвастатина – 40 мг, правастатина – 40 мг, аторвастатина – 10 мг, розувастатина – 10 мг.

Побочные эффекты, связанные с терапией статинами, весьма немногочисленны, возможно поражение скелетных мышц (появление клинических симптомов, повышение уровня креатинкиназы и редко рабдомиолиз), поэтому после начала терапии необходимо мониторировать активность печеночных ферментов. Обсуждается возможность снижения дозы статинов в случае комбинации терапии последних с эзетимибом, у пациентов с тяжелой дислипидемией – с фибратами (фенофибрат). Целесообразно также рассмотреть возможность индивидуальных дополнительных назначений к терапии статинами у пациентов с тяжелой дислипидемией и сохраняющимся высоким риском на фоне стандартного лечения (ожидаемая сердечно-сосудистая смертность – более 2% в год).

*Продолжение читайте в следующем номере.*

*Сокращенный перевод основного текста подготовлен профессором*

*Е.И. Митченко.*

*Eur Heart J., June 2006; 27: 1341-1381.*

*Полный текст рекомендаций  
читайте на сайте [www.escardio.org](http://www.escardio.org)*

# КОРИНФАР® УНО 40

нифедипин модифицированного высвобождения

## Круглосуточная эффективность



- **Эффективно контролирует артериальное давление в течение суток** [1]
- **Увеличивает толерантность к физической нагрузке у пациентов со стенокардией** [2]
- **Однократный прием в сутки** [3]

1. ShimoYama M., Hiroshi O., Shin-ichi Taceda et al. Curr Ther Res. 2001 62(11) P. 733-782
2. Brodenfeldt R., Kleinbloesem C., Bucher B. et al. Munch-med-wohenschr, 139/3, 1997. P. 28-32
3. Інструкція для медичного застосування препарату Коринфар® уно 40



PLIVA  cardio

Представительство компании «Плива Хрватска д.о.о.» в Украине:  
01042, Киев, ул. Патриса Лумумбы, 15, офис 12-13  
Тел.: (044) 247-40-25, 247-40-26, 247-40-27; тел./факс: (044) 522-92-32  
E-mail: kiev@pliva.com.ua; <http://www.pliva.com.ua>

Дарує життя!

**Тулiп**  
аторвастатин 

Таблетки 10 мг та 20 мг

Ефективно знижує рівень  
ліпопротеїнів низької  
щільності  
(до 61%)<sup>1</sup>

Значно знижує рівень  
тригліцеридів (до 45%)<sup>1</sup>

Початкова доза 10 мг  
1 раз на добу

Час прийому не  
залежить від прийому їжі

Добра переносимість



1. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. Drugs 2001;61(12):1835-81.

В.І. Паньків, д.м.н., професор, Український науково-практичний центр  
ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин  
МОЗ України, м. Київ

# Цукровий діабет, переддіабет і серцево-судинні захворювання

Аналіз рекомендацій Європейського товариства з кардіології (ESC)  
і Європейської асоціації із вивчення діабету (EASD)

Продовження. Початок у «Практичній ангіології» № 1 (06) 2007.

## Дисліпідемія

Як складова частина метаболічного синдрому і переддіабетичного стану дисліпідемія при ЦД 2 типу часто наявна вже на час діагностики діабету. Її частота зростає, незважаючи на інтенсивну гіпоглікемізуючу терапію, і потребує корекції харчування, способу життя і гіполіпідемічних препаратів.

Гіполіпідемічні заходи здійснюються у рамках первинної (ще до розвитку захворювання) і вторинної профілактики ІХС (у хворих із встановленою ІХС). Сучасна тактика профілактики ІХС визначається оцінкою коронарного ризику, що ґрунтується на ступені гіперліпопротеїнемії, і за наявності факторів ризику. Фактори ризику – це чинники, які причинно пов'язані із захворюванням і вплив яких оцінений в популяційних дослідженнях. Усі фактори ризику ІХС поділяються на модифіковані, тобто ті, на які можна і слід впливати, здійснюючи профілактичні заходи, і немодифіковані, впливати на які в даний час неможливо.

Для первинної профілактики ІХС застосовують 2 підходи: популяційний і когортний. Однак при популяційному підході досягнення ідеальних значень ліпідів крові в населення є абсолютно нереальним завданням навіть у найбільш економічно розвинутих країнах. Тому використовують когортний підхід – обстеження і лікування тільки пацієнтів із груп високого ризику. У цьому контексті ЦД 2 типу займає особливе місце. Для ЦД 2 типу характерний ранній розвиток і швидке прогресування атеросклерозу, що є патогенетичним субстратом ІХС.

Порушення ліпідного обміну при ЦД 2 типу мають певні особливості, які визначають підходи до їхньої корекції: підвищення атерогенних класів ліпопротеїдів, високий рівень ХС ЛПНЩ і тригліцеридів, підвищений або високий рівень ХС ЛПНЩ, зниження антиатерогенного класу ліпопротеїдів, низький рівень ХС ЛПВЩ. При виявленні у хворого на ЦД 2 типу порушень подібного характеру першою і найважливішою умовою їхньої корекції є досягнення стійкої компенсації вуглеводного обміну.

Вибір гіполіпідемічного препарату визначається ступенем його доведеної ефективності за даними плацебо контрольованих досліджень, безпечністю при тривалому застосуванні, переносимістю.

### Рекомендації

*Підвищений рівень ХС ЛПНЩ і низький рівень ХС ЛПВЩ – важливі чинники ризику для хворих на ЦД (клас I, рівень доказовості A).*

*Статини – препарати першої лінії вибору для зниження рівня ХС ЛПНЩ у хворих на ЦД (клас I, рівень доказовості A).*

*У хворих на ЦД із серцево-судинною патологією терапію статинами слід розпочинати, незважаючи на початковий рівень ХС ЛПНЩ із метою досягнення його рівня < 1,8-2,0 ммоль/л (клас I, рівень доказовості B).*

*Терапію статинами слід розпочинати у дорослих осіб, хворих на ЦД 2 типу без ССЗ, якщо рівень загального ХС > 3,5 ммоль/л, із метою зменшення рівня ХС ЛПНЩ на 30-40% (клас IIb, рівень доказовості B).*

*Зважаючи на високий ризик розвитку ССЗ, всім хворим на ЦД 1 типу віком від 40 років слід призначати терапію статинами. У пацієнтів віком 18-39 років, хворих на ЦД 1 або 2 типу, терапію статинами слід розпочинати за наявності інших чинників ризику, наприклад, нефропатії, незадовільного глікемічного контролю, ретинопатії, підвищеного АТ, гіперхолестеринемії, наявності компонентів метаболічного синдрому або обтяженого сімейного анамнезу (клас IIb, рівень доказовості C).*

*У хворих на ЦД із гіпертригліцеридемією > 2 ммоль/л, що утримується після нормалізації рівня ХС ЛПНЩ за допомогою статинів, слід збільшити їх дозу. В окремих випадках можна розглядати можливість комбінованої терапії з призначенням таких препаратів, як езетиміб, нікотинова кислота або фіbrates (клас IIb, рівень доказовості B).*

## Артеріальний тиск

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш розповсюдженим хронічним захворюванням. На даний час проблему АГ можна розцінювати як масштабну неінфекційну пандемію. Необхідність боротьби з АГ зумовлена тим, що АГ – найважливіший фактор ризику серцево-судинних захворювань і смертності. Смертність від захворювань серцево-судинної системи в Україні становить 61,6%. Економічні втрати внаслідок тимчасової непрацездатності, інвалідності і передчасної смерті від АГ та її ускладнень перевищують 2 млрд грн щорічно.

З усіх існуючих способів профілактики серцево-судинних захворювань і смертності контроль АТ є найбільш легким і доступним. Епідеміологічні дослідження показали, що підвищений АТ відмічається майже у 40% дорослого населення. Серед осіб із підвищеним АТ знають про наявність захворювання близько 47% сільських і 85,1% міських жителів, але лікуються лише 12,4 і 61,2% відповідно. Ефективне лікування (контроль АТ нижче 140/90 мм рт. ст.) отримує тільки 6,2% сільського і 20,5% міського населення.

У 2003 р. були опубліковані рекомендації Американського національного комітету з попередження, діагностики та лікування підвищеного АТ (Joint National Committee – JNC-7) і рекомендації Європейського товариства з вивчення гіпертензії і Європейського товариства кардіологів із лікування АГ. Рекомендації стосуються питань визначення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень АГ, лікування особливих клінічних ситуацій, включаючи ЦД і зниження впливу цих факторів у конкретного хворого.

Загальноприйнятого визначення АГ як захворювання нині практично не існує. Поняття «артеріальна гіпертензія» було впроваджене для визначення підвищення АТ будь-якого походження до 140/90 мм рт. ст. і вище в осіб, які не приймають антигіпертензивних засобів. Таким чином, до АГ також відносять стани, коли нормальний АТ підтримується регулярним прийомом антигіпертензивних препаратів. Можна вважати доцільним визначення цього захворювання, запропоноване 1998 р. на XVII конгресі Міжнародного товариства з боротьби з АГ в Амстердамі його президентом, професором J. Cohn: «АГ – це стан ненормальної функції і структури артерій з дисфункцією ендотелію, констрикцією або ремоделюванням гладенької мускулатури судин, збільшеним опором викиду лівого шлуночка і схильністю до атеросклерозу, часто, але не завжди, проявом якого є підвищений АТ».

Поняття «есенціальна гіпертензія» рекомендовано ВООЗ (1978) для визначення стану, при якому спостерігається високий АТ за відсутності очевидної причини його виникнення. Воно відповідає розповсюдженому в нашій країні терміну «гіпертонічна хвороба».

Поняття «вторинна гіпертензія» прийняте ВООЗ для визначення гіпертензії, причину якої можливо встановити, і відповідає розповсюдженому в нашій країні терміну «симптоматична гіпертензія».

Донедавна загальноприйнятим критерієм АГ у дорослого населення вважався рівень АТ 160/95 мм рт. ст. і вище, який був запропонований ВООЗ у 1962 р. Останніми роками цей критерій був переглянутий у бік зменшення, і з 1993 р. він становить 140/90 мм рт. ст. і вище. Обґрунтуванням цього стали популяційні дані про значне збільшення ризику виникнення серцево-судинних захворювань при підвищенні АТ у межах 140-160/90-95 мм рт. ст. З огляду на реальну кількість людей у популяції з таким рівнем АТ, слід зазначити, що на цю групу припадає найбільша кількість серцево-судинних ускладнень АГ. Таким чином, перегляд критеріїв діагнозу АГ до більш низьких значень АТ меншою мірою важливий для конкретного пацієнта, але значно впливає на здійснення лікувально-профілактичних заходів у популяції. Слід підкреслити, що ризик серцево-судинних ускладнень зростає з підвищенням АТ, причому цей ріст спостерігається у всьому діапазоні значень, і віднайти такий граничний рівень тиску, нижче якого ризик буде відсутній, практично неможливо. Таким чином, нормальний рівень АТ відповідає найменшому ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

У здорових осіб АТ поступово підвищується з віком: у немовлят його рівень становить 70/50 мм рт. ст., до кінця першого року життя сягає 95/50 мм рт. ст. На цьому рівні

АТ залишається незмінним кілька років, а потім протягом дитинства і підліткового періоду систолічний АТ зростає приблизно на 2 мм рт. ст. за рік, а діастолічний АТ – на 0,5-1 мм рт. ст. за рік. У хлопчиків відмічають більш значне підвищення АТ, ніж у дівчаток. З віком АТ продовжує поступово підвищуватися, але дещо швидше зростає в жінок, і до 60 років величина АТ у чоловіків і жінок вирівнюється. В осіб віком 50-60 років частіше спостерігається ріст систолічного АТ, тоді як діастолічний може трохи зменшуватися.

Відповідно до нових критеріїв близько 20-25% дорослого населення України мають підвищений АТ, а серед людей літнього віку поширеність АГ становить приблизно 35-50%. За офіційними даними, спостерігається стійкий ріст поширеності АГ. Станом на 1 січня 2006 р. в Україні зареєстровано понад 10 млн хворих із АГ, що становить 22,6% дорослого населення країни. Порівняно з 1998 р. цей показник зріс на 44% і на 20% порівняно з 2000 р., що слід розглядати як наслідок більш ефективної роботи первинних структур охорони здоров'я з виявлення даної патології. На сьогодні частота АГ в Україні наближається до офіційного рівня поширеності АГ у розвинутих країнах Європи і США. Однак усе ще існують певні розбіжності між даними офіційної статистики і результатами епідеміологічних досліджень, які засвідчують, що значна кількість осіб із підвищеним АТ усе ще залишається не виявленою. Кількість хворих із АГ в Україні повинна становити близько 13-15 млн осіб.

З 1999 р. АГ класифікують відповідно до рівня артеріального тиску (табл. 1). Дані цифри можуть бути використані для осіб віком від 18 років. У цій класифікації експерти ВООЗ використовують поняття «ступінь I, II, III», а не «стадії I, II, III», оскільки слово «стадія» відображає розвиток процесу в часі і не може бути прийняте в даному випадку.

Таблиця 1. Класифікація АГ за рівнем артеріального тиску (ВООЗ, 1999)

Категорія	Систолічний АТ, мм рт. ст.	Діастолічний АТ, мм рт. ст.
Оптимальний	< 120	< 80
Нормальний	< 130	< 85
Високий нормальний	130-139	85-89
I ступінь АГ (м'який)	140-159	90-99
Підгрупа – гранична	140-149	90-94
II ступінь АГ (помірний)	160-179	100-109
III ступінь АГ (тяжкий)	> 180	> 110
Ізольована систолічна АГ	> 140	< 90
Підгрупа – гранична	140-149	> 90

Визначення «м'яка АГ» не означає обов'язково сприятливий прогноз і використовується для підкреслення більш значного підвищення АТ при інших ступенях гіпертензії.

У 2003 р. розпочали впровадження в практику положень Американського національного комітету з попередження, діагностики та лікування підвищеного АТ. Пропонується ще більш проста класифікація АГ, в якій введено поняття «прегіпертензія» для рівня АТ 120-139/80-89 мм рт. ст. і виділено тільки два рівні (ступені) підвищення АТ (табл. 2). Члени комітету наголошують, що для практичних завдань недоцільно виділяти III рівень, оскільки терапевтичні підходи в усіх випадках будуть ідентичними. У рекомендаціях Європейського товариства з вивчення гіпертензії і

Таблиця 2. Класифікація рівня АТ відповідно до доповіді Американського національного об'єднаного комітету (2003)

Класифікація рівня АТ	Систолічний АТ, мм рт. ст.	Діастолічний АТ, мм рт. ст.
Нормальний	< 120	< 80
Прегіпертензія	120-139	або 80-89
АГ I ступеня	140-159	або 90-99
АГ II ступеня	≥ 160	або ≥ 100

Європейського товариства кардіологів (2003) наводиться класифікація ВООЗ (1999) без змін.

Приблизно в 60% усіх хворих із АГ виявляють I ступінь захворювання. Таким чином, найбільша кількість серцево-судинних ускладнень спостерігається саме в цій категорії осіб.

Відсутність у сучасних рекомендаціях класифікації АГ залежно від ураження органів-мішеней, запропонованої ВООЗ у більш ранніх рекомендаціях, не означає повної відмови від них. Це особливо важливо для України, оскільки в основу існуючої системи експертної оцінки стану здоров'я пацієнта (непрацездатність, залишкова працездатність, трудовий прогноз і т. д.) покладена саме класифікація артеріальної гіпертензії з урахуванням ступеня залучення органів-мішеней. У вересні 2000 р. на VI Конгресі кардіологів України після тривалої дискусії з практичною метою рекомендовано залишити ураження органів-мішеней, визначаючи ризик і тактику лікування відповідно до нової класифікації ВООЗ за ступенем тяжкості підвищення АТ.

Класифікація АГ залежно від ураження окремих органів (ВООЗ, 1993):

Стадія I – об'єктивні ознаки ураження органів-мішеней відсутні.

Стадія II – присутня принаймні одна з нижчезазначених ознак уражень органів-мішеней:

а) гіпертрофія лівого шлуночка, виявлена при ЕКГ дослідженні чи ЕхоКГ;

б) генералізоване або фокальне звуження артерій сітківки;

в) мікроальбумінурія, протеїнурія або незначне підвищення концентрації креатиніну в крові (106-176 мкмоль/л);

г) атеросклеротичні зміни (бляшки) за даними ультразвукового обстеження або ангіографії в басейнах сонних артерій, аорти, стегнової артерії.

Стадія III – крім перерахованих ознак уражень органів-мішеней, наявні такі ознаки:

а) з боку серця: стенокардія, інфаркт міокарда, серцева недостатність;

б) з боку мозку: інсульт, транзиторне порушення мозкового кровообігу, гіпертонічна енцефалопатія, судинні деменції;

в) з боку сітківки: геморагії і ексудати з набряком диска очного нерва або без нього, які характерні для злоякісної або швидко прогресуючої форми гіпертензії;

г) з боку нирок: рівень креатиніну в крові понад 177 мкмоль/л;

д) з боку судин: аневризма аорти, оклюзійне ураження артерій з клінічними проявами.

При формулюванні діагнозу доцільно використовувати визначення «гіпертонічна хвороба I, II і III стадії», вказуючи ураження органів-мішеней. Гіпертонічна хвороба I стадії може розглядатися при рівні АТ 140/90 мм рт. ст. і вище.

Ризик – це ступінь ймовірності виникнення якої-небудь події. Ризик поділяють на відносний і абсолютний. Відносний ризик можна визначити як відношення індивідуального ризику смерті від серцево-судинних захворювань до середнього його рівня в популяції. Тобто відносний ризик 1,3 означає його збільшення на 30%. Більш важливим є значення абсолютного ризику, тобто реального ризику розвитку ускладнення або смерті в конкретного хворого. Числове вираження відносного й абсолютного ризику може значно відрізнятись. Наприклад, якщо пацієнт з АГ має відносний ризик розвитку інсульту 2, це може означати, що його персональний ризик збільшився з 1/40000 у середньому в популяції до 1/20000. Але якщо рівень відносного ризику зростає так само вдвічі при збільшенні співвідношення з 1/20 до 1/10, то вплив такого ризику на перебіг захворювання буде значно більшим. Іноді відносний і абсолютний ризик можуть змінюватися в протилежних напрямках. Наприклад, відносний ризик, пов'язаний з АГ, в осіб похилого віку значно менший, ніж у молодих, що зумовлено більшою частотою поширеності підвищеного АТ у цій популяції. Але серцево-судинні захворювання (пов'язані з АГ чи ні) у похилому віці спостерігаються набагато частіше, і тому абсолютний ризик, пов'язаний з АГ, із віком значно підвищується. Фактори ризику можна поділити на зворотні (такі, що модифікуються) і незворотні (такі, що не модифікуються). Часто їх дуже важко розрізнити, оскільки АГ чи гіперхолестеринемія мають генетичні корені, але можуть змінюватися під впливом дієти або медикаментозного лікування.

Ризик, пов'язаний з АГ, реалізується через розвиток її серцево-судинних ускладнень. Відносний ризик ураження певних органів-мішеней залежить від віку і статі хворого. Згідно з результатами Фремінгемського дослідження, підвищений АТ (межа становила 160/95 мм рт. ст.) асоціюється зі збільшенням ризику від 5 до 30 разів у різних вікових групах. Загалом, хворі з АГ порівняно з людьми з нормальним АТ мають у 7 разів більшу загрозу виникнення інсульту, у 6 – серцевої недостатності, у 4 – ІХС, удвічі – розвитку ураження периферичних артерій. Існує вірогідна позитивна кореляція між рівнем АТ і загальною смертністю: ризик постійно зростає з підвищенням АТ.

Необхідно підкреслити, що ризик серцево-судинних ускладнень зростає залежно від підвищення АТ. Цей ріст спостерігається у всьому діапазоні значень, і відшукати такий граничний рівень тиску, нижче якого ризик буде відсутній, практично неможливо. Понад 30 років тому J. Rose зробив припущення, що «гіпертензію слід визначати за рівнем АТ, вище якого обстеження і лікування приносять більше користі, ніж шкоди», тобто будь-який кількісний показник повинен бути гнучким, щоб оцінити ризик, ефективність і хорошу переносимість ліків. Отже, нормальний рівень АТ відповідає найменшому ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. За даними епідеміологічних досліджень, розпочинаючи з рівня АТ 115/75 мм рт. ст., його підвищення на кожні 20/10 мм рт. ст. удвічі збільшує ризик виникнення серцево-судинних ускладнень.

Нові дані Фремінгемського дослідження показали, що в осіб віком до 65 років із АТ, який відповідає рівню нормального високого за класифікацією ВООЗ (1999),

ризик виникнення серцево-судинних ускладнень протягом 10 років становив 4% для жінок і 8% – для чоловіків. Для осіб віком від 65 років ці показники становили 18 і 25% відповідно. Порівняно з особами з оптимальним рівнем АТ відносний ризик був у 2,5 раза вищим для жінок і в 1,6 раза – для чоловіків.

Лікування всіх типів і стадій АГ дозволяє достовірно зменшити частоту виникнення ускладнень. Загалом, позитивні результати лікування зумовлені не використанням конкретних засобів, а зниженням АТ як таким. Деякі групи препаратів мають переваги, і тому, згідно з рекомендаціями експертів провідних міжнародних організацій, вони становлять основу антигіпертензивної терапії і є так званими препаратами першої лінії.

Можливість значного зменшення смертності і захворюваності завдяки антигіпертензивному лікуванню було доведено в багатьох міжнародних і національних дослідженнях з лікування високого АТ. В останні десятиліття було встановлено, що тривалий контроль АТ значно зменшує ризик, пов'язаний з гіпертензією: зниження на 5-6 мм рт. ст. діастолічного АТ упродовж 5 років зменшує ризик розвитку інсульту приблизно на 40%, ІХС – на 15%. Доведено, що лікування АГ в осіб похилого віку також є необхідною умовою зменшення серцево-судинної захворюваності і смертності серед цієї популяції.

Первинною метою лікування хворих із високим АТ вважається досягнення максимального зменшення загального ризику, серцево-судинної смертності і летальності. Досягнення цієї мети залежить від багатьох аспектів, включаючи оцінку індивідуальних факторів ризику в конкретного пацієнта. Усі виявлені зворотні фактори ризику, такі як паління, підвищений рівень холестерину, ЦД, необхідно розглядати відповідно до клінічного стану і лікуватися додатково до терапії підвищеного АТ. Медикаментозне лікування завжди повинне супроводжуватися відповідними змінами способу життя.

Оскільки співвідношення між ризиком серцево-судинних ускладнень і рівнем АТ не має нижньої межі, метою антигіпертензивної терапії повинно бути відновлення АТ до нормального або оптимального рівня. Найважливішою відмінністю всіх сучасних рекомендацій з лікування АГ є визначення більш жорсткого рівня цільового АТ. Відповідно до рекомендацій ВООЗ (1999) метою лікування є досягнення оптимального або нормального рівня АТ. Цей рівень для систолічного АТ становить нижче 130 мм рт. ст. і діастолічного АТ – 85 мм рт. ст. у хворих молодого і середнього віку, а також у пацієнтів із ЦД. У осіб похилого віку слід прагнути до досягнення АТ хоча б нижче 140/90 мм рт. ст. У рекомендаціях Європейських товариств із вивчення гіпертензії і кардіологів (2003) за цільовий рівень АТ взято показник нижче 140/90 мм рт. ст. для всіх хворих і нижче 130/80 мм рт. ст. – для хворих із ЦД.

Важливим моментом у лікуванні хворих на АГ є встановлення контакту між лікарем і пацієнтом. Від цього значною мірою залежить успіх лікування. Роз'яснення хворому мети і стратегії терапії, а також необхідності щоденного виконання рекомендацій буде набагато ефективнішим, якщо пацієнт довірятиме своєму лікарю.

Бажано, щоб усі рекомендації пацієнту надавалися не тільки в усній, але й у доступній письмовій формі, яка збільшує ймовірність дотримання хворим рекомендацій лікаря і підвищує ефективність лікування.

Тактика лікування хворих із АГ залежить від рівня АТ, а також наявності супутніх факторів ризику. Рекомендації щодо корекції способу життя необхідно давати всім хворим незалежно від призначення медикаментозної терапії.

#### **Немедикаментозне лікування**

Зміна способу життя – перший крок у боротьбі з підвищеним АТ. Лікарі і пацієнти часто недооцінюють важливість таких рекомендацій і забувають, що розвиток АГ може бути тісно пов'язаним з індивідуальною поведінкою особи, в якій є фактори ризику.

Для хворих із АГ визначені такі основні правила немедикаментозного лікування.

**Зменшення маси тіла.** Хворим із надмірною масою тіла слід рекомендувати дієту. Гаслом для пацієнта повинно стати твердження: «Зайва вага збільшує роботу серця». У середньому при зменшенні маси тіла на 1 кг систолічний АТ знижується на 1, а діастолічний – на 0,5 мм рт. ст. Зменшення ваги також сприятливо впливає на рівень холестерину в крові, вуглеводний і пуриновий обмін.

**Обмеження споживання алкоголю.** Хворий повинен знати, що алкоголь приховує в собі небезпеку. Критичною є доза в перерахунку на чистий етанол не більше 30 мл/день (500 мл пива або 250 мл білого сухого вина або 75 мл міцних напоїв – горілка, коньяк та ін.). Доза алкоголю, яка не перевищує зазначену, практично не впливає на рівень АТ. При вживанні великих доз зазвичай спостерігається підвищення АТ, частіше наступного дня. На сьогодні існують дані про антиатерогенний ефект тривалого застосування малих доз алкоголю, але з огляду на можливі соціальні наслідки зловживання алкоголем, а також національні особливості нашої країни, лікарям варто утриматися від рекомендацій повсякденного застосування алкогольних напоїв більшістю пацієнтів.

**Збільшення аеробної фізичної активності.** Гасло для пацієнта: «Рух зберігає форму і є найкращим тренером для системи кровообігу». Помірне динамічне навантаження (наприклад, ходьба) протягом 30-45 хв 3-5 днів на тиждень. Статичне навантаження може призвести до підвищення АТ, і тому необхідно рекомендувати пацієнту уникати таких видів фізичних вправ. Також слід обмежити участь хворого з підвищеним АТ у змагальних видах спорту, оскільки надмірні емоції можуть спричинити підвищення АТ.

**Припинення паління.** Гасло для хворого: «Паління не в моді, коли в моді здоров'я». Сама по собі відмова від паління не впливає на рівень АТ, але слід пам'ятати, що воно є незалежним чинником ризику ІХС і у хворих з АГ значно погіршує прогноз: частіше спостерігається злов'язний перебіг, зменшується ефект лікування, вдвічі збільшується частота серцево-судинних ускладнень і смертність.

**Обмеження вживання натрію.** Реальною кількістю спожитого натрію, при якій загрози підвищення АТ не існує, вважають не більше 100 ммоль/день (6 г хлориду натрію). Показано, що застосування низькосольової дієти може знизити АТ на 3-4/1,5-2 мм рт. ст. Безперечно,

важко умовити дорослу людину з певними харчовими звичками різко змінити свої смаки, проте правилом для хворого повинно стати гасло: «Не сіль, а приправи».

**Збільшення споживання свіжих овочів і фруктів.** Певним поясненням цієї концепції є збільшення споживання калію і магнію, які володіють антигіпертензивним ефектом і у значній кількості містяться у свіжих овочах і фруктах. Рекомендують вживати до 90 ммоль калію на день (приблизно 6 яблук). Останні рекомендації вкладаються в схему «максимум необробленої свіжої рослинної їжі».

**Зменшення споживання жирів із їжею.** Рекомендована кількість жирів повинна становити не більше 30% добової енергії. Особливо необхідно обмежити споживання жирів тваринного походження, у першу чергу через вміст холестерину, і віддати перевагу жирам рослинного походження зі збільшеним вмістом поліненасичених жирних кислот. Також необхідно включити в раціон морську рибу, що теж містить поліненасичені жирні кислоти.

**Психоемоційне розвантаження і релаксація.** Гасло для пацієнта: «Уникати стресових ситуацій». Стрес і хвилювання сприяють різкому підвищенню АТ. Під час відпочинку АТ знижується самостійно без впливу медикаментів. Бажано планувати короткі програми релаксації за будь-якими методиками (медитація, молитва, фізкультура і т. д.) 4-6 разів на день.

Застосування заходів щодо модифікації способу життя дає первинне профілактичне зменшення більш ніж на 50% виникнення нових випадків АГ і вірогідне зниження на 4-10 мм рт. ст. діастолічного АТ у пацієнтів з високим нормальним чи підвищеним його рівнем. Так, у дослідженні DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) було показано, що значне зменшення споживання хлориду натрію (до 1,6 г/день) і відповідна зміна харчового раціону приводили до зниження АТ, еквівалентного такому після застосування одного препарату. Комбінація двох немедикаментозних втручань чи більше матиме кращий антигіпертензивний ефект.

Однією з важливих особливостей нових міжнародних рекомендацій є індивідуалізація терапевтичних підходів у хворого з АГ залежно від наявності факторів ризику серцево-судинних ускладнень. Ризик серцево-судинних ускладнень визначається рівнем АТ, а також наявністю супутніх факторів ризику або вже наявних уражень органів-мішеней. Таким чином, у деяких хворих абсолютний ризик виникнення серцево-судинних ускладнень визначається наявністю не АГ, а супутніх клінічних ситуацій. Спираючись на дані багаточетрових досліджень, виділяють 5 ступенів ризику (табл. 3): середній ризик у популяції (не відрізняється від середнього ризику в популяції здорових осіб), низький (ймовірність виникнення серцево-судинних ускладнень протягом 10 років становить менше 15%), помірний

(ризик серцево-судинних ускладнень – 15-20%), високий (ризик ускладнень – 20-30%) і дуже високий (ризик ускладнень – понад 30%).

Нижче перераховані основні фактори, які впливають на прогноз у хворих на АГ, за даними експертів ВООЗ (1999).

Фактори ризику серцево-судинних захворювань:

- підвищення АТ (АГ I-III ступеня);
- чоловіки віком від 55 років;
- жінки віком від 65 років;
- паління;
- рівень загального холестерину сироватки крові понад 6,5 ммоль/л;
- цукровий діабет;
- сімейний анамнез по серцево-судинній патології.

Фактори, які впливають на прогноз:

- знижений рівень ХС ЛПВЩ;
- підвищений рівень ХС ЛПНЩ;
- мікроальбумінурія при ЦД;
- порушення толерантності до глюкози;
- ожиріння;
- підвищений рівень фібриногену;
- група високого соціоекономічного ризику;
- група високого етнічного ризику;
- регіон із високим ризиком серцево-судинної патології.

Ураження органів-мішеней:

- гіпертрофія лівого шлуночка (визначена за критеріями ЕКГ, ЕхоКГ або рентгенологічно);
- протеїнурія і/або невелике підвищення рівня креатиніну плазми крові (до 200 мкмоль/л);
- ультразвукові або рентгенологічні (ангіографічні) ознаки наявності атеросклеротичних бляшок (сонна та стегнова артерії, аорта);
- генералізоване або локальне звуження артерій сітківки.

Супутні клінічні ускладнення:

- цереброваскулярні;
- ішемічний інсульт;
- геморагічний інсульт;
- транзиторна ішемічна атака;
- хвороби серця;
- інфаркт міокарда;
- стенокардія;
- перенесена операція коронарної ревазуляризації;
- серцева недостатність;
- хвороби нирок;
- діабетична нефропатія;
- ниркова недостатність (підвищення рівня креатиніну плазми крові понад 200 мкмоль/л);
- захворювання судин;
- оклюзійні ураження периферичних артерій;
- ретинопатія;
- геморагії або ексудати.

У 2003 р. до переліку основних серцево-судинних факторів ризику додатково введена мікроальбумінурія або

Таблиця 3. Оцінка індивідуального ризику у хворих з артеріальною гіпертензією

Інші фактори ризику	Артеріальний тиск, мм рт. ст.				
	Нормальний 120-129/80-84	Нормальний високий 130-139/85-89	I ступінь 140-159/90-99	II ступінь 160-179 /100-109	III ступінь > 180/ > 110
Немає інших факторів ризику	Середній у популяції	Середній у популяції	Низький	Помірний	Високий
1-2 фактори ризику	Низький	Низький	Помірний	Помірний	Дуже високий
3 фактори ризику або більше	Помірний	Високий	Високий	Високий	Дуже високий
Клінічні ускладнення	Високий	Дуже високий	Дуже високий	Дуже високий	Дуже високий

наявність зниження швидкості клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>3</sup>.

Експерти ВООЗ вказують, що ураження органів-мішеней у рекомендаціях (1999) відповідає II стадії АГ у класифікації ВООЗ (1994) із ураженням органів-мішеней, тоді як супутні клінічні ускладнення – III стадії тієї ж класифікації.

#### Медикаментозне лікування

Відповідно до рекомендацій ВООЗ хворі, віднесені до високого і дуже високого ступеня ризику, обов'язково підлягають відповідному медикаментозному лікуванню. За хворими з помірним ступенем ризику потрібно спостерігати протягом декількох тижнів (до 6 місяців) для отримання необхідної клінічної інформації перед прийняттям рішення щодо призначення медикаментозної терапії. Хворі з низьким рівнем ризику підлягають спостереженню впродовж більш тривалого періоду (6-12 місяців) із метою визначення необхідності призначення їм медикаментозного лікування.

У всіх випадках, коли АТ не відповідає цільовому (< 140/90 мм рт. ст. і < 130/80 мм рт. ст. для хворих із ЦД), слід призначити медикаментозну терапію. При рівні АТ 140-159/90-99 мм рт. ст. призначають один із препаратів (рекомендується розпочинати з діуретиків). При рівні АТ понад 160/100 мм рт. ст. більшості пацієнтів рекомендовано призначити комбінацію з двох засобів, одним із яких має бути тiazидовий діуретик. В особливих випадках призначають інші класи антигіпертензивних препаратів відповідно до клінічних ситуацій.

На підставі результатів багатоцентрових досліджень із лікування АГ експертами ВООЗ проведені приблизні розрахунки ефективності антигіпертензивної терапії у хворих із різним ступенем ризику. Крім того, нещодавно отримані дані свідчать про ефективність додаткового зниження рівня АТ у хворих із високим ризиком серцево-судинних ускладнень, що повинно стати правилом у лікуванні таких пацієнтів.

У рекомендаціях ВООЗ (1999) відзначено, що в якості препаратів першого ряду слід використовувати антигіпертензивні засоби шести класів: діуретики, β-адреноблокатори, антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), блокатори антагоністи рецепторів ангіотензину II, α-адреноблокатори.

У зазначених рекомендаціях підкреслюється, що вибір препарату для конкретного хворого залишається за лікарем і залежить від таких чинників, як вік, етнічна характеристика, наявність ускладнень і/або інших супутніх станів. У багатоцентрових дослідженнях доведений позитивний вплив різних режимів лікування препаратами першого ряду на смертність і розвиток серцево-судинних ускладнень, у тому числі і при певних клінічних ситуаціях.

Публікація результатів дослідження ALLHAT (2002) призвела до необхідності перегляду деяких положень зазначених рекомендацій ВООЗ і зміни переліку препаратів першого ряду. Відповідно до результатів цього дослідження α-адреноблокатори не слід призначати як базисні препарати для лікування АГ, оскільки їхнє застосування може спричинити збільшення частоти розвитку серцево-судинних ускладнень і смерті.

Замість підходів до лікування 70-х років у рекомендаціях (1999) запропонована нова схема призначення антигіпертензивних засобів «крок за кроком». Пропонується, коли можливо, розпочинати лікування з монотерапії. Право вибору засобу було віддано лікарю відповідно до конкретної клінічної ситуації. Спочатку призначають середню терапевтичну дозу. Дуже важливим є етап оцінки ефекту. Якщо для β-адреноблокаторів чи більшості антагоністів кальцію ефект можна оцінити через 7-10 днів, то для інгібіторів АПФ, антагоністів кальцію тривалої дії (амлодіпіну), блокаторів ангіотензинових рецепторів досягнення терапевтичної ефективності можна очікувати через 4-6 тижнів. Тільки після такого терміну (для кожного з таких препаратів він зазначений в інструкції) можна приступати до наступних кроків.

Коли впродовж 4 тижнів монотерапії в максимальній добовій дозі антигіпертензивного ефекту досягти не вдалося, застосовують комбінацію з двох препаратів. За необхідності використовують комбінації, що містять 3, а в окремих випадках – 4 засоби.

У рекомендаціях ВООЗ (1999) був зроблений акцент на використанні препаратів тривалої дії для забезпечення 24-годинної ефективності при одноразовому прийомі. Перевагами такого режиму терапії є простіший і стійкіший контроль АТ цілодобово. Крім цього, пацієнт одержує додатковий захист під час так званого ранкового підвищення АТ, а також у ситуаціях, коли пропущено (з тих чи інших причин) час прийому наступної дози препарату. Усе перераховане загалом забезпечує кращий захист від серцево-судинних ускладнень і уражень органів-мішеней.

Розглядаючи результати останніх досліджень ALLHAT і LIFE, більшість експертів запропонувала зробити наступні висновки: антигіпертензивні препарати можуть мати незалежні від впливу на АТ механізми дії, що у підсумку можуть визначити кінцевий результат лікування. Отже, при лікуванні АГ для деяких ліків зниження АТ є неадекватним сурогатним маркером їхньої можливої ефективності. Саме засоби з додатковими механізмами дії повинні стати препаратами першого вибору для лікування АГ.

В останніх багатоцентрових дослідженнях було встановлено, що в більшості хворих для контролю АТ необхідно застосовувати препарати двох класів і більше. У рекомендаціях ВООЗ указується, що зниження АТ під впливом монотерапії дуже часто є недостатнім для досягнення його цільового рівня. У таких випадках варто використовувати комбіновану терапію. За необхідності призначення декількох препаратів різних класів слід використовувати відповідну ефективну комбінацію для максимального збільшення антигіпертензивного ефекту і зменшення побічної дії. Слід віддавати перевагу використанню комбінацій з фіксованими дозами.

#### Характеристика антигіпертензивних препаратів

**Діуретики.** Практично всі діуретики зменшують реабсорбцію натрію і хлоридів у ниркових каналцях при відповідному зниженні реабсорбції води. Це приводить до зменшення об'єму циркулюючої крові і серцевого викиду. Зниження вмісту натрію в судинній стінці зменшує

її чутливість до вазопресорних агентів. Вважають, що діуретики мають прямий вазодилаторний ефект і сприяють зниженню загального периферичного опору. При тривалому застосуванні малих доз діуретиків часто прямий діуретичний ефект відходить на другий план, а на перший виходить саме вазодилатація.

Діуретики були серед перших антигіпертензивних ліків, ефективність яких щодо зменшення частоти розвитку серцево-судинних ускладнень і смертності була доведена в багатоцентричних контрольованих дослідженнях. Так, у багатьох дослідженнях останніх років ефективність діуретиків порівнювали з більш новими групами препаратів – антагоністами кальцію (ISIGHT, STOP-2), інгібіторами АПФ (CAPPP, STOP-2, ANBP-2),  $\alpha$ -адреноблокаторами (ALLHAT). Отримані результати засвідчили, що діуретики і в даний час залишаються одними з найбільш ефективних антигіпертензивних препаратів. Більше того, завершене наприкінці 2002 р. дослідження ALLHAT показало, що лікування тiazидовим діуретиком (хлорталідоном) порівняно з антагоністом кальцію (амлодипіном) та інгібітором АПФ (лізиноприлом) було найбільш ефективним щодо профілактики серцево-судинних ускладнень АГ. Отже, діуретики необхідно залишити серед препаратів першого вибору для лікування АГ.

У 2003 р. були опубліковані дані метааналізу 42 клінічних досліджень, в яких взяли участь 192 478 хворих, і проаналізована ефективність 7 типів терапевтичної стратегії, включаючи плацебо. Порівняно з останнім діуретики знижували ризик ускладнень ІХС на 21%, застійної серцевої недостатності – на 49%, інсульту – на 29%, серцево-судинної смертності – на 19%. Жоден інший клас препаратів першого ряду не мав вірогідних переваг перед діуретиками. Так, діуретики порівняно з антагоністами кальцію достовірно знижували ризик усіх серцево-судинних ускладнень на 6%, а серцевої недостатності – на 26%. Порівняно з інгібіторами АПФ знижували ризик серцевої недостатності на 12%, серцево-судинних ускладнень – на 6%, інсульту – на 14%. Порівняно з  $\beta$ -блокаторами ризик серцево-судинних ускладнень знижували на 11%, з  $\alpha$ -блокаторами ризик серцевої недостатності – на 49%, серцево-судинних ускладнень – на 16%. Слід зазначити, що під час призначення антигіпертензивних засобів усіх згаданих класів зниження АТ було еквівалентним.

У дослідженні ALLHAT у хворих із початковими порушеннями вуглеводного обміну при застосуванні діуретиків було виявлено достовірно високу частоту розвитку нових випадків цукрового діабету. З огляду на ці дані, експерти вважають, що діуретики таким пацієнтам варто призначати з обережністю й у мінімальних дозах. Є дані, що свідчать про відсутність негативних метаболічних ефектів в індапаміді.

Діуретики стали практично ідеальним засобом за необхідності призначення другого препарату, оскільки потенціюють дію ліків усіх інших класів. Цю їхню властивість використовують для створення комбінованих лікарських форм, до складу яких входять фіксовані дози двох чи трьох активних компонентів.

Окрему підгрупу становлять комбіновані препарати діуретичної дії: триамтерен + гідрохлортiazид, амилорид + гідрохлортiazид, спіронолактон + гідрохлортiazид, спіронолактон + фуросемід тощо. Метою створення таких

комбінованих препаратів було зменшення негативних метаболічних ефектів діуретиків, насамперед гіпокаліємії.

***$\beta$ -адреноблокатори.*** Механізм дії полягає у блокаді  $\beta$ -адренорецепторів в організмі. Це приводить до зменшення частоти і сили серцевих скорочень (негативний хроно- та інотропний ефекти), що зменшує величину серцевого викиду. Доведено, що  $\beta$ -адреноблокатори зменшують вивільнення реніну, активність катехоламінів у центральній нервовій системі, підвищують рівень простагландинів у судинній стінці та барорефлекторну чутливість. Препарати з внутрішньою симпатоміметичною активністю мають прямий вазодилаторний ефект.

$\beta$ -адреноблокатори застосовують для лікування АГ із 60-х років. Їхня ефективність підтверджена численними багатоцентричними контрольованими дослідженнями. Дані останніх років, у яких найновіші препарати порівнювали з  $\beta$ -адреноблокаторами, показали абсолютну еквівалентність досліджуваних режимів лікування як щодо попередження серцево-судинних ускладнень, так і щодо смертності (STOP-2, CONVINCЕ, INVEST). Ефективність  $\beta$ -адреноблокаторів при лікуванні АГ була доведена в більшості клінічних ситуацій: при цукровому діабеті, у молодому і похилому віці, при ІХС, серцевій недостатності та ін. Таким чином,  $\beta$ -адреноблокатори на сьогодні вважаються найефективнішими препаратами для лікування АГ.

У деяких дослідженнях при застосуванні терапії на основі  $\beta$ -блокаторів було виявлено більшу, ніж у групі порівняння, частоту розвитку нових випадків ЦД (CAPPP, LIFE, INVEST). При цьому частота розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих із цукровим діабетом, за винятком дослідження LIFE, була у всіх випадках однаковою. Значення цього феномена для клініки на даний час не з'ясовано. Експерти вважають, що слід більш обережно призначати  $\beta$ -блокатори хворим із початковими порушеннями карбогідратного обміну.

***Антагоністи кальцію.*** Механізм дії: блокада входу іонів кальцію через повільні канали в гладеньких м'язах судин, що призводить до вазодилатації резистивних артерій, зменшення периферичного судинного опору. Всі антагоністи кальцію володіють негативним інотропним ефектом. Викликана антагоністами кальцію вазодилатація завжди спричиняє рефлекторну стимуляцію симпатoadреналової системи, клінічні прояви якої найбільш виражені в дигідропіридинових похідних, оскільки вони не сповільнюють частоту серцевих скорочень.

***Інгібітори АПФ.*** Механізм дії: блокада перетворення ангіотензину I (біологічно малоактивної речовини) в ангіотензин II (ефекторний гормон ренін-ангіотензинової системи). Крім того, ангіотензинперетворюючий фермент каталізує розпад брадикініну, і під час призначення інгібіторів АПФ зростає концентрація останнього, що приводить до вазодилаторних ефектів, поліпшення функції ендотелію, активації тромболітичної активності крові.

Результати нових досліджень показали еквівалентну ефективність інгібіторів АПФ щодо впливу на серцево-судинну смертність і захворюваність порівняно зі «старими» ефективними препаратами: діуретиками і  $\beta$ -адреноблокаторами (CAPPP, STOP-2). Тривала терапія інгібіторами АПФ зменшувала частоту виникнення нових випадків цукрового діабету.

Протягом останнього десятиліття інгібітори АПФ стали «золотим стандартом» у лікуванні хворих із синдромом серцевої недостатності. Крім того, у дослідженні SOLVD-Prevention був показаний позитивний вплив еналаприлу на серцево-судинні кінцеві пункти у хворих із безсимптомною систолічною дисфункцією лівого шлуночка, у тому числі із супутньою АГ. Інгібітори АПФ володіють ринопротекторним ефектом, що робить їх препаратами вибору за наявності уражень нирок. Особливо це стосується хворих із ЦД. Є відомості про уповільнення прогресування атеросклерозу під впливом тривалого прийому інгібіторів АПФ (у тому числі результати дослідження HOPE). Також показаний позитивний вплив інгібітора АПФ (моєксиприлу) у жінок у період постменопаузи.

Результати дослідження PROGRESS показали, що лікування комбінацією периндоприл + індапамід порівняно із плацебо вірогідно на 28% зменшувало ризик розвитку повторного інсульту. Найбільш значним було зниження частоти виникнення геморагічних інсультів – на 50%. У підгрупі пацієнтів, що не одержували діуретик, ризик розвитку інсульту знизився всього на 5%. Залишається відкритим питання ефективності монотерапії периндоприлом (без індапаміду) у таких хворих. Аналіз відповідної підгрупи в дослідженні HOPE підтвердив можливість успішного лікування пацієнтів після інсульту інгібітором АПФ – раміприлом. Результати цих досліджень чітко продемонстрували необхідність призначення комбінації інгібітора АПФ і діуретика хворим після перенесеного інсульту.

Результати дослідження ANBP-2 показали, що при порівнянні ефективності лікування пацієнтів жіночої і чоловічої статі, незважаючи на ідентичне зниження рівня АТ, вірогідне зменшення частоти розвитку основних серцево-судинних ускладнень АГ при застосуванні інгібітора АПФ (еналаприлу) спостерігалось лише в чоловіків (на 17%), тоді як у жінок ефективність терапії еналаприлом і діуретиком була однаковою. Таким чином, для початку лікування АГ у хворих чоловічої статі похилого віку перевагу слід віддавати інгібіторам АПФ.

Слід відзначити, що в більшості інгібіторів АПФ вихід на плато антигіпертензивної дії настає не раніше, ніж через 10-14 днів після початку лікування, тому оцінку ефекту варто здійснювати не раніше вказаного терміну.

Препарати цієї групи добре переносяться хворими. Крім кашлю, слід пам'ятати про можливість розвитку гіперкаліємії (особливо при нирковій дисфункції або призначенні калійзберігаючих діуретиків), ангіоневротичного набряку, нейтропенії, зміни смаку. Інгібітори АПФ потрібно з обережністю призначати хворим із підозрою на стеноз ниркових артерій: можливе різке зменшення перфузії нирок із виникненням або прогресуванням ниркової недостатності. Часто для підвищення ефективності лікування інгібіторами АПФ необхідно спочатку активізувати ренін-ангіотензинову систему пацієнта шляхом призначення жорсткої безсоллової дієти, обмеження споживання натрію (кухонної солі) чи прийому діуретиків (салуретиків). При тривалому застосуванні діуретиків для запобігання виникнення гіпотензії перед першим призначенням інгібіторів АПФ необхідно або зменшити дозу діуретика, або на певний час його відмінити.

Численними дослідженнями було доведено позитивний вплив інгібіторів АПФ порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами на прогресування ураження нирок і виживання хворих із АГ і хронічними захворюваннями нирок, причому дослідники підкреслюють, що підвищення виживання не пов'язано з впливом на рівень АТ.

*Блокатори (антагоністи) рецепторів ангіотензину II.* Відповідно до рекомендацій ВООЗ (1999) до переліку препаратів першого вибору включені антагоністи рецепторів ангіотензину II першого типу. Механізм дії закладений у назву цього класу препаратів. Вважають, що за допомогою активації саме цих рецепторів реалізуються всі негативні кардіоваскулярні ефекти гіперфункції ренін-ангіотензинової системи. На відміну від інгібіторів АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II не впливають на розпад брадикініну. Деякою перевагою антагоністів рецепторів ангіотензину II вважають повну блокаду рецепторів до ангіотензину II першого типу. При застосуванні інгібіторів АПФ вона неповна, оскільки в організмі існують не зв'язані з АПФ шляхи синтезу ангіотензину II. Препарати цієї групи порівняно з іншими антигіпертензивними засобами еквівалентно знижують АТ, але мають найменше число побічних ефектів. Для всіх препаратів цієї групи був установлений високий рівень переносимості порівняно із плацебо: частота побічних ефектів становила 3% і нижче. Іншою перевагою є тривалий період дії (зазвичай більше 24 годин). Слід пам'ятати, що в багатьох хворих антигіпертензивна активність блокаторів рецепторів ангіотензину II настає лише через 4-6 тижнів лікування, тому оцінку ефекту препарату необхідно проводити в зазначений період.

У багатоцентрових дослідженнях (RESOLVD, ELITE-II, Val-HeFT) було показано, що антагоністи рецепторів ангіотензину II мають таку ж ефективність при лікуванні серцевої недостатності, як і інгібітори АПФ, а профіль переносимості – кращий. Показання і протипоказання для застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II такі ж, як і для інгібіторів АПФ. Окремим пунктом для призначення антагоністів рецепторів ангіотензину II є непереносимість інгібіторів АПФ, у тому числі через сухий кашель. Більшість препаратів цієї групи має переважно печінковий шлях виведення, що дозволяє вільно застосовувати їх при нирковій недостатності. Антигіпертензивний ефект підвищується шляхом призначення діуретиків. Основними побічними ефектами антагоністів рецепторів ангіотензину II є запаморочення, головний біль, закладення носа, діарея, біль у спині, гіперкаліємія. Хворим із обструкцією жовчовивідних шляхів при застосуванні препаратів переважно з печінковим виведенням слід бути обережними.

У 2001 р. були опубліковані результати двох досліджень ефективності застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II у хворих із АГ і цукровим діабетом з ураженням нирок – RENAAL і IDNT. Їхні результати були схожими. Застосування лозартану порівняно з плацебо (RENAAL) та ірбесартану порівняно з плацебо й амлодипіном (IDNT) додатково до інших антигіпертензивних засобів дозволило достовірно знизити частоту розвитку термінальної стадії ниркової недостатності приблизно

на 25% і деяких серцево-судинних ускладнень більше ніж на 30%. Крім цього, рівень протеїнуриї на тлі лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II знизився майже на 35%.

Цікаві та переконливі результати були отримані наприкінці минулого року у дослідницькій програмі PROTECTION, що вивчала гіпотензивну ефективність та вплив телмісартану на вираженість протеїнуриї, швидкість клубочкової фільтрації, функцію ендотелію судин у хворих на цукровий діабет. Такі дослідження програми PROTECTION, як TRENDY, DETAIL, INNOVATION, VIVALDI дозволяють зробити висновок, що терапія блокатором рецепторів ангіотензину II телмісартаном гальмує прогресування діабетичної нефропатії, покращує ниркову перфузію та забезпечує високу та постійну добову гіпотензивну активність.

Антагоністи рецепторів ангіотензину II не тільки захищають нирки, сповільнюють прогресування ниркової недостатності, виявляють кардіопротекторні властивості, але й добре переносяться хворими з АГ, цукровим діабетом і ураженням нирок. Виявлені клінічні ефекти антагоністів рецепторів ангіотензину II виходять за рамки їхнього антигіпертензивного ефекту. На підставі результатів цих досліджень підраховано, що застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II у таких пацієнтів може значно зменшити вартість лікування переважно за рахунок зменшення витрат на гемодіаліз і трансплантацію. У США 2002 р. затверджено спеціальні показання для застосування лозартану та ірбесартану: ЦД 2 типу з ураженням нирок. Інтенсивно вивчається ефективність одночасного призначення інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II при цій патології.

У дослідженні LIFE порівнювали ефективність лозартану й атенололу у хворих із АГ віком від 55 років і ознаками гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) за даними ЕКГ. При однаковому ступені зниження АТ в обох групах частота розвитку комбінованого первинного пункту в групі лозартану була на 13% меншою, ніж у групі атенололу. Відміняли терапію внаслідок розвитку побічних ефектів вірогідно частіше при застосуванні атенололу. Крім того, відзначено, що частота виникнення нових випадків цукрового діабету при застосуванні лозартану була на 25% меншою, ніж при прийомі атенололу. При застосуванні лозартану спостерігалось достовірно більш значне зменшення ЕКГ-критеріїв ГЛШ, що підтверджувалося даними ЕхоКГ. Детальний аналіз результатів показав наступне: терапія лозартаном порівняно з атенололом зменшувала частоту розвитку фатального і нефатального інсульту на 25%, не впливала на частоту розвитку інфаркту міокарда, невірогідно зменшувала показник серцево-судинної смертності на 11%. У підгрупі хворих із ЦД при абсолютно однаковому зниженні АТ терапія лозартаном порівняно з атенололом на 24% знижувала частоту розвитку первинного пункту дослідження, на 47% – серцево-судинну смертність. Важливі дані були виявлені при аналізі підгрупи хворих із ізольованою систолічною АГ: при однаковому зниженні АТ частота розвитку первинного пункту в групі лозартану була на 25% нижчою, ніж у групі атенололу. При цьому зменшувалася частота розвитку серцево-

судинної смерті на 46%, інсульту – на 40%, нових випадків ЦД – на 38% і смерті від усіх цих причин – на 28%.

Автори дослідження наполягають на тому, що клінічна ефективність лозартану була зумовлена не впливом на АТ, а іншими властивостями. У цьому дослідженні вперше було показано, що один із антигіпертензивних препаратів першого ряду (лозартан) статистично вірогідно більш ефективний, ніж інший препарат першого ряду з раніше доведеною ефективністю (атенолол) щодо попередження розвитку тяжких ускладнень АГ. На думку авторів дослідження LIFE, при лікуванні АГ важливо встановити за допомогою яких саме засобів досягається зниження АТ. Після аналізу даних цього дослідження експерти Американської адміністрації з контролю за лікарськими засобами та продуктами харчування (FDA) рекомендували застосування лозартану як засобу для первинної профілактики інсульту у хворих із АГ.

Положення дослідження LIFE знайшли своє підтвердження переважно в результатах дослідження SCOPE: застосування антагоніста рецепторів ангіотензину II кандесартану у хворих похилого віку знижувало ризик розвитку нефатального інсульту на 24%. Також при лікуванні кандесартаном вірогідно рідше виникала потреба у відміні препарату через появу побічних ефектів або погану переносимість.

Як уже відзначалося, нові рекомендації ВООЗ вказують, що зниження АТ під впливом монотерапії дуже часто є недостатнім для досягнення цільового рівня. Останні багатоцентрові дослідження показали, що в більшості хворих (понад 60%) для контролю АТ необхідно застосовувати препарати двох класів і більше. У таких випадках потрібно використовувати комбіновану терапію. У рекомендаціях (2003) підкреслюється необхідність комбінування препаратів із різним механізмом дії. Бажано використовувати відповідну комбінацію препаратів для максимального збільшення антигіпертензивного ефекту і зменшення побічної дії, а також віддавати перевагу призначенню засобів із фіксованими дозами.

Очевидно, що комбінована антигіпертензивна терапія має свої недоліки. У першу чергу – це призначення хворим другого препарату, який може бути не настільки необхідним. З іншого боку, перевагою комбінованого лікування буде використання двох різних механізмів дії, що потенційно підвищує ефективність препаратів у зниженні АТ і може одночасно зменшувати небажані ефекти. Наприклад, тахікардія під час призначення антагоністів кальцію і брадикардія при використанні β-адреноблокаторів; гіпокаліємія при прийомі діуретиків і збільшення вмісту калію в плазмі крові при застосуванні інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II. Не менш важливим є і те, що під час проведення комбінованої терапії препарати призначають у більш низьких дозах. Це також потенційно зменшує можливість виникнення побічних ефектів, у тому числі небажаного метаболічного впливу.

Практично всі препарати першого ряду можна комбінувати між собою. Так само добре поєднуються засоби центральної дії та периферичні вазодилататори. Однак є певні відмінності в ефективності таких комбінацій і застереження щодо виникнення побічних

дій. На основі найбільш ефективних комбінацій антигіпертензивних препаратів запропоновані фіксовані комбіновані препарати, що дозволяють зменшити добові дози основних компонентів, імовірність побічних дій і часто – кратність прийому. Такі препарати випускають під різними торговими марками, вказуючи компоненти та їхні дози:

- β-адреноблокатор + діуретик (атенолол + гідрохлортіазид; піндолол + клопамід; пропранолол + гідрохлортіазид);
- інгібітор АПФ + діуретик (каптоприл + гідрохлортіазид; еналаприл + гідрохлортіазид; лізиноприл + гідрохлортіазид; периндоприл + індапамід);
- β-адреноблокатор + дигідропіридиновий антагоніст кальцію (фелодипін + метопролол; атенолол + ніфедипін-ретард);
- антагоніст кальцію + інгібітор АПФ (еналаприл + дилтіазем; трандалоприл + верапаміл; еналаприл + фелодипін; амлодипін + лізиноприл);
- блокатор рецепторів ангіотензину II + діуретик (лозартан + гідрохлортіазид; ірбесартан + гідрохлортіазид; валсартан + гідрохлортіазид тощо).

При недостатній ефективності двох препаратів використовується комбінація з трьох препаратів:

- β-адреноблокатор + діуретик + вазодилататор;
- інгібітор АПФ + антагоніст кальцію + діуретик;
- β-блокатор + антагоніст кальцію + інгібітор АПФ.

Слід підкреслити, що АГ – хронічна хвороба, лікування якої необхідно проводити все життя. При досягненні цільового рівня АТ його контроль в умовах поліклініки проводять кожні 4 тижні. При стабільному антигіпертензивному ефекті протягом 3 місяців можна переходити до відпрацювання підтримуючої дози медикаментів шляхом зменшення дози ліків або відміни одного з комбінованих препаратів. При АТ вище оптимального рівня необхідно повернутися до вищого дозування препаратів. Важливо пам'ятати, що у випадках, коли діагноз АГ не викликав сумнівів, припинення прийому антигіпертензивних препаратів призводить до повернення АТ до початкового (до лікування) рівня, а при прийомі клонідину чи β-адреноблокаторів може призвести до розвитку феномену відміни із клінікою гіпертензивного кризу.

Необхідність агресивного антигіпертензивного лікування у хворих на ЦД не підлягає сумніву. Однак ЦД, що являє собою захворювання зі складним поєднанням метаболічних порушень і поліорганної патології, ставить перед лікарями цілу низку запитань:

- При якому рівні АТ необхідно розпочинати лікування?
- До якого рівня безпечно знижувати систолічний і діастолічний АТ?
- Яким препаратам слід віддавати перевагу при ЦД з огляду на системність захворювання?
- Які комбінації препаратів припустимі при лікуванні артеріальної гіпертонії при ЦД?

У 1997 р. VI нарада Об'єднаного національного комітету США з діагностики, профілактики та лікування артеріальної гіпертонії визнала, що для хворих на ЦД критичним рівнем АТ для всіх вікових груп, вище якого слід розпочинати лікування, є систолічний АТ

понад 130 мм рт. ст. і діастолічний АТ понад 85 мм рт. ст. Навіть незначне перевищення цих значень у хворих на ЦД збільшує ризик серцево-судинних катастроф на 35%. Водночас доведено, що стабілізація АТ саме на такому рівні і нижче має реальний органопротективний ефект.

У 1997 р. завершено велике дослідження НОТ (Hypertension Optimal Treatment Study), метою якого було визначити, який рівень діастолічного АТ (< 90, < 85 чи < 80 мм рт. ст.) необхідно підтримувати для досягнення найменшої серцево-судинної захворюваності і смертності. Майже з 19 тис. пацієнтів, включених у дослідження, 1 501 – хворі на ЦД з артеріальною гіпертонією. У цьому дослідженні було показано, що оптимальний рівень діастолічного АТ, при якому спостерігалось найменше число серцево-судинних катастроф, відповідав 83 мм рт. ст. Зниження діастолічного АТ до цього рівня супроводжувалося зменшенням ризику розвитку серцево-судинних захворювань на 30%, а в осіб, хворих на ЦД, майже на 50%. Навіть більш інтенсивне зниження діастолічного АТ до 70 мм рт. ст. у хворих на ЦД супроводжувалося зниженням смертності цих хворих від ІХС.

Питання про оптимальний рівень АТ постає і при вирішенні проблеми прогресування ниркової патології. Раніше вважалося, що на стадії хронічної ниркової недостатності, коли велика частина клубочків склерозована, потрібно підтримувати вищі показники системного АТ для забезпечення адекватної перфузії нирок і збереження залишкової фільтраційної функції. Однак аналіз результатів останніх проспективних досліджень показав, що значення АТ, які перевищують 120/80 мм рт. ст., навіть на стадії хронічної ниркової недостатності, лише пришвидшують прогресування ниркової патології. Отже, як на початкових стадіях ураження нирок, так і на стадії хронічної ниркової недостатності, для сповільнення темпів прогресування діабетичної нефропатії потрібно підтримувати АТ на рівні, що не перевищує 120/80 мм рт. ст.

Нефармакологічні методи корекції артеріального тиску можна застосовувати як самостійну терапію лише в осіб із граничним рівнем АТ (при підвищенні АТ понад 130/85 мм рт. ст., але не вище 140/90 мм. рт. ст.). Відсутність ефекту від проведених заходів упродовж трьох місяців або ж виявлення більш високих значень систолічного і діастолічного АТ у хворих на ЦД вимагає невідкладного доповнення нефармакологічних заходів медикаментозною терапією.

Перебіг артеріальної гіпертонії при ЦД, ускладненому діабетичною нефропатією, нерідко набуває важкокерованого характеру. У 20-60% хворих монотерапія навіть найсильнішими препаратами не здатна стабілізувати АТ на необхідному рівні (130/85 мм рт. ст.). У цьому випадку для досягнення поставленої мети показане призначення комбінації декількох антигіпертензивних препаратів різних груп. Так, у хворих із вираженою нирковою недостатністю (при креатиніні сироватки > 500 мкмоль/л) слід застосовувати комбінації більш ніж чотирьох антигіпертензивних препаратів.

До найбільш ефективних комбінацій препаратів при лікуванні артеріальної гіпертонії при ЦД відносять поєднання інгібітора АПФ і діуретика, інгібітора АПФ й антагоніста кальцію.

Відповідно до результатів багатоцентрових досліджень, успішний контроль АТ на рівні, що не перевищує 130/85 мм рт. ст., дозволяє уникнути швидкого прогресування судинних ускладнень ЦД і продовжити життя хворого на 15-20 років.

Лікування хворих на ЦД залишається важливим питанням, оскільки вони мають дуже високий ризик розвитку ниркової недостатності. Для них цільовий АТ – нижче 130/80 мм рт. ст., а за наявності протеїнурії – нижче 125/75 мм рт. ст. Інгібітори АПФ є препаратами вибору, їхня ринопротекторна дія переконливо доведена для цієї категорії пацієнтів. Використання інгібіторів АПФ у хворих на ЦД навіть при нормальному рівні АТ запобігає прогресуванню ураження нирок. Як альтернатива можуть розглядатися антагоністи рецепторів ангіотензину II. Контроль тиску має бути досить жорстким. За необхідності використовують комбінації різних груп препаратів, з огляду на їхній метаболічний профіль. У більшості багатоцентрових досліджень для досягнення цільового рівня АТ у пацієнтів із ураженням нирок виникала необхідність призначення більше трьох препаратів одночасно.

У дослідженнях RENAAL і IDNT була доведена ефективність лікування хворих на ЦД 2 типу з АГ і ураженням нирок за допомогою антагоністів рецепторів ангіотензину II, які сповільнювали прогресування ниркової недостатності, виявляли кардіопротекторні властивості. На підставі результатів цих досліджень підраховано, що використання антагоністів рецепторів ангіотензину II у такої категорії пацієнтів може значно зменшити вартість лікування переважно за рахунок зниження витрат на гемодіаліз і трансплантацію. Таким чином, на сьогоднішній день антагоністи рецепторів ангіотензину II є препаратами вибору для лікування пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу з ураженням нирок.

#### Рекомендації

*У хворих на ЦД і АГ рекомендується досягнення АТ < 130/80 мм рт. ст. (клас I, рівень доказовості B).*

*Серцево-судинний ризик у хворих на ЦД і АГ істотно збільшується. Цей ризик можна ефективно зменшити шляхом призначення гіпотензивної терапії (клас I, рівень доказовості A).*

*З метою досягнення задовільного контролю АТ хворий на ЦД, як правило, потребує комбінації декількох гіпотензивних препаратів (клас I, рівень доказовості A).*

*Хворим на ЦД слід призначати інгібітори ренін-ангіотензинової системи як складову частину гіпотензивного лікування (клас I, рівень доказовості A).*

*Скринінг мікроальбумінурії та адекватна гіпотензивна терапія з використанням інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II покращують прогноз при ЦД 1 та 2 типу (клас I, рівень доказовості A).*

*Продовження читайте у наступному номері.*

## Микардис®: ефективное снижение артериального давления в течение суток



**Для ваших пациентов  
с сахарным диабетом и гипертонией**



**МИКАРДИС®**  
ТЕЛМИСАРТАН

**МИКАРДИСПЛЮС®**  
ТЕЛМИСАРТАН + ГИДРОХЛОРТИАЗИД

Представительство Берингер Ингельхайм в Украине:  
04080, Киев, ул. Юрковская 28; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05.

MCR-DL-29-03-07-P Регистрационные свидетельства: № UA/2681/01/01 от 22.02.05, № UA/0465/01/02 от 19.01.04.

# Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин

Обновленное Руководство АНА (2007)

**В**о всем мире сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее частой причиной смерти среди женщин, составляя треть всех смертельных случаев. Во многих странах мира от ССЗ ежегодно умирают больше женщин, чем мужчин. Например, в США у 38,2 млн женщин (34%) диагностируют ССЗ, а с риском их развития – значительно больше. В Китае, стране с населением около 1,3 млрд человек, распространенность дислипидемии и артериальной гипертензии у женщин в возрасте 35-74 лет составляет 53 и 25% соответственно, что свидетельствует о существовании глобальной проблемы сохранения здоровья человека. Снижение факторов риска ССЗ на сегодняшний день – первоочередная задача.

Расходы мировой экономики на лечение ССЗ увеличиваются с каждым годом. В США, по некоторым данным, в 2006 году использованы 403 млрд долларов на лечение ССЗ и на компенсацию при утрате трудоспособности, связанной с этими заболеваниями, в то время как на лечение раковых заболеваний и ВИЧ-инфицированных больных – 190 и 29 млрд долларов соответственно. Ключевым моментом в глобальном снижении показателей заболеваемости сердечно-сосудистой системы, кроме макроэкономических и популяционных подходов, считается индивидуальный подход к лечению каждой женщины. По предварительным подсчетам, сокращение показателя смертности в результате хронических заболеваний только на 2% за 10 лет предотвратило бы 36 млн смертельных случаев.

В обновленных рекомендациях делается акцент на профилактику ССЗ у женщин в возрасте 20 лет. Рекомендации основаны на систематизированном поиске достоверных научных данных и интерпретируются экспертами в области кардиологии, эпидемиологии, семейной медицины, гинекологии, терапии, неврологии, организации здравоохранения, статистики, хирургии. Они охватывают первичную и вторичную профилактику хронических сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом.

Мероприятия, проводимые при лечении сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, и уменьшение факторов риска ССЗ при беременности остались за рамками данного руководства.

Необходимо помнить, что у планирующих беременность или беременных женщин некоторые вмешательства, предложенные в этом руководстве (например,

контроль давления ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина), могут быть противопоказаны.

## Оценка риска ССЗ у женщин

В рекомендациях (2004) подчеркивается важность изучения различных ССЗ и вводится классификация рисков у женщин согласно определенным критериям, которые выделяли по следующим категориям: высокий, промежуточный, низкий и оптимальный риск. Классификация была основана на клинических критериях и/или Фремингемской глобальной шкале рисков (the Framingham global risk score). Эти категории все еще используются для проведения липидснижающей терапии. В обновленных рекомендациях (2007) предлагается новая классификация рисков ССЗ у женщин: высокий, повышенный и оптимальный риск (табл. 1). Поводом

Таблица 1. Классификация рисков развития ССЗ у женщин

Степень риска	Критерии
Высокий риск	Диагностированная ИБС Цереброваскулярные заболевания Заболевания периферических артерий Аневризма брюшной аорты Почечная недостаточность или хронические заболевания почек Сахарный диабет 10-летний глобальный риск по Фремингемской глобальной шкале рисков > 20%*
Повышенный риск	≥ 1 основного фактора риска для развития ССЗ, в том числе: курение недостаточное питание малая физическая активность ожирение, особенно центрального генеза семейный анамнез по ССЗ (ССЗ у близких родственников: у мужчин в возрасте до 55 лет и женщин до 65 лет) артериальная гипертензия дислипидемия установленное заболевание сосудов с субклиническим течением (атеросклероз коронарных сосудов) метаболический синдром низкие показатели при тредмил-тесте и/или отклонения от нормальных показателей сердечной деятельности при статической нагрузке
Оптимальный риск	Глобальный риск по Фремингемской глобальной шкале рисков составляет < 10%, здоровый образ жизни с отсутствием факторов риска к развитию ССЗ

Примечание: \* – или любой другой показатель для оценки высокого глобального риска, принятый в данном обществе.

для рационализации классификации стали следующие факторы:

- средний риск для развития ССЗ у женщин на протяжении всей жизни очень высок и приближается к 1 : 2, таким образом, профилактика важна у всех женщин;
- в результате многих клинических исследований созданы рекомендации для женщин с высоким риском из-за наличия у них ССЗ или для практически здоровых женщин с различным риском;
- повышенная вероятность несоответствия восприятия стратификации риска с риском Фремингемской глобальной шкалы в различных популяциях женщин, включая узкий фокус краткосрочного (10-летнего) риска инфаркта миокарда и смерти от ишемической болезни сердца; отсутствие семейного анамнеза; переоценка или недооценка риска у разных рас и документации субклинического течения болезни у многих женщин, уровень риска которых оценивался как низкий.

Предполагалось, что риск, соответствующий Фремингемской глобальной шкале рисков > 20%, использовался для определения женщин с высоким риском. Однако показатель риска по Фремингемской глобальной шкале < 20% не гарантирует, что женщина действительно имеет низкий риск. Наличие хотя бы одного фактора риска в возрасте 50 лет связано с существенным повышением пожизненного абсолютного риска для развития ССЗ и уменьшением продолжительности жизни. Широкий диапазон риска для развития ССЗ имеют женщины с одним фактором риска болезни сердца или более, или с субклиническим течением болезни с факторами риска или без них, или имеющие низкую физическую активность, или ведущие нездоровый образ жизни. Например, у женщины при обнаружении атеросклероза коронарных сосудов или утолщения интимы сонной артерии абсолютный риск развития ИБС по Фремингемской глобальной шкале может быть низким, но риск развития ССЗ – промежуточным или высоким. Поэтому при проведении агрессивной профилактической терапии обязательно необходимо учитывать такие факторы, как анамнез жизни и анамнез болезни, оценка по Фремингемской глобальной шкале рисков, семейный анамнез (ССЗ у близких родственников) и различные генетические нарушения (семейная гиперхолестеринемия). В данных рекомендациях принята оптимальная категория риска, которая очень важна в постоянно меняющихся условиях, особенно если это касается поддержания здорового образа жизни, и может помочь убедить в этом некоторых женщин или мотивировать других.

В профилактике ССЗ роль новых факторов риска (высококочувствительный С-реактивный белок) и новых методик скрининга (показатель кальцификации коронарных сосудов) еще не определена. Особого внимания заслуживают исследования в определении риска в период беременности. Например, преэклампсия может быть ранним индикатором риска ССЗ. У женщин с преэклампсией/эклампсией вероятность развития артериальной гипертензии и цереброваскулярных заболеваний значительно выше. Кроме того, различные плацентарные нарушения в комбинации с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска (артериальная гипертензия до беременности или сахарный диабет,

ожирение, дислипидемия, метаболический синдром) необходимо оценивать в совокупности для определения риска развития ССЗ у женщин. Будущие исследования должны качественно оценить медицинскую помощь, необходимую в течение периода полового созревания, беременности и менопаузы.

Следует отметить ряд отличий обновленных рекомендаций (2007) от предыдущих (2004). Во-первых, акценты рекомендаций смещены в сторону определения долгосрочного прогноза и риска в течение всей жизни. Согласно новой шкале рисков, почти все женщины имеют опасность развития ССЗ, поэтому подчеркивается важность здорового образа жизни. Дополнительно выделена категория женщин с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий из-за установленного ССЗ и/или множественных факторов риска. Эти женщины – кандидаты на более агрессивную профилактическую терапию. За последние годы появилось большое количество различных данных о терапии менопаузы, терапии с использованием аспирина и фолиевой кислотой и т. д., что привело к пересмотру рекомендаций. Также создан алгоритм для оценки риска ССЗ у женщин для определения приоритетных профилактических мер.

### Методы, использовавшиеся при создании рекомендаций

Комитет АНА по надзору за рукописями (The ANA Manuscript Oversight Committee) уполномочил специальную комиссию обновить рекомендации, которая рассмотрела список рекомендаций за 2004 год и предложила изучить дополнительные темы, чтобы определить необходимость обсуждения или утверждения клинических рекомендаций.

В рекомендации включены результаты рандомизированных клинических испытаний или больших проспективных когортных исследований (> 1 тыс. пациентов), изучавших снижение риска ССЗ при различных вмешательствах; метаанализы, в которых использован количественный систематический обзор; или результаты законченных разнородных исследований, подтверждающих большие клинические отчеты в области ССЗ. Первоначально было идентифицировано 5 774 статьи, 828 – включены для полнотекстового изучения, 246 – соответствовали критериям отбора и вошли в таблицы доказательств. Некоторые новые темы были изучены, но не включены в рекомендации, так как специальная

Таблица 2. Классы и уровни доказательств

Классы	Значимость рекомендаций
Класс I	Вмешательство полезно и эффективно
Класс IIa	Все доказательства/данные в пользу эффективности
Класс IIb	Польза/эффективность имеет незначительное количество доказательств/данных
Класс III	Вмешательство не имеет пользы/эффективности
<b>Уровень доказательности</b>	
A	Доказательство, обоснованное многократными рандомизированными исследованиями
B	Ограниченное доказательство из единичного рандомизированного исследования или других нерандомизированных исследований
C	Доказательство, основанное на экспертной оценке, отдельных случаях или стандартах терапии

комісія вирішила, що цих даних недостатньо, щоб зробити клінічні рекомендації (вплив йоги/стресса), або тема була освітлена в інших недавніх рекомендаціях (лікування фібриляції передсердь для профілактики інфаркту міокарда).

Було проведено ряд селекторних совещань, щоб обговорити рекомендації. Неоднократно призначали рецензентів на кожну рекомендацію для змінення формулювання і підтвердження повноти і відповідності таблиць доказальності по тій або іншій темі. Кожен експерт отримував заключительну копію таблиць доказальності і голосував незалежно по класу рекомендацій (клас I, IIa, IIb, III) і рівню доказальності (A, B, C) (табл. 2). Заключительна оцінка доказальності була визначена більшістю голосів. Модифікації к текстовим і клінічним рекомендаціям зроблені на основі огляду колегіальної оцінки, після цього рекомендації були завершені і схвалені спеціальною комісією.

### Клінічні рекомендації і обмеження

Рекомендації по профілактиці ССЗ у жінок засновані на принципах доказальної медицини і перераховані в таблиці 3. Кожна рекомендація характеризується значимістю і рівнем доказальності. Значимість базується не тільки на рівні доказальності, але і на інших факторах, таких як можливість практичного використання результатів рандомізованих контрольованих випробувань у жінок. Рекомендації сгрупувані по наступним категоріям:

- вплив образу життя;
- вплив основних факторів ризику;
- вплив профілактичної терапії медикаментозними засобами.

В таблиці 4 представлені впливи класу III, які не рекомендуються для профілактики ССЗ і інфаркту міокарда на основі відповідного рівня доказальності.

Спеціальна комісія намагалася максимально упростити рекомендації, опираючись на основи доказальної медицини, що, в свою чергу, потребувало встановлення класу доказальної бази для більшості терапевтичних втручань. Слід зазначити, що дані строго обмежувалися гендерними відмінностями вне залежності від класу доказальної бази. Хоча в більшості випадків ефективність зниження ризику ССЗ по кожному класу схожа для чоловіків і жінок, профілі безпеки і витрати можуть значно змінюватися. Цей факт не повинен залишатися без уваги при призначенні медикаментозного лікування для профілактики ССЗ.

Комісія також підкреслює, що ефективність терапії, призначеної на практиці, може суттєво змінюватися по ефективності і профілю безпеки від спостережуваних в клінічних випробуваннях из-за широких варіацій по характеристикам пацієнтів і дотриманню призначеної їм терапії. Розвиток рекомендацій має обмеження, пов'язані з узагальненням висновків незалежно від відмінностей різних популяцій. Пошуки в мережі були недостатньо повно відображені в межах даних рекомендацій. Крім того, багато досліджень, використовуваних як доказальна база рекомендацій, не включали жінок похилого віку, особливо старше 80 років, для яких ССЗ і супутні захворювання є звичайними. Тому необхідно використовувати клінічний підхід при призначенні лікування у всіх жінок, особливо похилого віку.

Таблиця 3. Клінічні рекомендації по профілактиці серцево-судинних захворювань у жінок

Зміна образу життя	
<b>Куріння</b>	Жінки повинні уникати активного і пасивного куріння. Необхідно забезпечити заміну нікотину і фармакотерапію з психотерапією по програмі боротьби з курінням і тютюновою залежністю (клас I, рівень доказальності B)
<b>Фізическа активність</b>	Умереної фізическої активністю (швидка ходьба) слід займатися, як мінімум, 30 хвилин на день переважно протягом всіх днів тижня (клас I, рівень доказальності B) Жінки, яким необхідно зменшити масу тіла, повинні займатися умереної фізическої активністю 60-90 хвилин на день переважно протягом всіх днів тижня (клас I, рівень доказальності C)
<b>Реабілітація</b>	Жінкам з ІБС або після коронарних втручань, з вперше виявленої або хроніческої стенокардією, недавніми цереброваскулярними захворюваннями, захворюваннями периферических артерій (клас I, рівень доказальності A), з симптомами серцевої недостатності і ФВЛЖ < 40% (клас I, рівень доказальності B) рекомендується режим скорочення ризику: реабілітація після гострих станих ІБС, навчаюча програма фізических вправ на дому або в групах здоров'я
<b>Дієтическі рекомендації</b>	В раціон необхідно включати велику кількість овочів і фруктів, рослинних волокон, продукти, що містять цілі зерна, рибу, особливо жирну, <sup>1</sup> як мінімум, двічі на тиждень Обмежити споживання насичених жирів < 10% від загальної енергетическої цінності їжі, якщо дозволяють можливості – < 7%, продуктів, що містять холестерин, – < 300 мг/день, алкоголю не більше 1 дози на день, <sup>2</sup> харчової солі < 2,3 г/сут (1 чайна ложка) Споживання трансжирних кислот повинно бути мінімальним (< 1% від загальної енергетическої цінності їжі) (клас I, рівень доказальності B)
<b>Контроль маси тіла</b>	Підтримувати або зменшувати вагу слід з допомогою адекватної сбалансованої фізическої активності, дієти і офіційних психологичесеских програм для досягнення ІМТ 18,5-24,9 кг/м <sup>2</sup> і окружности талії < 88,9 см (клас I, рівень доказальності B)
<b>Омега-3-жирні кислоти</b>	Омега-3-жирні кислоти є доповненням к дієтическому харчуванню (приблизительно 850-1000 мг ейкозапентаенової і декозагексаенової кислот) у жінок з ІБС, більш високі дози (2-4 г) при лікуванні жінок з високим рівнем тригліцеридів (клас IIb, рівень доказальності B)
<b>Депресія</b>	Жінок з ІБС необхідно обстежувати для виявлення депресивних станих і проводити їх лікування (клас IIa, рівень доказальності B)

Продолжение таблицы 3. Клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин

Основные факторы риска	
<b>Артериальное давление: оптимальный уровень и образ жизни</b>	Поддержание оптимального уровня артериального давления (АД) < 120/80 мм рт. ст. путем здорового образа жизни (контроль массы тела, повышение физической активности, ограничение употребления алкоголя, соли, включение в рацион свежих фруктов, овощей и продуктов с низким содержанием жиров) (класс I, уровень доказательности B)
<b>Артериальное давление: фармакотерапия</b>	Фармакотерапию проводят при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или при более низком АД при наличии сахарного диабета или хронических заболеваний почек ( $\geq 130/80$ мм рт. ст.) Тиазидные диуретики должны быть неотъемлемой частью терапии АД, если нет противопоказаний Начальное лечение женщин с высоким риском <sup>3</sup> должно также включать $\beta$ -блокаторы и/или ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов АПФ в комплексе с другими препаратами (тиазидными диуретиками) для достижения оптимального АД (класс I, уровень доказательности A)
<b>Липиды и липопротеиновые уровни: оптимальный уровень и образ жизни</b>	В первую очередь уровень липидов у женщин необходимо поддерживать нормализацией образа жизни и диетой Оптимальны следующие показатели: для липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) – < 100 мг/дл (< 2,6 ммоль/л), липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) – > 50 мг/дл (> 1,3 ммоль/л), триглицеридов – < 150 мг/дл (< 1,7 ммоль/л), общего холестерина без фракции ХС ЛВП (не-ЛВП ХС) – < 130 мг/дл (< 3,34 ммоль/л) (класс I, уровень доказательности B) Если женщина относится к группе высокого риска <sup>3</sup> или имеет гиперхолестеринемию, потребление насыщенных жиров должно составлять < 7% и холестерина < 200 мг/дл (< 5,2 ммоль/л) (класс I, уровень доказательности B)
<b>Липидоснижающая (фракции ХС ЛНП) терапия у женщин высокого риска</b>	Липидоснижающую медикаментозную терапию следует проводить совместно с нормализацией образа жизни у женщин, страдающих ИБС, и снижать содержание ХС ЛНП до уровня < 100 мг/дл (< 2,6 ммоль/л) (класс I, уровень доказательности A) Это касается и женщин с атеросклерозом коронарных сосудов и сахарным диабетом или глобальным риском по Фремингемской глобальной шкале рисков < 20% (класс I, уровень доказательности B) У женщин с ИБС и очень высоким риском <sup>4</sup> рекомендуется снижение ХС ЛНП фракции липопротеинов до уровня < 70 мг/дл (< 1,8 ммоль/л) медикаментозными средствами (класс IIa, уровень доказательности B)
<b>Липидоснижающая (фракции ХС ЛНП) терапия у женщин с повышенным риском</b>	Липидоснижающую терапию проводят совместно с нормализацией образа жизни, если уровень фракции ХС ЛНП $\geq 130$ мг/дл ( $\geq 3,34$ ммоль/л) и есть в наличии множественные факторы риска и 10-летний абсолютный риск составляет 10-20% (класс I, уровень доказательности B) Липидоснижающую терапию проводят совместно с нормализацией образа жизни, если уровень фракции ХС ЛНП $\geq 160$ мг/дл ( $\geq 4,16$ ммоль/л) и есть в наличии множественные факторы риска даже если 10-летний абсолютный риск составляет < 10% (класс I, уровень доказательности B) Липидоснижающую терапию проводят, если уровень фракции ХС ЛНП $\geq 190$ мг/дл ( $\geq 4,94$ ммоль/л), независимо от наличия или отсутствия других факторов риска (класс I, уровень доказательности B)
<b>Липидоснижающая терапия у женщин высокого риска с низким уровнем ХС ЛВП или с высоким уровнем не-ЛВП ХС</b>	У женщин высокого риска с низким уровнем ХС ЛВП или высоким уровнем не-ЛВП ХС фракции после нормализации уровня фракции ХС ЛНП применяют ниацин или фибраты (класс IIa, уровень доказательности B)
<b>Липидоснижающая терапия у женщин с повышенным риском с низким уровнем ХС ЛВП или высоким уровнем не-ЛВП ХС</b>	Если у женщин с низким уровнем ХС ЛВП или высоким уровнем фракции не-ЛВП ХС есть в наличии множественные факторы риска и 10-летний абсолютный риск составляет 10-20%, назначают ниацин или фибраты после нормализации уровня фракции ХС ЛНП (класс IIb, уровень доказательности B)
<b>Сахарный диабет</b>	Коррекцию образа жизни и медикаментозной терапии проводят в соответствии с принципами лечения диабета у женщин (класс I, уровень доказательности B), показатель гликозилированного гемоглобина (HbA <sub>1c</sub> ) должен составлять < 7% при отсутствии выраженной гипогликемии (класс I, уровень доказательности C)
Профилактические медикаментозные вмешательства	
<b>Применение аспирина у женщин с высоким риском</b>	У всех женщин с высоким риском <sup>3</sup> при отсутствии противопоказаний необходимо проводить терапию аспирином (75-325 мг/день) <sup>6</sup> (класс I, уровень доказательности A) При непереносимости аспирина его следует заменить клопидогрелем (класс I, уровень доказательности B)
<b>Применение аспирина у здоровых женщин и женщин с повышенным риском</b>	Терапию аспирином (от 81 мг ежедневно или 100 мг через день) проводят у женщин в возрасте $\geq 65$ лет под контролем АД если: • риск развития приступа стенокардии или инфаркта миокарда превышает риск развития желудочно-кишечных кровотечений (класс IIa, уровень доказательности B) • у женщин в возрасте < 65 лет, когда риск развития приступа ишемии преобладает над побочными эффектами (класс IIb, уровень доказательности B)
<b>Применение <math>\beta</math>-блокаторов</b>	При отсутствии противопоказаний $\beta$ -блокаторы можно назначать у всех женщин после инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома или при дисфункции левого желудочка с симптомами или без сердечной недостаточности (класс I, уровень доказательности A)
<b>Терапия ингибиторами АПФ и блокаторами ангиотензиновых рецепторов</b>	Ингибиторы АПФ применяют у женщин при отсутствии противопоказаний после ИМ с доказанной клинически сердечной недостаточностью или ФВЛЖ $\leq 40\%$ или сахарным диабетом (класс I, уровень доказательности A) В случае развития толерантности к ингибиторам АПФ назначают блокаторы ангиотензиновых рецепторов (класс I, уровень доказательности B)
<b>Блокаторы альдостерона</b>	Блокаторы альдостерона применяют у женщин после ИМ с доказанной клинически сердечной недостаточностью или ФВЛЖ $\leq 40\%$ как дополнение к лечению препаратами, блокирующими АПФ и рецепторы AT II, при отсутствии патологии со стороны почек и гиперкалиемии (класс I, уровень доказательности B)

Примечания: <sup>1</sup> Беременные и кормящие женщины должны употреблять более 320 г в неделю различной рыбы и моллюсков, необходимо исключить из рациона рыбу, содержащую метилртуть (акулу, меч-рыбу, королевскую макрель, лофолатилус). При необходимости проверить море-продукт в управлении по охране окружающей среды или на сайте Федерального агентства по контролю качества продуктов и лекарственных средств США.

<sup>2</sup> Одна доза алкоголя соответствует 320 мл пива, 150 мл вина или 50 мл 80% спирта.

<sup>3</sup> Критерии высокого риска включают: установленную ИБС, цереброваскулярные заболевания, заболевания периферических артерий, аневризму абдоминального отдела аорты, почечную недостаточность или хронические заболевания почек, сахарный диабет, 10-летний глобальный риск по Фремингемской глобальной шкале рисков > 20%.

<sup>4</sup> В критерии очень высокого риска входят установленные ССЗ совместно с имеющимися множественными факторами риска, плохо контролируемые факторами риска, сахарным диабетом.

<sup>5</sup> Диета с использованием продуктов, богатых ниацином, не должна заменять медикаментозное лечение препаратами ниацина.

<sup>6</sup> Данные рекомендации используются при назначении аспирина или клопидогреля у женщин с некоронарной формой ССЗ, а также начиная с первого года после установления стента или после шунтирования коронарных артерий.

Таблиця 4. Вмешательства класса III для профилактики ССЗ или ИМ у женщин

<b>Менопаузальная терапия</b>	Гормональная заместительная терапия и терапия селективными эстроген-рецепторными модуляторами не рекомендуется для первичной и вторичной профилактики ССЗ у женщин (класс III, уровень доказательности A)
<b>Добавки антиоксидантов</b>	Добавки антиоксидантов (витамины E, C и бета-каротин) нельзя использовать для первичной и вторичной профилактики ССЗ у женщин (класс III, уровень доказательности A)
<b>Фолиевая кислота<sup>1</sup></b>	Фолиевую кислоту с/без добавления витаминов B <sub>6</sub> или B <sub>12</sub> не рекомендуется использовать для первичной и вторичной профилактики ССЗ у женщин (класс III, уровень доказательности A)
<b>Аспирин при ИМ у женщин в возрасте &lt; 65 лет<sup>2</sup></b>	Рутинное применение аспирина у здоровых женщин в возрасте < 65 лет не рекомендуется для профилактики ИМ (класс III, уровень доказательности B)

Примечания: <sup>1</sup> Фолиевую кислоту и добавления витаминов используют у детей до года для профилактики нарушений нервных стволов.  
<sup>2</sup> Профилактику ССЗ аспирином у женщин в возрасте ≥ 65 лет и ИМ у женщин в возрасте < 65 лет см. таблицу 3.

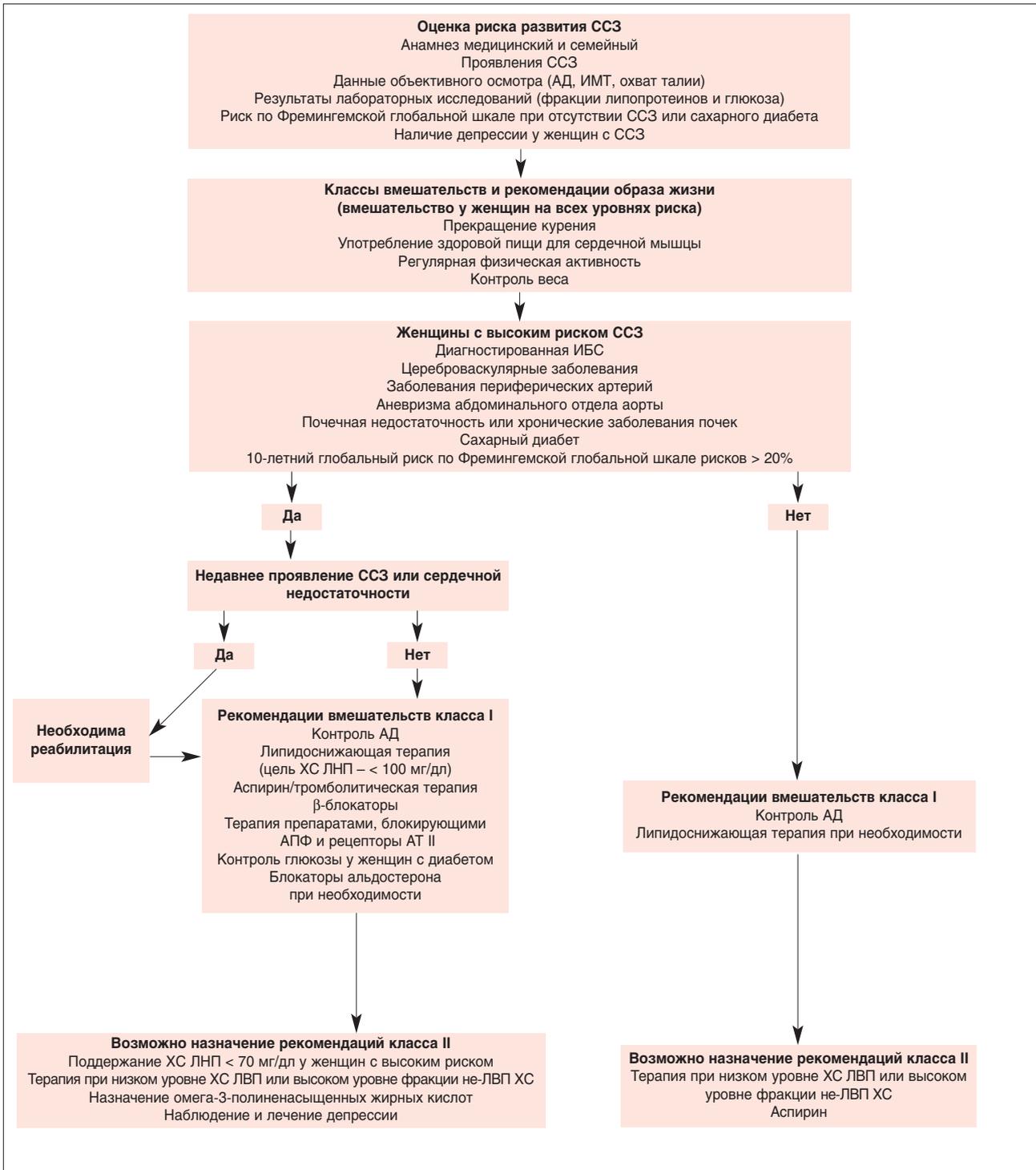


Рисунок. Алгоритм оказания профилактической помощи женщинам

**Выполнение рекомендаций**

В данных рекомендациях предложен алгоритм (рисунок) для профилактики ССЗ у женщин. Документ, несмотря на детальный план, не может обеспечить выполнение рекомендаций на практике. Предыдущее исследование АНА задокументировало многочисленные барьеры для проведения профилактических мероприятий ССЗ у женщин. Наиболее важные среди них – противоречивые сообщения средств массовой информации, кроме того, 36% женщин считали себя вне зоны риска для развития ССЗ и не оценивали опасности, связанной с ними; 25% женщин отмечали, что им не сообщили о важности здорового сердца; в 1 из 5 случаев женщинам не объяснили, как можно изменить риск развития ССЗ. Большинство врачей отмечали о недостаточности охвата пациентов страховым обслуживанием.

Широко известна и документально подтверждена недостаточная приверженность рекомендациям женщин с высоким риском ССЗ даже в условиях, в которых доступность и охват лечением высоки, например в США. Большую роль во внедрении правильной тактики профилактики и сокращения ССЗ играют как врачи, так и пациенты. Следует признать, что причины ССЗ одинаковы во всех частях мира, но подходы к их предотвращению на социальном или индивидуальном уровне отличаются согласно культурному, социальному, медицинскому и экономическому уровню развития стран.

**Дальнейшие исследования и будущие направления**

Специальная комиссия выдвинула несколько проблем, связанных с отсутствием необходимых знаний по профилактике ССЗ у женщин. Это – проведение более строгих исследований воздействия рекомендаций на предотвращение и замедление прогрессирования факторов риска и сокращение бремени, связанного с ССЗ; развитие и изучение эффективных методов внедрения рекомендаций на разных уровнях организации здравоохранения, в практике и в различных сообществах также являются исследовательскими приоритетами. Роль барьеров в профилактике ССЗ следует изучить и использовать с целью распространения и выполнения рекомендаций среди разнообразных популяций женщин. Роль генетики в стратификации риска и реакции на профилактические меры – активная и важная область исследований. Также необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы изучить влияние пола и половых гормонов на результаты профилактических мер. Возможно, принадлежность к женскому полу может стать определенной оценкой или новым биомаркером для определения субклинических форм ССЗ.

*Печатается в сокращении. С полным вариантом*

*Рекомендаций можно ознакомиться на сайте*

*<http://circulation.ahajournals.org>*



## The 2nd Polish – Ukrainian Cardiac Surgery Congress

June 28-30, 2007

Lublin, POLAND



### Шановне панство! Шановні колеги!

Від власного імені та всіх польських кардіохірургів маю велику честь і приємність запросити наших українських колег на II Польсько-Український Конгрес Кардіохірургії, який відбудеться у м. Любліні 28-30 червня 2007 р. Пам'ятаючи про добру, творчу і щирю атмосферу попереднього Конгресу, який відбувся у м. Львові у 2005 році на високому науковому та організаційному рівні, ми глибоко переконані, що наступна зустріч лікарів кардіохірургії двох близьких народів дасть можливість не тільки поділитися досвідом, але й ближче познайомитися та налагодити співпрацю.

На минулорічному Конгресі у м. Львові визначний український спеціаліст з кардіохірургії, професор Г. Книшов від імені усіх його учасників відзначив, що наступна зустріч потрібна, оскільки робить неоціненну послугу хворим і сприяє розвитку цієї медичної сфери.

Учасники II Конгресу перебуватимуть у гостинному історичному Любліні, а ми як організатори цієї зустрічі сподіваємося, що спілкування польських і українських кардіохірургів знайде відображення в їхній подальшій практиці.

З повагою доктор Януш Стонжка

За додатковою інформацією звертайтеся:  
тел.: (0322) 786-298  
e-mail: lubkul@mail.lviv.ua  
[www.kchir.paiz.com.pl](http://www.kchir.paiz.com.pl)

# Диагностика и лечение фибрилляции предсердий

Продолжение. Начало в № 4 (05), 2006; № 1 (06), 2007.

**Ф**ибрилляция предсердий (ФП) тесно связана с ростом риска инсульта, сердечной недостаточности (СН) и общей смертности. Количество ишемических инсультов среди пациентов с неклапанной ФП составляет в среднем 5% случаев в год, что в 2-7 раз больше, чем у пациентов без ФП. Один из шести инсультов связан с ФП, а если суммировать транзиторные ишемические атаки (ТИА) и клинически «немые» инсульты, которые находят в мозге, то количество ишемий мозга с неклапанной ФП превысит 7% случаев в год. У пациентов с ревматическими заболеваниями сердца и ФП, по данным Фремингемского исследования, риск инсульта в 17 раз выше, чем у пациентов контрольной группы, и в 5 раз — чем у пациентов с неклапанной ФП. Риск инсульта увеличивается с возрастом — с 1,5% (50-59 лет) до 23,5% (80-89 лет).

## Тромбоэмболия

Хотя ишемический инсульт и окклюзия артерий при ФП обычно приписывают тромбоэмболии (ТЭ) из левого предсердия (ЛП), патогенез тромбоэмболических осложнений весьма сложен. До 25% инсультов, связанных с ФП, могут быть следствием существующих цереброваскулярных заболеваний и развиваться за счет ТЭ из других сердечных источников или атероматозных изменений проксимального отдела аорты.

Около половины пациентов имеют артериальную гипертензию (АГ) (высокий фактор риска), 12% из них — стеноз сонных артерий. Каротидный стеноз у пациентов с ФП и инсультом встречается не чаще, чем у пациентов без ФП, и является достоверно низким эпидемиологическим фактором риска.

## Патофизиология тромба

Тромб — это результат стаза в ушке левого предсердия (УЛП), основная причина ишемического инсульта у пациентов с ФП. Эти тромбы трансторакальной эхокардиографией (ТЭхоКГ) не определяют, поэтому трансэзофагальная эхокардиография (ТЭЭхоКГ) — более чувствительный и специфический метод изучения функции УЛП и визуализации формирования тромба. Ряд исследований, в которых исследовали ЛП и УЛП с использованием ТЭЭхоКГ, при переводе ФП в синусовый ритм продемонстрировали снижение кровотока в УЛП, связанного с дезорганизацией механического сокращения при ФП. Тромбы чаще обнаруживают у пациентов с ишемическим инсультом, чем без него. Хотя клинические рекомендации базируются на предположении, что для

формирования тромба необходима продолжительность ФП более 48 часов, тромбы могут быть найдены с помощью ТЭЭхоКГ в более короткий срок.

После успешной кардиоверсии (КВ), независимо от способа ее проведения (электроимпульсной, фармакологической или спонтанной), «оглушение» (stunning) УЛП может повысить риск развития ТЭ. Максимальное предсердное «оглушение» выявляют сразу после КВ, а прогрессивное улучшение транспортной функции предсердия обычно происходит на протяжении нескольких дней, иногда затягивается до 3-4 недель после КВ и связано с длительностью ФП.

Данные клинических наблюдений свидетельствуют, что при КВ более 80% ТЭ наблюдаются в течение первых 3 дней, практически все происходят в первые 10 дней. Результаты ТЭЭхоКГ-исследования подтверждают наличие тромбов у большинства пациентов. Подобные исследования выявляют динамику функции УЛП/ЛП после КВ, что послужило основанием для проведения рациональной антикоагулянтной терапии на протяжении нескольких недель до и после КВ. В некоторых случаях и при небольшой длительности ФП степень «оглушения» может быть менее выраженной, однако антикоагулянтную терапию рекомендуется проводить во время кардиоверсии и в течение 4 недель после нее у всех пациентов с длительностью ФП более 48 часов или с ФП неизвестной давности, включая идиопатическую, кроме тех пациентов, кому противопоказаны антикоагулянты.

Уменьшение кровотока в ЛП/УЛП при ФП приводит к спонтанному эхоконтрастированию, формированию тромбов и эмболий. Характерный симптом спонтанного эхоконтрастирования («дым» или «туман» различной плотности) может быть обнаружен при ТЭхоКГ или ТЭЭхоКГ и зависит от степени замедления кровотока. Спонтанное эхоконтрастирование является маркером стаза крови, который вызван ФП, однако использование его для проспективной стратификации риска ТЭ, за исключением клинической оценки риска, до сих пор не определено.

У пациентов с трепетанием предсердий (ТП) скорость кровотока в УЛП меньше, чем при синусовом ритме, но больше, чем при ФП. Является ли это подтверждением снижения количества тромбов в УЛП или тромбоэмболий, связанных с ТП, не установлено. Как и ФП, ТП связано со снижением скорости кровотока в УЛП после КВ и повышением условий для образования тромбов, поэтому при ТП рекомендовано проводить антикоагулянтную терапию, как и при ФП.

## Профілактика тромбоемболії

### А. Стратифікація ризику

#### Епідеміологічні дані

По даним невеликого ретроспективного дослідження, проводимого в окрузі Олмстед (штат Мінесота, США) в течение 30 років, сукупна частота інсульту у хворих з ізольованою ФП (молодше 60 років без серцево-легочних захворювань в анамнезі або їх ехокардіографічних ознак) склала 1,3% випадків. По даним дослідження SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study), щорічна частота ішемічних інсультів була практично однаковою у хворих з пароксизмальною і постійною формами ФП – 3,2 і 3,3% випадків відповідно. У пацієнтів з інсультом або ТІА в анамнезі частота наступного інсульту становить 10-12% в рік навіть при прийомі аспірину, тому для них більш ефективною терапією індивідуальними дозами пероральних антикоагулянтів. Крім тромбоемболій, СН, гіпертензії, похилого віку і цукрового діабету (СД) є незалежними факторами ризику ішемічного інсульту при ФП у хворих без ураження клапанів серця. Інші фактори, такі як жіночий пол, систолічне АД вище 160 мм рт. ст., дисфункція лівого шлуночка в різній ступені пов'язані з ризиком розвитку інсульту. Відносний ризик ішемічного інсульту при різноманітних клінічних станах, по даним аналізу п'яти рандомізованих досліджень, учасники яких не отримували антитромботичну терапію, наведені в таблиці 6.

У пацієнтів з неклапанною ФП попередній інсульт або ТІА вважається вираженим незалежним

предиктором інсульту, його зв'язь з інсультом виявлена во всіх шести дослідженнях, відносний ризик коливався від 1,9 до 3,7 (в середньому – приблизно 3,0). Всі пацієнти з попередніми інсультами або ТІА потребують в антикоагулянтній терапії, якщо вона не протипоказана. Вік пацієнта є послідовним незалежним предиктором інсульту, але у людей похилого віку існує підвищений ризик кровотеч при прийомі антикоагулянтів, тому при призначенні антикоагулянтної терапії цим пацієнтам необхідно критично оцінювати всі «за» і «проти».

### Б. Ехокардіографія і стратифікація ризику

Ехокардіографія (ЕхоКГ) важлива для визначення походження ФП (наприклад, виявлення ревматичного захворювання мітрального клапана або гіпертрофічної кардіоміопатії) і може надавати додаткову інформацію для стратифікації ризику ТЭ. Пацієнти з ФП високого ризику предикторами тромбоемболій мають такі ехокардіографічні ознаки, як погіршення систолічної функції ЛЖ при трансторакальній ЕхоКГ, тромб, спонтанне ехоконтрастирування або уповільнення швидкості кровотоку в УЛП, ускладнені атероматозні бляшки в грудному відділі аорти при ТЭЕхоКГ. Оральні антикоагулянти ефективно знижують ризик інсульту у пацієнтів з ФП і цими характеристиками ознаками. Діаметр ЛП і фіброматозний ендокарда варіабельно асоціювалися з ТЭ. Виділяють ли відсутність цих ехокардіографічних змін пацієнтів групи низкого ризику, яким можна не проводити антикоагулянтну терапію без ризику розвитку інсульту, не встановлено, що обмежує можливість ЕхоКГ в виявленні пацієнтів з ФП для постійного прийому антикоагулянтів.

Предложено кілька клінічних схем для стратифікації ризику ішемічного інсульту у хворих з ФП, і базуються вони на проспективному аналізі учасників клінічних досліджень. Експерти розробили критерії для класифікації пацієнтів груп низкого, середнього і високого ризику.

Схеми стратифікації ризику інсульту включали хворих, яким необхідно проведення антикоагулянтної терапії, однак початок її використання залишається спірним. Мніня розділилися відносно методики призначення антикоагулянтів пацієнтам з середнім ризиком (частота інсульту 3-5% в рік). Одні дослідники пропонують постійний прийом антикоагулянтів, інші – застосування диференційованого підходу до хворих з середнім ризиком, оцінюючи переваги антикоагулянтної терапії і індивідуальний ризик кровотеч (табл. 7).

Ризик тромбоемболій при ТП вивчений недостатньо, однак вважається, що він вище, ніж у пацієнтів з синусовим ритмом, але нижче, ніж при персистируючій і постійній формі ФП. Тому необхідно використовувати критерії стратифікації ризику розвитку інсульту при ТП аналогічними критеріями, використовуваними при ФП.

Таблиця 6. Фактори ризику розвитку ішемічного інсульту і системних емболій у пацієнтів з ФП без ураження клапанів серця<sup>1</sup>

Фактори ризику (контрольні групи)	Відносний ризик
Інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі	2,5
Артеріальна гіпертензія в анамнезі	1,6
Застійна серцева недостаточність	1,4
Похилому віку (на кожне 10-літє життя)	1,4
Цукровий діабет	1,7
Ішемічна хвороба серця	1,5

Таблиця 7. Антитромботична терапія у пацієнтів з ФП

Категорія ризику	Рекомендована терапія	
Без факторів ризику	Аспірин 81-325 мг/сут	
Один середній фактор ризику	Аспірин 81-325 мг/сут або варфарин (МНО 2-3, в середньому 2,5)	
Любой високий фактор ризику або більше ніж 1 середній фактор ризику	Варфарин (МНО 2-3, в середньому 2,5)*	
Низькі фактори ризику	Середні фактори ризику	Високі фактори ризику
Жіночий пол	Вік старше 75 років	Інсульт, ТІА або емболія в анамнезі
Вік 65-74 років	Гіпертензія	Мітральний стеноз
Захворювання коронарних артерій	Серцева недостаточність	Протезовані клапани серця*
Тиреотоксикоз	Зниження фракції лівого шлуночка 35% і нижче	
	Цукровий діабет	

Примітка. \* Якщо механічні клапани, МНО більше 2,5.

<sup>1</sup> Таблиці 1-5 дивіться в журналі «Практична ангіологія» №4 (05), 2006; №1 (06), 2007.

### Антитромботические стратегии для профилактики ишемического инсульта и системных ТЭ

До 1990 года для профилактики ишемического инсульта и системных ТЭ у больных с ФП антитромботическая терапия проводилась только пациентам с ревматическими пороками сердца и протезированными клапанами. Антитромботическую терапию рекомендовали также больным с последствиями перенесенного ишемического инсульта для профилактики рецидива, но ее часто не проводили из-за риска перехода ишемического инсульта в геморрагический. Некоторые эксперты считали необходимым назначать эту терапию больным с тиреотоксикозом или другими состояниями, при которых возникают кардиомиопатия и ФП. Позже были проведены 24 рандомизированных исследования, в которых приняли участие 20 012 пациентов с неклапанной ФП с длительностью наблюдения в среднем 1,6 лет (32 800 пациенто-лет).

**Антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К.** Эффективность антикоагулянтной терапии (АКТ) *per os* при первичной профилактике тромбоэмболических осложнений (ТЭО) оценивали в 5 проспективных контролируемых плацебо исследованиях (AFASAK, SPAF, BAATAF, CAFA, SPINAF), результаты которых были опубликованы в 1989-1992 гг. (рис. 1).

В ходе исследования EAFT основное внимание уделялось вторичной профилактике ТЭ у больных с ФП, которые перенесли ТИА или инсульт. Метаанализ показал, что дозозависимая оральная антикоагулянтная терапия высокоэффективна для профилактики всех инсультов (ишемических и геморрагических) со снижением риска на 61% (95% ДИ 47-71%) по сравнению с плацебо (рис. 1). Длительность наблюдений составила 1-2 года, наибольший срок – 2,2 года, тогда как в клинической практике необходимость АКТ у больных с ФП значительно более продолжительная.

Из всех исследований исключали пациентов с высоким риском кровотечений. Возраст пациента и интенсивность антикоагулянтной терапии – наиболее выраженные предикторы больших кровотечений.

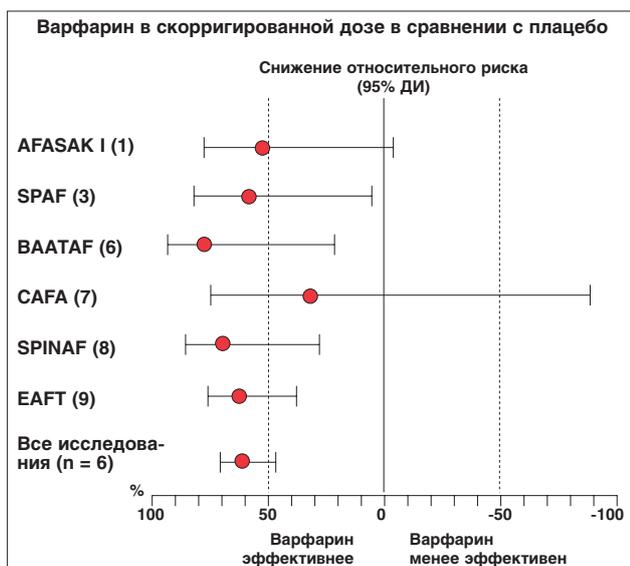


Рис. 1. Антитромботическая терапия для профилактики инсульта (ишемического и геморрагического) у больных с ФП без поражения клапанов  
Источник: Hart et al. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492-501.

Целевой уровень гипокоагуляции определяется достижением равновесия между профилактикой ишемического инсульта и недопущением геморрагических осложнений. Наименьшая степень антикоагуляции для уменьшения риска кровотечений особенно важна для людей преклонного возраста с ФП. Максимальная защита от ишемического инсульта при ФП достигается при значении целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО) 2,0-3,0. Невзирая на антикоагуляцию, у более старших пациентов с ФП частота интракраниальных кровотечений ниже (0,1-0,6%). Это может указывать на меньшую интенсивность антикоагуляции, более тщательный подбор доз препарата или лучший контроль артериальной гипертензии.

**Аспирин для антитромботической терапии у больных с ФП.** Аспирин продемонстрировал умеренную защиту от инсульта пациентов с ФП (рис. 2). Метаанализ 5 рандомизированных исследований показал снижение частоты инсультов на 19% (95% ДИ 2-34%). Аспирин может быть эффективен для больных с ФП и гипертонией или СД, для снижения некардиоэмболических ишемических инсультов у пациентов с ФП. Кардиоэмболические инсульты, более инвалидизирующие, чем некардиоэмболические. Аспирин предупреждает неинвалидизирующие инсульты больше, чем инвалидизирующие; при высоком риске инвалидизирующих кардиоэмболических инсультов в популяции у больных с ФП аспирин малоэффективен.

**Комбинированная терапия антикоагулянтами и антиагрегантами.** Комбинация оральных антикоагулянтов с антиагрегантами не показала общего снижения риска геморрагий или увеличения эффективности по сравнению с дозозависимой антикоагулянтной терапией. Комбинация аспирина с оральными антикоагулянтами большей интенсивности может инициировать интракраниальные геморрагии, особенно у пациентов старшего возраста с ФП. Для большинства пациентов с ФП, которые имеют стабильную ишемическую болезнь сердца (ИБС), антикоагулянтная терапия только варфарином (МНО 2,0-3,0) обеспечивает удовлетворительную антитромботическую профилактику и церебральных, и миокардиальных ишемических событий.

Антиагреганты особенно ценны для профилактики повторных миокардиальных ишемий у пациентов, которым выполняют чрескожное коронарное вмешательство, однако опубликовано недостаточно исследований, посвященных этой теме у пациентов, нуждающихся в постоянной антикоагуляции при ФП. Наиболее важным препаратом для поддержания кровотока в коронарах и стентах является тиенопирин – клопидогрель. Добавление аспирина к постоянному антикоагулянтному режиму не приносит особой пользы. Это следует применять только во время прерывания или уменьшения антикоагуляции, для профилактики кровотечений из места пункции периферической артерии. Прием антагонистов витамина К возобновляется после процедуры с достижением терапевтического уровня МНО. Аспирин можно назначить временно в ходе процедуры, а поддерживающий режим заключается в комбинации

клопидогреля в дозе 75 мг/сут и варфарина (МНО 2,0-3,0) до 9-12 месяцев, после чего варфарин может быть продлен в качестве монотерапии при отсутствии последующих коронарных событий.

**Низкомолекулярные гепарины.** Использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) вместо нефракционированного гепарина (НФГ) у пациентов с ФП основывается в значительной мере на анализе исследований по поражению периферических вен тромбозомболическими заболеваниями с использованием ограниченного количества исследований с участием пациентов с ФП. НМГ имеют ряд фармакологических преимуществ перед НФГ, а именно: более длительный период полувыведения, прогнозируемые более высокие показатели биоактивности (> 90% после подкожных инъекций), клиренса (возможность 1-2-разового подкожного введения) и анти-тромботического эффекта, которые базируются на массе тела (за исключением ожирения, почечной недостаточности и беременности), что позволяет начать лечение фиксированными дозами без лабораторного мониторинга. Благоприятные свойства НМГ упрощают лечение ФП в острых ситуациях и сокращают или устраняют потребность в госпитализации для проведения антикоагулянтной терапии. Самостоятельный амбулаторный прием НМГ пациентами с ФП, отобранными для проведения электрической кардиоверсии, является подходом, который дает возможность снизить экономические затраты на лечение данных пациентов.

#### Прерывание АКТ для диагностических или терапевтических процедур

Время от времени при подготовке к отдельным хирургическим процедурам возникает необходимость в прерывании оральной АКТ. У пациентов с механическими протезированными клапанами сердца общепринята замена антиагрегантов на НФГ или НМГ для профилактики тромбозов. У пациентов с ФП без протезированных клапанов АКТ может быть отменена на неделю для хирургических или диагностических процедур без замены гепаринами, что снижает риск кровотечений. У пациентов с высоким риском (предшествующий инсульт, ТИА, системная эмболия), а также когда некоторые процедуры требуют прерывания оральной АКТ на длительный период, могут быть назначены НФГ или НМГ внутривенно или подкожно.

#### Немедикаментозные подходы для профилактики ТЭ

Решающим методом для пациентов, которым противопоказана АКТ, для ликвидации основного источника тромбообразования является облитерация УЛП, что пока недостаточно исследовано. Кроме прямого хирургического удаления или отсечения части ушка, разрабатывается несколько методик с внутрисосудистой катетеризацией или трансперикардальным доступом. Эффективность этих методик связана с полным постоянным устранением кровотока в и вне УЛП. Это продемонстрировано ТЭЭхоКГ во время вмешательств, но длительного эффекта подтвержденного исследованиями на протяжении нескольких лет не было. Необходимо установить, будут ли механические методы, предназна-

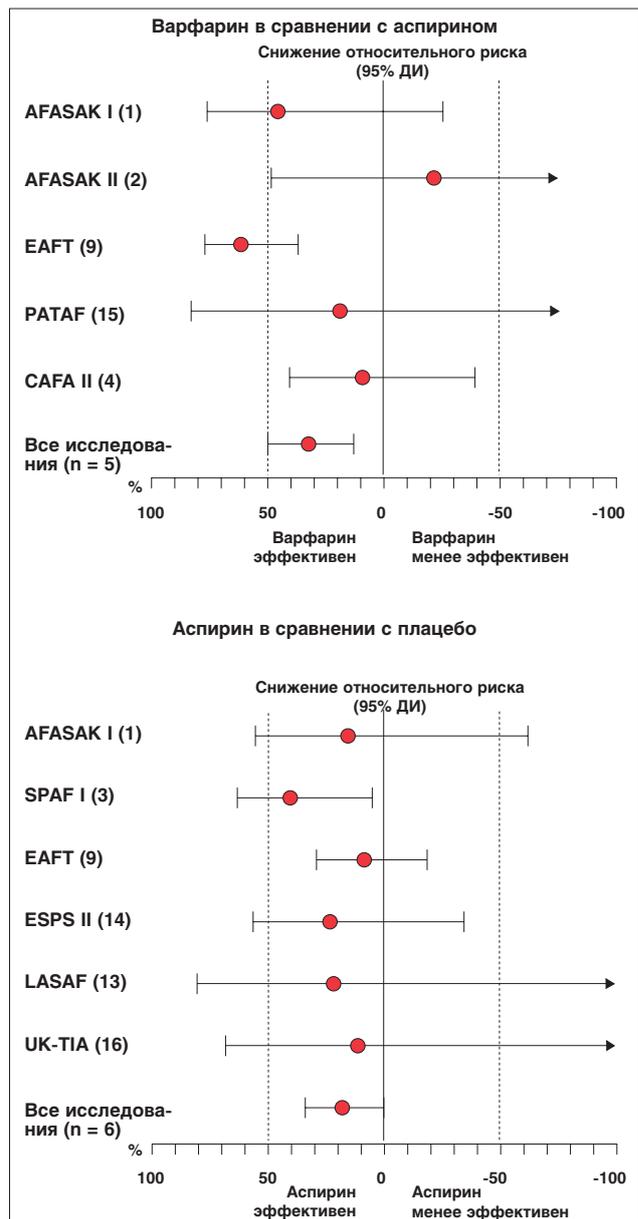


Рис. 2. Анти тромботическая терапия для профилактики инсульта (ишемического и геморрагического) у больных с ФП без поражения клапанов

Источник: Hart et al. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492-501.

ченные для профилактики эмболии с тромботическим материалом в УЛП, более эффективны и безопасны по сравнению с АКТ.

#### Кардиоверсия ФП

Кардиоверсия может быть выполнена с помощью электрического восстановления синусового ритма у пациентов с персистирующей ФП. В случаях, когда аритмия приводит к острой СН, гипотензии или прогрессирующей стенокардии у пациентов с ИБС, необходимость в КВ бывает неотложной. Если не проводить профилактическую АКТ до начала процедуры, КВ увеличивает риск тромбозов. Чем дольше длится аритмия, тем больше риск (наибольший он при аритмии более 48 часов).

Риск ТЭ или инсультов не зависит от способа кардиоверсии – фармакологической или электрической.

Риск КВ главным образом связан с ТЭ и аритмиями. Существуют данные об 1-7% ТЭ у пациентов, которые не принимали АКТ до КВ.

**Профілактика ТЭ у пацієнтів с ФП при КВ**

Рандомизированные исследования АКТ необходимы для пациентов, которым проводят КВ ФП или ТП, в ряде контролируемых исследований риск ТЭО составил 1-5%. Риск оставался низким при антикоагулянтной терапии (МНО 2,0-3,0), проведенной на протяжении 3-4 недель до и после КВ. Это является общей практикой для назначения АКТ пациентам с ФП более 2 суток с целью подготовки к КВ. Manning et al. предложили использовать ТЭЭхоКГ для идентификации пациентов без тромба в УЛП, которые не требуют АКТ, но следующие исследования и метаанализы нашли эти данные ненадежными.

Если инсульты, возникающие на фоне ФП, вызываются эмболами тромбов из УЛП, тогда возобновление и поддержание синусового ритма уменьшают риск ТЭ. Нет доказательств, что после КВ длительное удержание синусового ритма эффективно снижает ТЭ у пациентов с ФП. Переход ФП в синусовый ритм сопровождается временной дисфункцией ЛП и УЛП, которая возникает после спонтанной, фармакологической и электрической КВ ФП или после радиочастотной катетерной абляции ТП. Возобновление механической функции может задерживаться, что зависит частично от длительности ФП до КВ, поэтому у некоторых пациентов без тромба в ЛП на ТЭЭхоКГ до кардиоверсии после ее проведения возникают ТЭ-события. Наверное, тромб формируется на протяжении периода «оглушения» и изгоняется после возобновления механической функции, объясняя ТЭ-события на протяжении первых 10 дней после КВ.

Пациенты с ФП или ТП, у которых обнаружен тромб в УЛП при ТЭЭхоКГ, имеют высокий риск ТЭ, поэтому должны принимать АКТ на протяжении 3 недель до и 4 недель после фармакологической или электрической КВ. В многоцентровом исследовании 1222 пациента с ФП длительностью более 2 суток или ТП и предыдущей ФП были рандомизированы на ТЭЭхоКГ и применение общепринятой стратегии. В группе с ТЭЭхоКГ КВ откладывали, если обнаруживали тромб, и назначали варфарин на 3 недели до повторной ТЭЭхоКГ. Первая группа получала антикоагулянтное лечение гепарином до и варфарином (4 недели) после КВ, другая – антикоагулянты на протяжении 3 недель до и 4 недель после КВ без ТЭЭхоКГ. При использовании обеих тактик ведения больных был сравнительно низкий риск инсульта (0,81% под контролем ТЭЭхоКГ и 0,5% при стандартном подходе) на протяжении 8 недель наблюдения, а риск развития значительных кровотечений приблизительно одинаков. Разницы в количественном соотношении пациентов с восстановленным синусовым ритмом не наблюдалось, но обнаружены клинические преимущества проведения ТЭЭхоКГ в уменьшении подготовительного периода для КВ.

АКТ рекомендуется на протяжении 3 недель до и 4 недель после КВ для пациентов с ФП, которые не знают о длительности ФП или с ФП более 48 часов. Хотя тромбы в ЛП и системные эмболии могут быть обнаружены у пациентов с меньшей длительностью ФП, потребность в АКТ у них недостаточно изучена. Когда острая ФП вызывает гемодинамическую нестабильность в форме стенокардии, инфаркта миокарда, шока или отека

легких, проводят безотлагательную КВ на фоне внутривенного введения НФГ или подкожных инъекций НМГ.

Профилактика поздней эмболии может осуществляться длительной АКТ после КВ и зависит от вероятности того, что ФП возобновится у некоторых пациентов с или без симптомов и от риска возникновения ТЭ. Поздние инсульты, возможно, связаны с развитием тромба, как результата предсердного «оглушения» и задержки восстановления сократительной функции предсердий после КВ. Пациенты с ТП должны быть проинформированы о риске возникновения инсульта при проведении КВ, а необходимость проведения АКТ рассмотрена с использованием обеих стратегий: традиционной и с применением ТЭЭхоКГ. КВ ТП с ТЭЭхоКГ может быть выполнена с низкой частотой системной эмболии, особенно когда пациенты стратифицированы по другим факторам риска на базе клинических и/или ТЭЭхоКГ-признаков.

### **Рекомендации по профилактике тромбоземболий у больных с фибрилляцией предсердий ACC/AHA/ESC 2006** Класс I

1. Антитромботическая терапия показана всем пациентам с ФП для профилактики ТЭ за исключением идиопатической ФП и случаев, когда имеются противопоказания к ее проведению (уровень доказательности А).
2. Выбор антитромботического средства для каждого конкретного пациента должен основываться на сопоставлении риска развития инсульта или кровотечения (на отношении эффективности препарата и риска возникновения осложнений при его приеме). Эффективность назначения аспирина для первичной профилактики инсульта и степень риска возникновения кровотечения еще недостаточно изучены (уровень доказательности А).
3. Пациентам без искусственных клапанов сердца с высоким риском инсульта рекомендован постоянный пероральный прием антагонистов витамина К с достижением целевого уровня МНО 2,0-3,0, за исключением случаев, когда имеются противопоказания к данной терапии. К факторам, ассоциирующимся с высоким риском инсульта у пациентов с ФП, относят предшествующие ТЭ (инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения или системные тромбоземболии) и наличие митрального стеноза ревматической природы (уровень доказательности А).
4. Антикоагулянтная терапия при помощи антагонистов витамина К рекомендована пациентам с наличием хотя бы одного из средних факторов риска. К таким факторам относят: возраст 75 лет и старше, АГ, СН, нарушение систолической функции ЛЖ (фракция выброса на уровне 35% и ниже), СД (уровень доказательности А).
5. МНО следует определять каждую неделю в начале терапии до достижения целевых значений, затем – каждый месяц (уровень доказательности А).
6. Для пациентов, которые имеют низкий риск ТЭ или противопоказания к терапии непрямыми антикоагулянтами, рекомендовано назначение

аспирина в дозе 81-325 мг/сут как альтернатива лечению антагонистами витамина К (уровень доказательности А).

- Для пациентов, имеющих искусственные клапаны сердца, целевой уровень антикоагуляции должен определяться типом протезирования, МНО необходимо поддерживать на уровне не менее 2,5 (уровень доказательности В).
- Пациентам с трепетанием предсердий рекомендована антитромботическая терапия, также как и пациентам с ФП (уровень доказательности С).

#### Класс IIa

- Для первичной профилактики ТЭ у пациентов с неклапанной ФП показана либо антитромботическая терапия аспирином, либо АКТ антагонистами витамина К при наличии хотя бы одного из установленных факторов риска: возраст от 75 лет и старше (особенно для женщин), АГ, СН, нарушенная функция ЛЖ, СД (с учетом риска геморрагических осложнений и безопасности проведения длительной поддерживающей антикоагулянтной терапии) (уровень доказательности А).
- Для профилактики ТЭ у пациентов с неклапанной ФП показана либо АКТ аспирином, либо антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К при наличии хотя бы одного из перечисленных средних факторов риска: возраст от 65 до 74 лет, женский пол, ИБС (с учетом риска геморрагических осложнений и безопасности проведения длительной поддерживающей антикоагулянтной терапии) (уровень доказательности В).
- Выбор антитромботической терапии с использованием описанных критериев оправдан независимо от формы ФП (пароксизмальной, персистирующей или постоянной) (уровень доказательности В).
- Для пациентов с ФП, не имеющих протезов клапанов сердца и нуждающихся в хирургическом вмешательстве или диагностических процедурах, показана отмена лечения антикоагулянтами не менее чем за неделю до проведения вмешательства/процедуры без заместительной терапии гепарином (уровень доказательности С).
- Необходима регулярная повторная оценка показаний для проведения дальнейшей АКТ (уровень доказательности С).

#### Класс IIb

- Для первичной профилактики ишемического инсульта и системных эмболий пациентам в возрасте 75 лет и старше с повышенным риском кровотечения без прямых противопоказаний к пероральной АКТ, а также пациентам, которые имеют средние факторы риска ТЭ и не могут перенести стандартную умеренную гипокоагуляцию на уровне МНО 2,0-3,0, может быть рекомендовано достижение более низкого целевого показателя МНО 2,0 (1,6-2,5) (уровень доказательности С).
- При необходимости хирургического вмешательства и прекращения пероральной терапии антикоагулянтами более чем на неделю у пациентов с высоким риском может быть назначен НФГ или НМГ подкожно, хотя эффективность такой замены пока мало изучена (уровень доказательности С).

- Пациентам с ФП, нуждающимся в чрескожном коронарном вмешательстве или коронарном шунтировании, может быть назначен аспирин в низких дозах (менее 100 мг/сут) и/или клопидогрель (75 мг/сут) совместно с непрямymi антикоагулянтами для предотвращения миокардиальных ишемических осложнений, хотя такая стратегия лечения недостаточно изучена и сопряжена с повышенным риском кровотечений (уровень доказательности С).
- Для предотвращения кровотечения из места пункции артерии у пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, терапия антикоагулянтами должна быть прекращена, однако сразу же после вмешательства следует возобновить прием антагонистов витамина К с достижением терапевтических значений МНО. На время перерыва в лечении непрямymi антикоагулянтами назначают аспирин, а затем в качестве поддерживающей терапии – комбинацию клопидогреля в дозе 75 мг/сут и варфарина (МНО 2,0-3,0). Клопидогрель следует применять в течение месяца после имплантации непокрытого металлического стента, 3 месяцев – сиролимус-элютинг стента, 6 месяцев – паклитаксел-элютинг стента и 12 месяцев или дольше у отдельных пациентов, для которых прием варфарина может быть продлен в качестве монотерапии при отсутствии коронарных событий. В случае назначения варфарина совместно с клопидогрелем или низкими дозами аспирина его доза должна строго контролироваться (уровень доказательности С).
- У пациентов с ФП моложе 60 лет, не имеющих кардиальной патологии или факторов риска ТЭ (идиопатическая ФП), риск возникновения тромбоемболий при отсутствии лечения считается низким. Соотношение эффективности назначения этим пациентам аспирина для первичной профилактики инсульта и степени риска возникновения кровотечения еще не достаточно изучено (уровень доказательности С).
- Пациентам с ФП, которые перенесли инсульт или системную эмболию, при лечении антикоагулянтами с достижением целевого МНО 2,0-3,0 следует увеличить интенсивность антикоагуляции до максимального уровня МНО 3,0-3,5, а не добавлять к терапии антитромбоцитарные препараты (уровень доказательности С).

#### Класс III

Не рекомендуется длительная АКТ антагонистами витамина К с целью первичной профилактики инсульта у пациентов моложе 60 лет при отсутствии кардиальной патологии (идиопатической ФП) или хотя бы одного фактора риска ТЭ (уровень доказательности С).

### Профилактика тромбоемболий у пациентов с ФП при проведении кардиоверсии

#### Класс I

- Пациентам с продолжительностью ФП более 48 часов или если продолжительность приступа неизвестна, рекомендована антикоагулянтная терапия (МНО 2,0-3,0) в течение 3 недель до КВ и 4 недель

- после нее независимо от ее метода (электрическая или фармакологическая) (уровень доказательности С).
- Для пациентов с продолжительностью ФП более 48 часов и нестабильной гемодинамикой необходима немедленная КВ с одновременным болюсным внутривенным введением гепарина (при отсутствии противопоказаний) с последующей инфузией до увеличения показателей активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ) в 1,5-2 раза от исходного уровня. После этого рекомендуется назначать пероральные антикоагулянты (МНО 2,0-3,0) в течение последующих 4 недель, как и пациентам, подвергающимся плановой кардиоверсии. Эффективность применения НМГ в подобных случаях еще недостаточно изучена (уровень доказательности С).
  - Для пациентов с продолжительностью ФП менее 48 часов, сочетающейся с гемодинамической нестабильностью (стенокардия, инфаркт миокарда, шок, отек легких), показана немедленная КВ без задержки для начала антикоагуляции (уровень доказательности С).

#### Класс IIa

- Необходимость АКТ до и после КВ у пациентов с приступом ФП, продолжающимся 48 часов, основывается на риске возникновения тромбоэмболий у этих больных (уровень доказательности С).
- Проведение ТЭЭхоКГ с целью исключения наличия тромбов в ЛП или в УЛП может быть альтернативой антикоагулянтной терапии до проведения КВ (уровень доказательности С).

- Пациентам, у которых не выявлены тромбы, показана немедленная КВ одновременно с введением НФГ (болюсное внутривенное введение с последующей инфузией до удлинения значимой АЧТВ в 1,5-2 раза от исходного уровня), пока последующая антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К (например, варфарином) не достигнет уровня МНО 2,0 и более (уровень доказательности В). После этого пероральную АКТ (МНО 2,0-3,0) следует продолжать в течение 4 недель, как и у пациентов, подвергающихся плановой КВ (уровень доказательности В). Данные о применении с этой целью подкожного введения НМГ пока ограничены (уровень доказательности С).
  - Пациентам, у которых при помощи ТЭЭхоКГ выявлены тромбы, показано проведение антикоагулянтной терапии (МНО 2,0-3,0) в течение 3 недель до восстановления синусового ритма и 4 недель после и дольше, ввиду того, что даже в случае успешной КВ риск ТЭ у этих пациентов часто остается высоким (уровень доказательности С).
- Проведение АКТ у пациентов с трепетанием предсердий, подвергающихся КВ, идентично таковой у пациентов с ФП (уровень доказательности С).

*Продолжение читайте в следующем номере.*

*Полный текст рекомендаций ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Atrial Fibrillation представлен на сайте [www.esccardio.org](http://www.esccardio.org)*

# Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

## Передплатний індекс – 35272

### Шановні читачі!

**Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в регіональному передплатному агентстві за каталогом у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також в редакції медичної газети «Здоров'я України – XXI сторіччя».**



### Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 7 грн;
- на 6 місяців – 42 грн;
- на 12 місяців – 84 грн.

**Телефон відділу передплати 223-31-96, 223-31-98**

# Влияние покрытий стентов на тромбообразование и развитие рестенозов

**В** настоящее время внутрисосудистые стенты четко разделяются на так называемые голые и активные. Известно, что разнообразные покрытия стентов из различных сплавов обладают неодинаковой склонностью к тромбообразованию на их поверхности и предрасположенностью к развитию рестеноза в стенте (РвС).

Усовершенствования в технологии изготовления и дизайна стентов привели к снижению уровня РвС [1-4]. В восьми клинических исследованиях с участием 22 763 пациентов, которым были имплантированы голые металлические стенты, отмечали развитие подострого тромбоза в 1,2% случаев, варибельность его колебалась от 0,4% (при имплантации стента в один сосуд) до 2,8% (при многососудистом стентировании) [5]. Это клинически важно, поскольку в отличие от рестеноза, который не увеличивает смертность и развивается после 4-6 месяцев, подострый тромбоз связан с увеличением смертности на 20% в первые 6 месяцев после операции [8]. Патопфизиология тромбоза стента обусловлена разнообразными факторами риска [5, 7]. Они непосредственно связаны с особенностями материала, из которого изготовлены стенты, дизайна, покрытия, присоединенных фармакотерапевтических агентов, с количеством и длиной самих стентов.

Мы изучали ответ организма на поверхность и покрытия стентов, а также – стенки сосуда на импланты и приемы, которые применяют для изменения ответа организма на чужеродные конструкции, на основании 60 литературных источников.

## Характеристика металлов

Перед обсуждением покрытий стентов необходимо рассмотреть характеристики самих исходных металлов. Имплантация стента вызывает моментальное размещение тромбоцитов на поверхности его сегментов, развитие острого воспаления, образование грануляционной ткани, инфильтрацию ее гигантскими клетками, пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) и синтез экстрацеллюлярной протеогликановой основы [8]. Степень и серьезность повреждения артерии атеросклеротической бляшкой (АБ) во время установки стента приводит к увеличению воспаления в месте вмешательства и последующему росту неоинтимы. Коррозия стента также может способствовать воспалительному ответу, который ведет к тромбозу и развитию РвС. Оксидная пленка, образующаяся *in vivo* металла, замедляет его

коррозию и незначительно препятствует развитию (из-за миграции частичек коррозии) локальной и общей токсичности [9]. Большинство современных стентов изготовлены из сплава нержавеющей стали  $^{316}\text{L}$ , в состав которого входят железо (60-65%), никель (12-14%) и хром (17-18%). Сплав обладает достаточными антикоррозийными свойствами и радиальной прочностью [10]. Тантал теоретически имеет преимущества перед нержавеющей сталью, поскольку он рентгеноконтрастен и не обладает ферромагнетизмом. Кроме того, на поверхности металла формируется резистентная окисная пленка [11, 13]. Тантал, в отличие от нержавеющей стали, не снижает тромбообразования [13]. Нитинол – сплав, состоящий на 55% из никеля и 45% из титана, имеет удовлетворительную биосовместимость *in vivo* [14], обладает такой же устойчивостью к коррозии, как и нержавеющая сталь. В основном нитинол используют из-за его свойства – памяти формы. Продолжается изучение возможности применения в медицине новых сплавов, таких как ниобий и другие тяжелые металлы, которые замедляют коррозию и обладают такими же механическими свойствами, как и сталь [15]. Сплавы, в состав которых входит кобальт, позволяют делать более тонкие прутья стента, сохраняя при этом небольшую рентгеноконтрастность и радиальную прочность конструкции. Это является клинически значимым, поскольку использование более тонких (50  $\mu\text{m}$ ) прутьев стента связано со снижением уровня клинического и ангиографического РвС [16]. Снижение диаметра самого прута сегмента увеличивает его гибкость, которая является лимитирующим фактором при создании стентов для сосудов малого диаметра. Кроме материала, из которого изготавливают стент, на биосовместимость влияет конструкция стента: геометрия, конфигурация и усовершенствование поверхности [17-19].

## Пассивные покрытия стентов

Для того чтобы создать биологически инертный барьер между поверхностью стента, циркулирующей кровью и эндотелиальной стенкой во многочисленных исследованиях оценивали разные покрытия стентов.

## Золото

В качестве материала для стента золото рентгеноконтрастное, обладает пониженной тромбогенностью и антибактериальными свойствами, хотя во время имплантации в артерию увеличивает формирование неоинтимы [21, 29].

В ходе последних исследований не обнаружены клинические преимущества по сравнению со стандартными стентами, но выявлена повышенная тенденция к развитию РвС [22-27]. Vom Dahl и соавт. провели многоцентровые исследования, в которых приняли участие 204 пациента с голыми (101) и покрытыми золотом (103) стентами одинаковой конструкции [25]. Через 6 месяцев у больных со стентами, покрытыми золотом, были отмечены значительная пролиферация неоинтимы (объем 47 к 41 мм<sup>3</sup>;  $p = 0,04$ ), которую определяли с помощью IVUS, и минимальный диаметр просвета при ангиографии (1,47 к 1,69 мм,  $p = 0,04$ ). При проведении Kastrati и соавт. исследования с голыми (367 пациентов) и покрытыми золотом (364 пациента) стентами через 6 месяцев обнаружили РвС с двух сторон в случае стентов, покрытых золотом (49,7 против 38,1%,  $p = 0,003$ ) [24].

#### Гепарин

Во многочисленных нерандомизированных исследованиях, проводившихся в США, для пассивного фиксированного покрытия стента использовали гепарин. Больные хорошо переносят стенты с фиксированным гепарином, которые могут снижать тромботические осложнения [28-30]. Случаи тромбоза просвета Herascoat™ стента (Cordis Co., США) в клинических испытаниях составляли от 0,1 до 0,7% при остром инфаркте миокарда (ОИМ) [5]. Аналогичные данные получены в европейских странах [30, 31]. Naude и соавт. в исследовании COAST имплантировали 588 пациентам стенты в коронарную артерию (КА) малого диаметра (2,0-2,6 мм): 196 – стенты с голым металлом (JoStent® Abbot Vascular Devices, США), 197 – покрытые гепарином (FlexStent) и 195 – выполнена обычная баллонная ангиопластика. Авторы не отметили большой разницы в развитии подострого тромбоза, хотя он оказался ниже в случаях голого стента и стентов, покрытых гепарином (0,5%), чем при БА (1,0%,  $p = ns$ ) [32].

#### Углерод

Доклиническая оценка алмазоподобного углеродного нанокompозитного пленочного покрытия показала снижение тромбогенности после имплантации стента и гиперплазии неоинтимы [33]. Турбостратический стент (CarboStent™ Sorin, S.p.A., Италия), покрытый пленкой углерода, хорошо переносится больными. Antoniucci и соавт. при обследовании 112 пациентов с относительно высоким риском тромбоза, позднего рестеноза или сосудистой недостаточностью не выявили случаев тромбоза внутри стента или развития ОИМ, уровень РвС при ангиографии спустя 6 месяцев составил 25% (0,81-0,88 мм) [34]. Учитывая возможные анти-тромботические проявления, в исследовании ANTARES провели оценку применения монотерапии аспирином после интракоронарной установки CarboStent у 110 пациентов (76% со стабильной стенокардией, 30% – с комплексными очагами атеросклероза, 32% – с АБ > 15 мм и 28% – с диаметром сосудов < 3 мм). Имплантацию стента в один сосуд проводили у 88% пациентов, которым назначали 10 тыс. ЕД гепарина, но не применяли ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa или введение гепарина после процедуры имплантации [35]. Спустя месяц тромбоза внутри стента отмечено не было, только

в 1,8% случаев наблюдалось развитие не-Q-инфаркта. Через 6 месяцев РвС диагностирован у 12,1% пациентов, но случаев ОИМ или более поздних осложнений не обнаружено [36]. В сравнительных исследованиях CarboStent и стента из нержавеющей стали у 329 пациентов после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в единственном очаге не выявлено никаких различий в основных неблагоприятных сердечных событиях (ОНСС) или в развитии РвС [37].

#### Карбид кремния

Покрытие аморфным водородсвязанным карбидом кремния (a-SiC:H) обладает тромборезистентными свойствами. Carrie и соавт. изучали способность данного покрытия предотвращать тромбообразование при имплантации стента (Tenax™, Biotronik, Германия) у 241 пациента средней группы риска. У 95,4% больных стент установлен без осложнений, с уровнем необходимой реваскуляризации 7,1% и снижением ОНСС [38]. Fournier и соавт. имплантировали стент Tenax™ 206 пациентам высокой группы риска: у 1 пациента развился острый тромбоз, у 1 – не-Q-инфаркт, у 1,9% – через 6 месяцев было проведено повторное ЧКВ по клиническим показаниям [39]. В исследование TRUST (предупреждение рестеноза и острых тромботических осложнений у пациентов с ОНСС) были включены пациенты со стенокардией IIb и IIIb степени по Браунвальду, которым имплантировали стенты Tenax™ и голые стенты [40]. Пациенты получали 30 дней клопидогрель, но использование антагонистов гликопротеинов IIa/IIIb было значительно уменьшено (применяли только у 2% пациентов), чтобы были видны потенциальные возможности покрытия стента. Пациенты с симптомами стенокардии IIIb по Браунвальду, которым имплантировали стент Tenax™, имели уровень смертности или ишемии из-за реваскуляризации поврежденных сосудов через 6 месяцев (4,7 против 15,3%;  $p = 0,02$ ) с тенденцией к снижению в последующие 9 и 18 месяцев.

#### Окись нитрида титана

В начальных доклинических исследованиях отмечалось значительное снижение связывания тромбоцитов с фибриногеном при имплантации стентов, покрытых окисью нитрида титана по сравнению с голыми стентами из нержавеющей стали. Также вызывает интерес снижение на 44-47% ( $p < 0,02$ ) гиперплазии неоинтимы через 6 недель при использовании данного вида покрытия [41].

#### Фосфорилхолин

Фосфорилхолин – природный фосфолипидный полимер, который входит в состав наружной мембраны эритроцитов, где фосфорилхолиновые группы обнаружены в 90% случаев как элементы глицерофосфолипидов и сфингомиелина. Эта биологическая схожесть может придать значительные тромборезистентные свойства фосфорилхолиновому покрытию. В ходе рандомизированных исследований продемонстрировано успешное использование стентов, покрытых фосфорилхолином, даже у тяжелых пациентов. Galli и соавт. наблюдали 100 пациентов, у которых развился ОИМ за 24 часа до вмешательства. Им была проведена ЧКВ с установкой стентов, покрытых фосфорилхолином (средний диаметр

стенга  $3,5 \pm 0,4$  мм, средняя длина –  $17 \pm 4,5$  мм) [42]. После вмешательства не отмечалось ни одного случая острого или подострого тромбоза, в течение следующих 6 месяцев зарегистрированы ОНСС у 13% пациентов. Уровень РвС, подтвержденный ангиографически, составлял 12%. В итальянский регистр BiodivYsio (компания-производителя стентов с фосфорилхолиновым покрытием) [43] включены 218 пациентов, 2/3 из которых имели острый коронарный синдром, 90% из них был поставлен стент с фосфорилхолиновым покрытием. Во время пребывания больных в стационаре был зафиксирован 1 случай смерти и 3 (1,4%) случая ОИМ, у 189 (87%) пациентов в последующие 6 месяцев симптомов рецидива болезни не наблюдалось. Во многоцентровом исследовании SOPHOS (фосфорилхолиновое покрытие стентов) Grenadier и соавт. [44] после ЧКВ с установкой стента, покрытого фосфорилхолином, у 425 пациентов со стенокардией через 6 месяцев уровень смертности и случаев ОИМ составил 3,8%, РвС – 17,7% [45]. Также были имплантированы стенты 97 крайне тяжелым пациентам в сосуды диаметром 2 мм. В ходе исследования диагностирован случай острого тромбоза стента; 10,3% пациентов через 6 месяцев имели рецидивы сердечных болей, 8 из 18 пациентов потребовалась повторная реваскуляризация поврежденных участков.

DISTINCT (bioDIVysio STent IN Controlled Trial) [46] – рандомизированное исследование, в ходе которого 622 пациентам с *de novo* повреждениями (длиной  $\leq 25$  мм, диаметром 3-4 мм) были имплантированы стенты: 313 – покрытые фосфорилхолином BiodivYsio™, 309 – MULTI-LINK DUET™ стенты (Guidant Co., США). Пациенты со стентами с фосфорилхолиновыми покрытиями имели более высокую частоту повреждений передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии ( $p = 0,03$ ) и большую среднюю длину стента (19,5 против 17,9 мм,  $p = 0,01$ ). Несмотря на эти расхождения в основных характеристиках через 6 месяцев результаты установки стентов с фосфорилхолиновым покрытием были практически одинаковы с MULTI-LINK DUET™ стентами по показателям развития РвС, подтвержденного ангиографически (19,7 против 20,1%,  $p = ns$ ). Ни у кого из пациентов с фосфорилхолиновым стентом не было случая подострого тромбоза, в отличие от MULTI-LINK DUET™ стента (0,65%,  $p = ns$ ).

## Активные покрытия стентов

### Антитромботические покрытия

Некоторые антитромботические агенты еще находятся в клинической разработке. Гепарин используют не только как пассивное покрытие для стента, его изучают как активное покрытие на выделяющей основе. Worthle и соавт. [47] применили у 277 крайне тяжелых пациентов активный стент, покрытый гепарином (выделение гепарина на полиаминной платформе), и имплантировали контрольный голый стент. Впоследствии разницы ни в развитии подострого тромбоза (1,9 против 1,3%,  $p = ns$ ), ни в основных неблагоприятных событиях (25,2 против 25,7%,  $p = ns$ ), ни в уровне РвС, подтвержденного ангиографически, через 6 месяцев (33,1 против 30,3%,  $p = ns$ ) отмечено не было. Доклиническая оценка альтернативных антитромботических агентов (гирудина, простагландина I<sub>2</sub>), нанесенных на стенты, обнадеживает, таким образом, планируется проведение дальнейших исследований [48, 49].

### Противовоспалительные покрытия

Хирурги всегда стремятся получить снижение локального воспаления в месте имплантации эндопротеза, учитывая его прямую связь с развитием тромбоза и рестеноза. Проведенное нерандомизированное исследование STRIDE (активный дексаметазон, выделяемый поверхностью стента) не выявило ни одного смертельного случая, связанного с повреждением сердца и ОИМ. Отмечено 2 (3,3%) случая реваскуляризации участка, подвергшегося интервенции. Бинарный рестеноз возник у 13,3% больных через 6 месяцев, на основании этого был сделан вывод о преимуществе имплантации таких стентов у пациентов с нестабильным течением стенокардии, чем у пациентов со стабильным течением заболевания (0,22 против 0,46,  $p = ns$ ) [50]. В отличие от многообещающих доклинических результатов покрытия с антимиграционным металлопротезным ингибитором батимастатом в рандомизированных клинических исследованиях BRILLIANT 1 (Батимастат BB-94 – исследование с использованием BiodivYsio™ активного фосфорилхолинового стента) мало отличаются от показателей, полученных при имплантации голого стента. В стадии изучения находятся клинические исследования по использованию других активных стентов со стероидными противовоспалительными агентами – метилпреднизолона и 17 β-эстрадиола [51, 52]. В исследовании с использованием покрытого эстрогеном стента для снижения рестеноза (EASTER) только у 2 пациентов, которым была проведена имплантация стента, покрытого 17 β-эстрадиолом, через 6 месяцев отмечался подтвержденный ангиографически рестеноз 50% просвета стента. Многообещающе использование бифосфатов (хлороната или алендроната) как противовоспалительных агентов, снижающих макрофагальную активность, поскольку они значительно уменьшают ответ ГМК на повреждение и снижают формирование неоинтимы после стентирования [53].

### Антипролиферативные покрытия

Далеко не все комбинации активных стентов успешны. Проводятся многочисленные рандомизированные исследования с покрытыми сиролимусом (без полимера и с полимерной платформой) стенты с паклитакселем [1-4], которые показали значительное и длительное снижение рестеноза и дают надежду на устранение РвС после ЧКВ. Несколько других агентов, в том числе аналоги сиролимуса и паклитаксела, ангиопептин и ингибиторы тирозинкиназы, находятся в стадии изучения. Агиографические и клинические заключения 14 рандомизированных исследований, в которых участвовали 5 747 пациентов, в сравнении активных и голых стентов, описаны Hill и соавт. в систематизированном очерке [54]. При рассмотрении новых препаратов или устройств внимание акцентируется на безопасности и эффективности (в большей степени на безопасности), особенно при лечении инфаркта миокарда. Снижение рестеноза – желаемый, но отнюдь не достигнутый результат. Hill и соавт. в метаанализе по результатам имплантации активных стентов не обнаружили снижения смертности или числа развития нефатального ОИМ [56-58]. Тромбозы стентов встречаются

у больных в 0,5-1,9% случая установки голых стентов из 652 пациентов с 776 установленными активными стентами с октября 2002 по апрель 2003 года, которых наблюдали на протяжении 100 дней, у 7 развился тромбоз стента в течение 2-13 дней (1,7%), у 1 – ST-инфаркт на 39-й день, который был ангиографически подтвержден. Отмена антитромбоцитарной терапии строго ассоциируется с острым тромбозом стентов [59].

В метаанализе 10 рандомизированных исследований с участием 5 066 пациентов в течение 6-12 месяцев после имплантации активных и голых стентов значительных различий в смертности больных с разными типами стентов не обнаружено (0,12%, 95% ДИ 0,34-0,58%,  $p = 0,6$ ) и среди всех видов инфарктов (0,04%, 95% ДИ 0,72-0,81%,  $p = 0,91$ ). Выявлено умеренное увеличение риска Q-инфаркта в случае активных стентов (0,36%, 95% ДИ 0,04-0,77%,  $p = 0,08$ ), но не было разницы в не-Q-инфаркте (-0,26%, 95% ДИ 0,95-0,43%,  $p = 0,47$ ). Активные стенты показали более высокий риск тромбозов (0,29%, 95% ДИ 0,08-0,66%,  $p = 0,13$ ) [60].

Важность выбора подходящего полимера стала выходить на первый план после гистопатологического изучения атеросклеротических участков, полученных от больных, которым проводили имплантацию QuaDS-QP2 стента. Было доказано, что использование активного стента с неразлагающейся полиакрилатовой платформой может способствовать развитию воспаления, замедлять ожидаемое излечение и вызывать чрезмерный пролиферативный ответ даже на одновременный контакт с полимером [55, 61]. Новые платформы для доставки лекарственных веществ с многочисленными дырочками, прорезанными лазером, которые аккумулируют и выделяют различные средства в разное время, предлагает Conor MedStent™ (Conor Medsystems Inc., США). Разработаны биоабсорбционные полимеры, рассасывающие соединения полимера с лекарством и биоабсорбционные стенты. Janus CarboStent™ (Sorin S.p.A., Италия) содержит полное покрытие Carbofilm, которое позволяет наносить на него лекарство и выделять его из глубоких структур, находясь на внешней поверхности стента. Доклинические исследования с использованием такролимуса показали умеренные признаки воспаления и значительное снижение пролиферации интимы по сравнению с голым стентом [62]. Модификации покрытия стента могут быть полезны, покрытие фосфорилхолином должно быть толщиной ~0,1  $\mu\text{m}$ , чтобы быть биосовместимым. Если увеличить толщину покрытия на внешней поверхности стента, то можно адсорбировать низкомолекулярные средства для доставки их в стенку сосуда. Более высокая молекулярная масса средств может быть адсорбирована с помощью фосфорилхолинового покрытия, что делает возможным взаимодействие с негативно заряженными группами, которые найдены у многих больших биологических молекул, таких как фрагменты антисенсорной DNA и антитела. Обнадёживают доклинические исследования аналога рапамицина АВТ-578, выделяющегося с фосфорилхолиновой платформы Medtronic S8 Driver™ стента и хромированного кобальтом BiodivYsio™ стента [63].

Целью одного из последних исследований была оценка ответа КА свиньи на новый паклитаксел, выделяющий неполимерный хромированный кобальтом стент, покрытый пористыми углеродными наночастицами.

Активные стенты на основе полимеров достоверно снижают рестенозы. Тем не менее, присутствие полимеров, скорее всего, инициирует и поддерживает воспаление и таким образом приводит к появлению поздних осложнений. Шестнадцать стентов с двумя различными дозами паклитаксела были установлены в КА свиней. Кроме того, дополнительно изучали 8 хромированных кобальтом стентов с биодеструктурируемыми полимерными покрытиями. Животных через 6 недель после установки стентов забили и провели их гистоморфометрический анализ. Результаты сравнивали в трех группах. Хромированные кобальтом стенты с углеродным покрытием как с низкой, так и средней дозами паклитаксела, показали приемлемые характеристики в отношении эндотелизации, гиперплазии неоинтимы, процента диаметра стеноза, воспалительной реакции и тенденции к отложению фибрина по сравнению с историческими данными по стенту CYPHER™. Стенты, покрытые полилактином и полилактин-ко-гликолидом биодеструктурируемыми полимерами, с содержанием 0,7  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  паклитаксела дали плохие результаты. Кроме того, обнаружены слабая эндотелизация, более сильные гиперплазия неоинтимы и процент диаметра стеноза, больший воспалительный ответ и тенденция к отложению ( $p < 0,01$  для всех параметров). Эта принципиальная оценка демонстрирует безопасность и эффективность новых хромированных кобальтом стентов с углеродным покрытием с низкими и средними дозами паклитаксела [64].

Новые подходы для улучшения тромборезистентности были продемонстрированы при использовании покрытия антителами к CD34, которые сделали возможным захват естественно возникающих и циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток. Эти покрытия при проведении доклинических исследований ускоряли заживление с помощью гладкой эндотелизации вокруг и между прутьев стента и снижение гиперплазии неоинтимы [65].

Хотя сами по себе активные стенты не вызывают повышенного риска подострого тромбоза по сравнению с голым металлом, но возрастание случаев повреждений и клинических осложнений при использовании активных стентов требует дальнейшей регистрации и адекватной оценки случаев тромботических осложнений. Очень важны аккуратная техника при выполнении ЧКВ, полный охват повреждения. Необходимо удостовериться, что зона повреждения баллоном внутри зоны действия стента, а также использование постдилатации находится там, где надо снизить риск тромбоза стента. В некоторых случаях рекомендации исследования с помощью IVUS могут помочь избежать ошибок в измерениях, исправить неправильное положение после установки активных стентов, исключить опасность развития кровотечения, так как после их имплантации назначают блокаторы рецепторов гликопротеинов Пб/Ша и пролонгированную двойную антитромботическую терапию [5].

В настоящий момент, пока ЧКВ держит пальму первенства как более часто используемый метод при реваскуляризации КА, технологические усовершенствования делают возможным увеличение их использования при многососудистых, комплексных поражениях и поражениях малых сосудов [66].

## Выводы

Необходимость изучения влияния разнообразных покрытий стентов для обеспечения инертного (изолирующего) барьера между покрытием стента, циркулирующей кровью и стенкой сосуда очевидна. Некоторые пассивные покрытия стентов, включая углерод, силиконовый карбид и фосфорилхолин, хорошо переносятся пациентами при клинических исследованиях и могут снизить случаи подострого тромбоза стентов у тяжелых больных, хотя они и не приводят к четкому снижению рестеноза. Активные стенты дают преимущество при использовании антипролиферативных веществ и снижают случаи рестеноза. Впрочем, ЧКВ сопряжено с разнообразными осложнениями. Поэтому для обеспечения безопасности пациента используют как активные, так и голые стенты, которые подбирают индивидуально. В случаях комплексного внедрения (при установке стентов в сосуды малого диаметра и тромбосодержащих поражениях артерий) они должны быть четко разработаны. Тромборезистентные покрытия могут повышать безопасность, особенно при крайне тяжелых повреждениях.

Модификации сплавов для изготовления стента, конструкции, геометрии, конфигурации, улучшение свойств поверхности благодаря разработке новых технических условий должны повышать биосовместимость внутрисосудистых конструкций.

## Литература

- Schofer J., Schluter M., Gershlick A.H. et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS) // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 1093-1099.
- Colombo A., Drzewiecki J., Banning A. et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 788-794.
- Gershlick A., de Scheerder I., Chevalier B. et al. Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: the European evaluation of paclitaxel Eluting Stent (ELUTES) trial // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 487-493.
- Stone G.W., Ellis S.G., Cox D.A. et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease // *N Engl J Med*. – 2004. – Vol. 350. – P. 221-231.
- Kereiakes D.J., Choo J.K., Young J.J., Broderick T.M. Thrombosis and Drug-Eluting Stents: A Critical Appraisal // *Rev Cardiovasc Med*. – 2004. – Vol. 5. – P. 9-15.
- Cutlip D.E., Baim D.S., Ho K.K.L. et al. Stent Thrombosis in the Modern Era // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 1967-1971.
- Honda Y., Fitzgerald P.J. Stent Thrombosis. An Issue Revisited in a Changing World // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 2-5.
- Virmani R., Farb A. Pathology of in-stent restenosis // *Curr Opin Lipidol*. – 1999. – Vol. 10. – P. 499-506.
- Robinson K.A., Roubin G.S., King S.B. 3rd. Long-term intracoronary stent placement: arteriographic and histologic results after 7 years in a dog model // *Cathet Cardiovasc Diagn*. – 1996. – Vol. 38. – P. 32-37.
- Gotman I. Characteristics of metals used in implants // *J Endourol*. – 1997. – Vol. 11. – P. 383-389.
- Rothman M.T., Serruys P.W., Grollier G. et al. Angiographic and Clinical One-Year Follow-Up of the Cordis Tantalum Coil Stent in a Multicenter International Study Demonstrating Improved Restenosis Rates When Compared to Pooled PTCA and BENESTENT-I Data: The European Antiplatelet Stent Investigation (EASI) // *Cathet Cardiovasc Interv*. – 2001. – Vol. 52. – P. 249-259.
- Taylor A. Metals. In: Sigwart U. ed. *Endoluminal Stenting*. – London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo: WB Saunders, 1996. – P. 28-33.
- Scott N.A., Robinson K.A., Nunes G.L. et al. Comparison of the thrombogenicity of stainless steel and tantalum coronary stents // *Am Heart J*. – 1995. – Vol. 129. – P. 866-872.
- Verheye S., Salame M.Y., Robinson K.A. et al. Short- and long-term histopathologic evaluation of stenting using a self-expanding nitinol stent in pig carotid and iliac arteries // *Cathet Cardiovasc Intervent*. – 1999. – Vol. 48. – P. 316-323.
- Eberli F.R., Windecker S. The Lunar coronary stent system. In: Serruys P.W., Rensing B.J., editors. *Handbook of coronary stents*. – London: Martin Dunitz, 2002. – P. 141-146.
- Kastrati A., Mehilli J., Dirschinger J. et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STERO) trial // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 2816-2821.
- Boekstegers P. The AMG Arthos and Arthos-Inert Coronary Stent Implantation Systems. In: Serruys P.W., Rensing B.J., editors. *Handbook of coronary stents*. – London: Martin Dunitz, 2002. – P. 1-8.
- Sheth S., Dev V., Jacobs H. Prevention of subacute thrombosis by polymer – Polyethylene oxide-heparin coating in the rabbit carotid artery // *J Am Coll Cardiol*. – 1995. – Vol. 25. – P. 348A.
- De Scheerder I., Verbeken E., van Humbeeck J. Metallic surface modification // *Semin Intervent Cardiol*. – 1998. – Vol. 3. – P. 139-144.
- Alt E., Schomig A. The Inflow Coronary Stent. In: Serruys P.W., Kutryk M.J.B., editors. *Handbook of coronary stents*. – London: Martin Dunitz, 1996. – P. 265-273.
- Tanigawa N., Sawada S., Kobayashi M. Reaction of the aortic wall to six metallic stent materials // *Acad Radiol*. – 1995. – Vol. 2. – P. 379-384.
- Harding S.A., McKenna C.J., Flapan A.D. et al. Long-term clinical safety and efficacy of NIROYAL vs NIR intracoronary stent // *Cathet Cardiovasc Intervent*. – 2001. – Vol. 54. – P. 141-145.
- Cremonesi A., Benit E., Carlier M. et al. Multicenter registry to evaluate the efficacy of the NIROYAL stent in de novo or restenotic coronary stenosis // *J Invas Cardiol*. – 2000. – Vol. 12. – P. 225-232.
- Kastrati A., Schomig A., Dirschinger J. et al. Increased risk of restenosis after placement of gold-coated stents // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 2478-2483.
- Vom Dahl J., Haager P.K., Grube E. et al. Effect of gold coating of coronary stents on neointimal proliferation following stent implantation // *Am J Cardiol*. – 2002. – Vol. 89. – P. 801-805.
- Park S.J., Lee C.W., Hong M.K. et al. Comparison of gold-coated NIR stents with uncoated NIR stents in patients with coronary artery disease // *Am J Cardiol*. – 2002. – Vol. 89. – P. 872-875.
- Edelman E.R., Seifert P., Groothuis A. et al. Gold-coated NIR stents in porcine coronary arteries // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 429-434.
- De Scheerder I., Wang K., Wilczek K. et al. Experimental study of thrombogenicity and foreign body reaction induced by heparin-coated coronary stents // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95. – P. 1549-1553.
- Vrolix M.C., Legrand V.M., Reiber J.H. et al. Heparin-coated Wiktor stents in human coronary arteries (MENTOR trial) // *Am J Cardiol*. – 2000. – Vol. 86. – P. 385-389.
- Gupta V., Fischell T.A., Aravamuthan B.R. et al. Use of Heparin-Coated Stents to Reduce Subacute Stent Thrombosis: Outcome in «Real-World» Patients // *Am J Cardiol*. – 2002. – Vol. 90. (Suppl 6A). – P. 7H.

*Полный список литературы, включающий 66 пунктов, находится в редакции.*

# Ишемический инсульт, парадоксальная церебральная эмболия и открытое овальное окно

**И**нсульт вследствие высокой распространенности в популяции по сей день сохраняет лидирующие позиции в структуре общей заболеваемости и смертности населения [1, 4]. Ежегодно в России регистрируется до 450 тысяч новых случаев острых нарушений мозгового кровообращения, из них 80% приходится на долю ишемических инсультов, развитие которых сопряжено с множеством различных причин. С точки зрения гетерогенности ишемического инсульта выделяют следующие основные патогенетические подтипы: атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, гемодинамический, а также инсульт по типу гемореологической микроокклюзии [4]. Вместе с тем, несмотря на широкое использование высокотехнологичных методов обследования, в структуре ишемического инсульта 8-40% отводится инсульту неуточненной этиологии (криптогенному).

В последние годы все больший интерес исследователей вызывает проблема парадоксальной эмболии как причины ишемического инсульта. В целом парадоксальная эмболия рассматривается как один из источников кардиогенной эмболии наряду с патологией клапанов и камер сердца [29]. Частота кардиоэмболического инсульта составляет около 20-30% среди ишемических нарушений мозгового кровообращения, а у больных молодого возраста может достигать 40% [9, 22], что подчеркивает значимость идентификации конкретной причины развития мозговой катастрофы с целью вторичной профилактики.

Особое внимание привлекает к себе открытое овальное окно (ООО) как основной путь реализации парадоксальной эмболии [2, 14, 52]. По данным различных исследователей, ООО выявляют у 27-35% населения во всех возрастных группах [7]. При этом у лиц в возрасте до 55 лет с криптогенным инсультом ООО обнаруживают в 46-47% случаев [2, 52]. Более высокая распространенность ООО отмечена в семьях молодых пациентов с криптогенным инсультом [12].

ООО представляет собой клапанное сообщение между предсердиями, обеспечивающее в эмбриональном периоде прохождение артериальной крови в левое предсердие из правого, минуя нефункционирующие сосуды легких. Данный механизм обеспечивает снабжение эмбриона кислородом, преждевременное внутриутробное закрытие овального окна приводит к гибели плода [50]. У большинства людей после рождения овальное окно закрывается на первом-втором году жизни [19, 47], однако у 27-30% лиц

в популяции оно остается открытым [28]. Вместе с тем наличие клапана над овальной ямкой препятствует сбросу крови справа налево, поскольку давление в левом предсердии больше, чем в правом, поэтому незаращение овального окна связано с нормальным процессом эмбриогенеза межпредсердной перегородки [50].

Наличие ООО расценивается не как патология, а как вариант нормального строения сердца [10], однако при определенных условиях (кашель, физическая нагрузка, натуживание) давление в правом предсердии увеличивается, и возникает так называемый право-левый шунт, играющий важную роль в возникновении парадоксальной эмболии [32]. Помимо ООО, путями движения эмбола могут быть истинные дефекты межпредсердной перегородки, внутривенные шунты и в очень редких случаях – дефекты межжелудочковой перегородки [3, 55]. Источником эмболов при парадоксальной эмболии чаще всего является система нижней полой вены: преимущественно вены нижних конечностей, а также вены малого таза, что более характерно для женщин. При некоторых формах ООО («слепой мешок») тромбы могут образовываться в просвете самого отверстия [7].

Одно из первых документированных указаний на возможность парадоксальной эмболии можно отнести к 1877 году, когда J. Cohenheim при вскрытии молодой женщины, умершей от инсульта, обнаружил ООО и сделал предположение о проникновении через него тромбов из венозной системы в церебральные артерии [7]. Многочисленные последующие исследования убедительно продемонстрировали тесную взаимосвязь ООО с криптогенным инсультом. P. Lechat и соавт. в 1988 году выявили значительное преобладание ООО у пациентов, перенесших инсульт, по сравнению со здоровыми лицами [41]. Также обнаружена более частая идентификация ООО у лиц, перенесших криптогенный инсульт, чем у пациентов с установленной причиной инсульта [24, 38, 41].

Несмотря на накопленные данные, в настоящее время отсутствует единая точка зрения на ООО – как самостоятельную причину инсульта, прежде всего из-за казуистичности развития подобного церебрального поражения. Например, одним из условий парадоксальной эмболии является повышение давления в правом предсердии, вследствие чего возникает шунтирующий кровоток справа налево. В спокойном состоянии такой градиент давления может возникать только в начале систолы желудочков или же при легочной гипертензии и при пробе Вальсальвы [38].

Однако последние обстоятельства редко имели место у пациентов с ООО и криптогенным инсультом [26]. Кроме того, не всегда у данной категории больных выявляются венозные тромбозы, считающиеся основным субстратом парадоксальной эмболии. По данным С. Stollberger и соавт. (1993), из 42 пациентов с артериальными эмболиями и ООО тромбоз глубоких вен обнаружен лишь у 24 человек [56]. D. Rapoux и соавт. (1993) выявили данную патологию у 30% пациентов с ООО и инсультом [52], Н. Lethen и соавт. (1997) — у 5 (10%) из 53 лиц с ООО [42]. Другие авторы приводят следующие результаты: в 33% случаев — тромбоз глубоких вен ног, в 14% — тромбы в правом предсердии, в 25% случаев — поражение вен малого таза [21, 34]. Таким образом, в большинстве наблюдений криптогенного инсульта, ассоциированного с ООО, отсутствуют убедительные данные, свидетельствующие в пользу наличия и проникновения тромба из венозной системы в артериальную. В связи с этим логичными представляются попытки поиска других возможных, сопряженных с ООО, источников эмболий, способных увеличить риск ишемического инсульта.

Одним из таких нарушений, относящихся к разряду потенциальных источников кардиоцеребральной эмболии, является аневризма межпредсердной перегородки (АМПП) [31, 45, 49, 58]. С целью уточнения роли АМПП как независимого фактора развития ишемического инсульта L. Cabanes и соавт. (1993) изучали наличие и частоту АМПП и ООО у пациентов моложе 55 лет, перенесших ишемический инсульт [17]. Установлено, что наличие как ООО, так и АМПП были в значительной степени ассоциированы с криптогенным инсультом. При этом риск цереброваскулярных событий у пациентов с сочетанием АМПП и ООО был в 33 раза выше, чем у больных с инсультом без данных кардиальных аномалий. J.P. Hanna и соавт. (1994) провели анализ данных эхокардиографических исследований для оценки предрасположенности к ишемическому инсульту у больных с ООО [30]. Из 615 трансэзофагальных эхокардиограмм в 74 случаях выявлено ООО. Пациенты были разделены на три группы: в первую включили больных с ООО как наиболее вероятной причиной инсульта; во вторую — лиц с ООО как наименее вероятной причиной инсульта и наличием других возможных его причин; в третью группу были отобраны пациенты без нарушения мозгового кровообращения. АМПП в первой группе определили в 38% случаев, во второй — в 10% и в третьей группе — в 8% наблюдений. Шунтирующий кровоток справа налево зарегистрирован в 88% случаев в первой группе, в 86% — во второй и в 60% — в третьей.

В рамках проекта PFO-ASA study [39] обследован 581 молодой пациент с криптогенным инсультом, из которых у 267 (45,9%) выявлено ООО, у 61 (10,5%) — АМПП, причем у 51 из них данные аномалии сочетались, в то время как всего в 10 наблюдениях АМПП встречалась у пациентов без ООО. Кроме того, оценивали величину шунтирующего кровотока справа налево. Пациентов распределили по этому признаку на группы с малым, средним и большим шунтом. Частота выявления АМПП увеличивалась пропорционально размерам шунта: 4,4% — при шунтах малых размеров,

12,5 и 25% — средних и больших размеров соответственно.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

- риск возникновения ишемического инсульта возрастает при наличии ООО либо АМПП и значительно повышается при сочетании этих двух аномалий;
- при одновременной регистрации АМПП и ООО риск инсульта намного выше, чем у пациентов без кардиальных аномалий;
- венозные тромбозы обнаруживают нечасто, что не позволяет говорить о парадоксальной эмболии как о ведущем механизме развития инсульта, ассоциированного с ООО.

Одним из важных факторов риска ишемического инсульта являются различные тромбофилические состояния [8, 11]. Однако при всем обилии данных имеется очень незначительное число работ, посвященное исследованию системы гемостаза при ООО и оценке риска инсульта при комбинации ООО с различными нарушениями гемостаза. В литературе встречаются единичные сообщения о случаях ишемического инсульта у молодых лиц при сочетании ООО с некоторыми гиперкоагуляционными состояниями. В частности, G. Bezzi и соавт. (2002) сообщают о 47-летнем мужчине, перенесшем ишемический инсульт, у которого не выявлено каких-либо изменений магистральных артерий головы, эмбологенных источников и тромбов в левых камерах сердца. При проведении чреспищеводной эхокардиографии обнаружено ООО, а при исследовании системы гемостаза — гетерозиготную мутацию фактора Лейдена [13]). Вместе с тем не получено убедительных доказательств, что именно сочетание этих факторов сыграло решающую роль в развитии ишемического инсульта у данного пациента.

При изучении взаимосвязи тромбофилических состояний и ООО получены противоречивые результаты. Так, F. Carod и соавт. (2006) обследовали пациенток с ишемическим инсультом в возрасте от 15 до 45 лет. Всем выполнены томографическое исследование вещества мозга, магистральных артерий головы, транскраниальная доплерография с контрастированием и эмболодетекцией, а также исследование системы гемостаза [18]. Изучены уровни гомоцистеина, антитромбина III, протеинов С и S, а также наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину, антинуклеарных антител, мутации фактора Лейдена и метилтетрагидрофолатредуктазы. Было показано, что частота встречаемости различных тромбофилий у пациентов с ООО и без него существенно не различалась.

S. Sastry и соавт. (2006) в своем исследовании также пытались оценить роль сочетания центрального венозно-артериального шунта и тромбофилий в развитии инсульта у молодых пациентов с инсультом и инфарктом миокарда [53]. В процессе обследования проведены основные клинические и лабораторные исследования, а также тесты на наличие ООО. Статистически значимого сочетания ООО с тромбофилиями выявлено не было. Напротив, V. Karttunen и соавт. (2003) считают, что такие нарушения гемостаза, как мутации фактора Лейдена и протромбина, могут способствовать развитию парадоксальной эмболии [35]. Авторы исследовали

различные тромбофилические состояния в зависимости от наличия ООС. В результате установлено, что мутации фактора Лейдена и протромбина чаще встречались у пациентов с ООС, чем без него. Механизмом всех инсультов, по мнению авторов, являлась парадоксальная эмболия, так как у всех пациентов с тромбофилиями инсульту предшествовали ситуации, аналогичные пробе Вальсальвы, что все же позволяет предположить связь между парадоксальной эмболией и гиперкоагуляционными состояниями (в частности, мутации фактора Лейдена, мутации протромбина и другими наследственными коагулопатиями).

Таким образом, вопрос о сочетании ООС и различных нарушений системы гемостаза, а также о потенцировании риска при наличии этих аномалий до сих пор остается предметом дискуссий и требует дальнейшего детального изучения.

Очень важную роль в изучении проблемы парадоксальной эмболии играет прижизненная диагностика ООС. Увеличение интереса к ООС как к фактору риска развития инсультов сопровождается развитием различных методов инструментальной диагностики, которые могли бы с максимальной точностью и достоверностью выявлять либо сам вариант строения межпредсердной перегородки, либо готовность к парадоксальной эмболии. При этом диагностическая процедура должна быть неинвазивной, доставлять как можно меньший дискомфорт пациенту и не вызывать осложнений.

V. Karttunen и соавт. (2001) предложили проводить диагностику ООС путем выявления десатурации крови с помощью пульсоксиметрии — метода, долгое время применяющегося для оценки концентрации кислорода в крови [36]. Метод основан на поглощении гемоглобином красного и инфракрасного спектров в тканях и регистрирует оксигенацию крови. Данный метод также подразумевает применение нагрузочных проб, таких как велоэргометрия, тредмил-тест. Уменьшение оксигенации крови доказывает нагрузочную гипоксемию, которая косвенно позволяет заподозрить ООС.

В настоящее время более значимую позицию среди методов диагностики ООС занимают трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография с контрастированием или без [6, 10], а также транскраниальная доплерография с внутривенным контрастированием и эмболдетекцией [5, 33].

При трансторакальной эхокардиографии с достаточной точностью выявляются различные клапанные нарушения, пороки развития, изменения сократимости и аневризма левого желудочка, тромбы в левых отделах сердца. Кроме того, визуализация гипермобильной межпредсердной перегородки, локальной турбулентности кровотока в области межпредсердной перегородки, а также АМПП позволяет заподозрить наличие патологического сообщения между правым и левым предсердием. Однако вследствие недостаточной разрешающей способности при трансторакальном доступе собственно наличие межпредсердного шунта можно выявить, в основном, у детей даже несмотря на применение цветового доплеровского кодирования [10]. Напротив, при трансэзофагеальной эхокардиографии датчик располагается максимально близко к перегородке, что позволяет с достаточной степенью точности оценить межпредсердную перегородку и наличие ООС [23].

M. Di Tulio и соавт. (1993) провели сравнительное изучение трансторакальной, трансэзофагеальной эхокардиографии с контрастированием в сопоставлении с другой неинвазивной методикой — контрастной транскраниальной доплерографией с эмболдетекцией [25]. При обследовании пациентов с острым ишемическим инсультом получены следующие результаты: при трансэзофагеальной эхокардиографии ООС выявлено у 19 из 49 пациентов. При транскраниальной доплерографии эта аномалия была обнаружена у 13 пациентов, что свидетельствовало о 68% чувствительности и 100% специфичности данного метода. Наименее чувствительным тестом оказалась трансторакальная эхокардиография: при этом исследовании ООС выявлено всего у 9 пациентов. Более того, чувствительность традиционной трансторакальной эхокардиографии с контрастированием (взболтанная взвесью физиологического раствора с воздухом), использовавшейся для выявления право-левого шунта и АМПП, оказалась почти в 2 раза меньше, чем при чреспищеводной эхокардиографии с аналогичным по составу и дозе контрастом [25, 46]. Таким образом, чреспищеводная эхокардиография с контрастированием и транскраниальная контрастная доплерография с эмболдетекцией зарекомендовали себя как наиболее чувствительные методы диагностики ООС.

В отличие от достаточно чувствительной чреспищеводной эхокардиографии, для проведения транскраниальной доплерографии с контрастированием и эмболдетекцией не требуется отдельной малой операционной, формирования специальной врачебной бригады и анестезиологического обеспечения. Немаловажно также то, что транскраниальная контрастная доплерография не причиняет пациенту дискомфорта и не связана с опасностью для здоровья и жизни обследуемого. По данным различных литературных источников, частота выявления ООС с помощью данного метода значительно превосходит таковую при трансторакальной эхокардиографии с контрастированием [7]. Согласно данным Американской академии неврологии (2004), чувствительность контрастной транскраниальной доплерографии составляет 70-100%, а специфичность — более 95%; по данным С. Arquizan и соавт. (2001), чувствительность и специфичность достигают 90,5 и 82,9% соответственно [12]. Метод контрастной транскраниальной доплерографии позволяет не только выявлять наличие ООС, но и косвенно — по количеству микроэмболических сигналов — судить о его размере, что играет важную роль для выбора дальнейшей тактики лечения больного.

Суть метода контрастной транскраниальной доплерографии заключается в регистрации сигналов от введенного через кубитальный катетер внутривенно контрастного вещества, поступающего благодаря право-левому шунтированию через левые отделы сердца, аорту и сонные артерии в средние мозговые артерии. Для мониторинга используется головной шлем с фиксированными к нему двумя ультразвуковыми датчиками с частотой сигнала 2 мГц. Состав контрастного вещества: в одном шприце — 9 мл 0,9% физиологического раствора натрия хлорида, во втором — 1 мл стерильного воздуха [12, 51]. Шприцы фиксируют к тройнику, который соединен с внутривенным катетером через короткую полимерную

трубку. В шприц с физиологическим раствором осуществляется забор 0,5 мл венозной крови пациента. При помощи поршней содержимое двух шприцев смешивают до образования контраста с видимыми микропузырьками воздуха и наполняют им один из шприцев. Затем его содержимое в течение 4–5 секунд болюсно вводят в вену пациента и регистрируют микроэмболические сигналы в покое. Через несколько минут проводят повторную процедуру, но с использованием пробы Вальсальвы, так как в покое сигналы могут не фиксироваться, а этот тест наиболее часто способствует изменению градиента давления между предсердиями и открытию имеющегося право-левого шунта. Пациенту вводят контрастное вещество, затем он тужится в течение 10 секунд, поддерживая определенное давление (40 мм рт. ст.), контролируемое при помощи манометра, и по команде быстро выдыхает [48]. Микроэмболические сигналы имеют специфические характеристики, что позволяет дифференцировать их от других микроэмболических частиц и артефактов [5, 48]. В случае положительного результата теста производится подсчет числа сигналов с последующей классификацией, характеризующей размер шунта.

В мире данная методика в последние годы применяется как рутинный метод обследования больных, перенесших инсульт неясной этиологии, следовательно, позволяет выявлять больных – кандидатов на проведение чреспищеводной эхокардиографии. В литературе не обнаружено сообщений об осложнениях данного метода обследования, как и при чреспищеводной эхокардиографии с контрастом, аналогичным по составу и дозировке.

Несмотря на вышеперечисленные преимущества, транскраниальной доплерографии с эмболотекцией выявляет не собственно ООС, а патологический шунт. Вероятно, наиболее оптимальным является сочетание транскраниальной доплерографии с чреспищеводной эхокардиографией. Это позволяет обнаружить не только готовность к парадоксальной эмболии, но и верифицировать ее возможную причину, оценить точные размеры шунта, что в дальнейшем может играть немаловажную роль в тактике ведения больных, в том числе и при решении вопроса о хирургическом закрытии дефекта.

Аспекты вторичной профилактики ишемического инсульта, ассоциированного с ООС, на современном этапе остаются не только актуальными, но и весьма спорными. Данной проблеме посвящено большое количество литературных публикаций. Дискуссии разворачиваются вокруг консервативной терапии (применение антиагрегантов и антикоагулянтов) и хирургического вмешательства, заключающегося в чрескожном закрытии ООС при помощи специальных окклюдеров. Несмотря на то что полное интервенционное закрытие ООС наблюдается у 80–95% пациентов, по различным данным, оно может происходить не в течение первых суток, а до полугода, в связи с чем предлагается проводить трансэзофагеальную эхокардиографию непосредственно после операции, через месяц, затем через 3 и 6 месяцев [43]. У некоторых больных описано существование так называемого резидуального (функционально не значимого) шунта [16, 37, 44]. Кроме того, возможны осложнения оперативного закрытия

ООС: эмболизация частями окклюдера, эрозия ткани в месте его установки, перикардит, тромбообразование на поверхности устройства, инфекционные осложнения, смещение окклюдера, его поломка, аритмии, боль в груди. По разным данным, частота осложнений составляет всего 1–4% всех манипуляций [7].

До настоящего времени рандомизированных исследований, оценивающих риск развития повторного цереброваскулярного события при применении антиагрегантов и антикоагулянтов и при закрытии ООС, не проводилось. Вместе с тем известно, что риск развития повторного инсульта у больных, применяющих антитромботическую терапию, составляет от 4% в год и выше [14, 20]. В то же время риск развития инсульта у пациентов, подвергшихся операции по закрытию ООС, составляет менее 4% [15]. Операция позволяет избежать длительного приема варфарина, увеличивающего риск серьезных кровоизлияний, особенно в молодом возрасте [27]. Кроме того, пациенты психологически чувствуют себя лучше после закрытия ООС. Однако до сих пор не существует убедительных данных, свидетельствующих в пользу хирургического вмешательства, по сравнению с длительным приемом антиагрегантов, антикоагулянтов или комбинации этих средств.

Что касается консервативной терапии, то целесообразно привести данные В. Сугес и соавт. (1999), проводивших ретроспективное исследование у 90 пациентов моложе 60 лет, перенесших ишемический инсульт, у 52 из которых было выявлено ООС [22]. В группе пациентов, получавших аспирин или не получавших никакой терапии, риск развития повторного инсульта был втрое выше по сравнению с пациентами, применявшими варфарин. В другом рандомизированном исследовании у 98 пациентов с ООС и криптогенным инсультом показано статистически незначимое уменьшение риска развития нарушений мозгового кровообращения при сравнении эффекта варфарина и его комбинации с аспирином [31].

В пользу применения антиагрегантов и антикоагулянтов высказывались D.C. Tong и K.J. Becker (2004). По их мнению, не все пациенты с ООС, перенесшие инсульт, должны подвергаться хирургическому лечению [57]. Этому есть несколько причин. Во-первых, окончательно не доказана связь криптогенного инсульта и ООС. Помимо этого, даже если есть подозрение на парадоксальную эмболию как на причину инсульта, нет исследований, сравнивающих эффективность консервативной терапии и хирургического вмешательства. Как считают M.J. Landzberg и соавт. (2004), к закрытию ООС следует прибегать в следующих случаях: при наличии ассоциированных гиперкоагуляционных состояний и при состоявшемся повторном криптогенном инсульте, несмотря на применение антикоагулянтов или антиагрегантов [40].

Согласно требованиям американского колледжа торакальных хирургов, больным, перенесшим криптогенный инсульт, ассоциированный с изолированным ООС, рекомендована терапия антиагрегантами [38]. В случае сочетания ООС с АМПП и/или гиперкоагуляционными состояниями необходимо рекомендовать терапию антикоагулянтами, а при непереносимости или противопоказаниях к ним – антиагрегантами.

При выявлении, помимо всего вышперечисленного, тромбозов глубоких вен рекомендуется длительная терапия антиагрегантами после проведения курса лечения варфарином. Более того, авторы отдают предпочтение длительной терапии варфарином у пациентов с венозными тромбозами, гиперкоагуляционными состояниями, а также у лиц с высоким риском повторного инсульта (АМПП, шунт больших размеров, множественные инфаркты мозга, предшествующие инсульту ситуации, аналогичные пробе Вальсальвы). Что же касается хирургического лечения, то в США чрескожному закрытию ООО подвергаются только пациенты с повторным инсультом, ассоциированным с ООО и возникшим на фоне применения адекватной антикоагуляционной терапии [40, 54]. Кроме того, операции могут проводить пациентам с высоким риском развития нарушений мозгового кровообращения, которым противопоказано назначение антиагрегантов или антикоагулянтов.

Анализируя изложенные данные, можно сделать определенные выводы для оптимальной вторичной профилактики инсультов, ассоциированных с ООО. С целью профилактики повторных событий у пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой и ООО антикоагулянтная терапия является приемлемой. Варфарин эффективен у пациентов с высоким риском, имеющих другие показания для пероральных антикоагулянтов, такие как гиперкоагуляция или доказанный венозный тромбоз [54]. Существующих данных недостаточно для создания рекомендаций относительно закрытия овального отверстия у пациентов с первым инсультом. Транскатетерная установка окклюдера рекомендуется в случае повторного нарушения мозгового кровообращения, ассоциированного с ООО, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию или при наличии противопоказаний к ее проведению. Однако для окончательного решения вопроса о принципах лечения таких пациентов, необходимо проведение крупных рандомизированных исследований.

## Литература

1. Болезни нервной системы / Руководство для врачей. Изд. третье, переработанное и дополненное. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М., 2003.
2. Иваницкий А.В., Голухова Е.З., Косенко А.И. Открытое овальное окно: роль в патогенезе ряда неврологических заболеваний и методы их лечения // Журнал неврологии и психиатрии, 2004. — № 5. — С. 65-68.
3. Инсульт: Практическое руководство для ведения больных / Под ред. Ч.П. Ворлоу, М.С. Денниса, Ж. Ван Гейна и др. — С-Пб., 1998.
4. Инсульт: Принципы диагностики, лечения и профилактики / Под ред. Н.В. Верещагина, М.А. Пирадова, З.А. Суслиной. — С-Пб., 2002.
5. Кузнецов А.Н. Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике / Под ред. Ю.М. Никитина, А.И. Труханова. — М., 2004. — С. 182-188.
6. Онищенко Е.Ф., Ильин А.С. Пролонгированная инфузионная контрастная эхокардиография с перекисью водорода // Терапевтический архив. — 1995. — №9. — С. 78-81.
7. Онищенко Е.Ф. Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике. — С-Пб., 2005.
8. Суслина З.А., Танашян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антикоагулянтная терапия. — М., 2004.

9. Фоякин А.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. — С-Пб., 2005.

10. Шиллер, Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М., 2005.

11. Albers G.W., Amarencu P., Easton J.D. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (Suppl): 438-512.

12. Arquizan C., Coste J. Touboul P-J. et al. Is Patent Foramen Ovale a Family Trait? Stroke 2001; 32: 1563-1566.

13. Bezzi G., Bolzani W., Compagnoni V. et al. Factor V Leiden mutation and patent foramen ovale in ischemic stroke. Neurol Sci 2002; 23: 229-231.

14. Bogousslavsky J., Garazi S.X. Jeanrenaud et al. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: The Lausanne Study. Neurology 1996; 46: 1301-1305.

15. Bridges N.D., Hellebrand W., Latson L. et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. Circulation 1992; 86: 1902-1908.

16. Bruch L., Parsi A., Grand M.O. et al. Transcatheter closure of interatrial communications for secondary prevention of paradoxical embolism: single-center experience. Circulation 2002; 105: 2845-2848.

17. Cabanes L., Mas J.L., Cohen A. et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. Stroke 1993; 24: 1865-1873.

18. Carod F., Vilela N.S., Portugal D. Thrombophilia and patent foramen ovale in young stroke patients. Neurol 2006; 21: 710-716.

19. Christie A. Normal closing time of the foramen ovale and the ductus arteriosus: an anatomical and statistical surgery. Am J Dis Child 1930; 40: 323-326.

20. Comess K.A., De Rook F.A., Beach K.W. et al. Transesophageal echocardiography and carotid ultrasound in patients with cerebral ischemia: prevalence of findings and recurrent stroke risk. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1598-1603.

21. Corrin B. Paradoxical embolism. Br Heart J 1964; 26: 549-553.

22. Cujec B., Manira R., Johnson D.H. Prevention of recurrent cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischemic attacks. Can J Cardiol 1999; 15: 57-64.

23. Cujec B., Polasek P., Voll C., Shuaib A. Transesophageal echocardiography in the detection of potential cardiac source of embolism in stroke patients. Stroke 1991; 22: 727-733.

24. Desai A.J., Fuller C.J., Jesurum J.T., Reisman M. Patent foramen ovale and cerebrovascular diseases. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2006; 3: 446-455.

25. Di Tullio M., Sacco R.L., Venketasubramanian N. et al. Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. Stroke 1993; 24: 1020-1024.

26. Falk R.H. PFO or UFO? The role of a patent foramen ovale in cryptogenic stroke. Am Heart J 1991; 121: 1264-1266.

27. Furlan A.J. Patent Foramen Ovale and Recurrent Stroke: Closure is the Best Option: Yes. Stroke 2004; 35: 803-804.

28. Hagen P.T., Scholz D.G., Edwards W.D. Incidence and size of patent foramen ovale during first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. Mayo Clin Proc 1984; 59: 17-20.

29. Hanna J.P., Furlan A.J. Cardiac disease and embolic sources. In Brain ischemia: basic concepts and clinical relevance. Ed. By Caplan L.R. London, etc.: Springer - Verlag. 1995: 299-315.

30. Hanna J.P., Sun J.P., Furlan A.J. et al. Patent foramen ovale and brain infarct. Echocardiographic predictors, recurrence, and prevention. Stroke 1994; 25: 782-786.

31. Homma S., Sacco R.L., Di Tulio M.R. et al for the PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. Circulation 2002; 105: 2625-2631.

32. Homma S., Sacco R.L., Di Tulio M.R. et al. Patent foramen ovale and stroke. Circulation 2005; 112: 1063-1072.

33. Jauss M., Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. Cerebrovasc dis 2000; 10: 490-496.

*Полный список литературы, включающий 58 пунктов, находится в редакции.*

# Трентал при ишемических цереброваскулярных заболеваниях

**В**ысокая доля цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в структуре заболеваемости и смертности населения, значительные показатели временных трудовых потерь и первичной инвалидности обуславливают приоритетность изучения различных аспектов этой проблемы. Наиболее актуальными из них признаются вопросы лечебной стратегии. Одним из центральных звеньев патофизиологии цереброваскулярного эпизода, независимо от причин и механизмов его развития, является усиление гемостатической активации с изменением реологических свойств крови. Гемореологическая и гемостатическая составляющая присутствует в той или иной мере при всех патогенетических подтипах нарушений мозгового кровообращения (НМК) [4].

Среди средств, направленных на улучшение кровотока по сосудам в области ишемического поражения мозга при лечении как острых, так и хронических ишемических НМК, одно из ведущих мест занимает пентоксифиллин (трентал), улучшающий реологические свойства крови и церебральную микроциркуляцию.

Трентал был впервые использован в 1972 г. в Германии как препарат для лечения больных с перемежающейся хромотой [2]. И если исходно предполагали, что механизм действия трентала связан с расширением периферических сосудов (за счет расслабления гладкомышечных клеток сосудистой стенки путем увеличения содержания внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата), то в последующие годы было показано, что высокая терапевтическая эффективность препарата не может быть объяснена только его гемодинамической активностью. Это послужило толчком для более детального и тщательного изучения его фармакологических свойств, и прежде всего воздействия на систему гемореологии и гемостаза [47].

Описанные на сегодняшний день вариации действий трентала достаточно многогранны. Было показано [29] увеличение деформируемости (эластичности) эритроцитов и уменьшение их агрегационной активности, уменьшение вязкости [12] и улучшение текучести крови. Вызываемое

препаратом изменение пластичности клеточной мембраны эритроцитов обуславливает их лучшее проникновение в сосуды с уменьшенным просветом, приводя к повышению концентрации кислорода в тканях [8]. Таким образом, трентал стал первым лекарственным средством с доказанным воздействием на реологические свойства крови. Этот факт обуславливает широкое применение препарата при заболеваниях, сопровождающихся нарушением микроциркуляторного звена сосудистого русла: диабетической ангиопатии и полиневропатии [5], дискогенной радикулопатии, а также при хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга [3].

Однако действие трентала не ограничивается гемореологическими изменениями. Препарат угнетает вазоконстрикцию в микроциркуляторном русле, способствует уменьшению уровня фибрина плазмы, стимулирует фибринолиз. В низких дозах пентоксифиллин действует также на циклооксигеназный путь, способствуя стимуляции синтеза и высвобождения простаглицина и уменьшая продукцию тромбксана. Этим механизмом обусловлено антитромботическое действие препарата [4].

Не менее важным признается воздействие трентала на лейкоциты и опосредованный этим иммуномодулирующий эффект препарата. Показано, что пентоксифиллин увеличивает деформируемость нейтрофилов и уменьшает их активность, что, в свою очередь, обуславливает уменьшение образования свободных радикалов, их адгезии и агрегации, освобождение эластазы, уменьшение уровней воспалительных цитокинов в крови, а также увеличивает деформируемость моноцитов. В экспериментальных исследованиях продемонстрированы иммуномодулирующие эффекты пентоксифиллина, обусловленные угнетением продукции фактора  $\alpha$  некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), а также ряда других цитокинов (ИЛ-1, -2, -6) [15]. Устраняя действие ФНО- $\alpha$ , трентал проявляет эндотелийпротективное действие. Он также защищает клетки эндотелия от повреждающего действия нейтрофилов путем устранения влияния фактора активации тромбоцитов на гранулоциты [49].

Мультифункциональные характеристики препарата объясняют его широкое использование в ангионеврологии для лечения различных ЦВЗ. Рядом работ показано, что пероральное [16, 18, 19] и внутривенное [18] использование пентоксифиллина достоверно увеличивает регионарное и общее церебральное кровообращение у пациентов с хроническими ЦВЗ. Среднее увеличение кровотока достигает в среднем 20% от исходного уровня (колебания от 7 до 22%) [16, 18, 19, 46], причем эффект максимален в наиболее плохо кровоснабжаемых областях [12, 18, 19]. Феномен обкрадывания в этом случае при использовании пентоксифиллина не обнаруживается [12]. Более того, в одном из исследований по церебральной ишемии комбинация перорального и парентерального введения пентоксифиллина привела к перераспределению крови из здоровых областей в зону инфаркта [34]. Приведенные выше данные касаются пациентов в возрасте 60-65 лет. К сказанному следует добавить, что внутривенное введение или прием пентоксифиллина внутрь у пациентов с сосудистыми заболеваниями не приводят к патологическим метаболическим изменениям, что немаловажно, поскольку в последние годы довольно часто цереброваскулярная патология протекает на фоне обменных нарушений и прежде всего метаболического синдрома. Так, после 2 месяцев лечения пентоксифиллином в дозе 1200 мг/сут в сочетании с аспирином 320 мг/день было показано достоверное увеличение содержания липопротеидов высокой плотности в плазме крови, что оказывает защитное действие на ишемизированные ткани [10, 15]. Более того, в одном из плацебо контролируемых исследований приема пентоксифиллина внутрь (1200 мг/день в течение 4 месяцев) было установлено снижение микроальбуминурии и протеинурии у пациентов с сахарным диабетом [16, 46]. Однако стоит отметить, что малочисленность таких наблюдений делает необходимой их проверку и подтверждение.

Высокая эффективность трентала при сосудистой патологии мозга продемонстрирована в открытом многоцентровом исследовании с участием 10 423 пациентов с различными ЦВЗ [26]. Лечение пентоксифиллином проводили в дозе 300-600 мг/день в течение 8 недель. Оценивали в процентах как субъективные, так и объективные сдвиги в проявлениях болезни. Общая клиническая эффективность составила 86%. По субъективной оценке больными имевшейся у них симптоматики (шум в ушах, головная боль, головокружение) улучшение оценивалось от 76 до 87%, по нарушениям памяти, снижению настроения и наличию бессонницы – от 64 до 78% и по речевым нарушениям – около 65% [32].

Рядом работ показана эффективность трентала при транзиторных ишемических атаках (ТИА). В двух исследованиях оценивали профилактическую эффективность пентоксифиллина и комбинированной антиагрегантной терапии при ТИА [24, 25]. В обоих исследованиях использовали пентоксифиллин для приема внутрь (1200 мг/день) или антиагрегантную терапию – аспирин (1050 мг/день) в сочетании с дипиридамолом (150 мг/день). Обнаружено, что новые ишемические эпизоды в течение 12-месячного наблюдения в первом и втором исследованиях отмечены у 10 и 13% пациентов, леченных пентоксифиллином, и у 28 и 31% больных в группе, получавшей комбинированную антиагрегантную терапию. Смертность больных была достоверно ниже при использовании пентоксифиллина (14,2 против 32,5%). Показатель эпизодов НМК за 12-месячный период в обеих группах был менее 5%, что достоверно ниже, чем у пациентов до лечения.

В другом сравнительном исследовании ТИА показано, что лечение с помощью пентоксифиллина (общая доза – 500-700 мг/день) приводило к более раннему улучшению настроения и большому снижению показателей двигательного и речевого дефицита, чем лечение ксантинол-никотинатом (общая доза – 2250-3150 мг/день) [37].

В одном из проспективных исследований также наблюдались пациенты с локальным транзиторным неврологическим дефицитом вследствие ЦВЗ. В этом случае пентоксифиллин использовали в дозе 1200 мг/день, в контрольной группе проводили только антигипертензивную или антидиабетическую терапию. После 38 месяцев лечения ишемические эпизоды в основной и контрольной группах возникли в 7 и 38% случаев соответственно [30].

Делались попытки применить пентоксифиллин и при острых цереброваскулярных нарушениях. В большом количестве клинических исследований пентоксифиллин использовался для лечения острых цереброваскулярных расстройств. Так, в одном из открытых исследований [40] клиническое улучшение было выявлено у 9 из 10 пациентов, получавших внутривенно пентоксифиллин в дозе 1200-1500 мг/день в течение 10 дней. Это улучшение сочеталось с достоверным увеличением деформируемости эритроцитов. Лечение пентоксифиллином в дозе 300-600 мг/день при остром инсульте проводили более 7 недель. По использованной авторами шкале результатов у пациентов, получавших лечение пентоксифиллином, отмечено наиболее выраженное улучшение (с 29 до 65 баллов), в то время как в контрольной группе без лечения оно было менее заметным (с 28 до 49 баллов) [46]. Действие пентоксифиллина оценивали и по средней продолжительности

пребывания в стационаре — в случае использования этого препарата отмечалось снижение времени госпитализации с 7,5 до 4,8 недели [14].

Особенно интересен вопрос клинической эффективности препарата в зависимости от основного патогенетического механизма развития НМК. При свежих лакунарных НМК лечение пентоксифиллином в дозе 800–1200 мг/день в течение 3 месяцев [41] привело к полному или частичному регрессу неврологического дефицита у 34 пациентов из 40. При этом обнаруживалось улучшение показателей деформируемости эритроцитов, а также снижение агрегации и вязкости плазмы крови [41].

В ряде работ лечение пентоксифиллином проводили под контролем некоторых физиологических показателей, например церебрального кровотока, с помощью ОФЭКТ [21]: церебральный кровоток измеряли с использованием клиренса  $^{133}\text{Xe}$  у 10 пациентов с супратенториальным ишемическим инфарктом. Продленную внутривенную инфузию пентоксифиллина в дозе 900 мг/день в дополнение к другой терапии получали 5 пациентов, другим 5 больным пентоксифиллин не назначали (контроль). На 2-й и 5-й день после начала инфузии пентоксифиллина обнаружено последовательное увеличение церебрального кровотока при сравнении с контрольной группой — на 11 и 27 против 4,5 и 8,1% соответственно.

Остановимся теперь на результатах лечения хронических ЦВЗ. При терапии пентоксифиллином с его назначением внутрь в большом количестве открытых исследований было отмечено улучшение общего состояния у 60–90% пациентов с хроническими ЦВЗ [6, 7, 28, 30, 42, 48]. Хотя положительные сдвиги имелись со стороны всех симптомов у большинства пациентов, они были более выраженными при головокружениях, головных болях и нарушениях памяти; менее выраженный ответ на лечение отмечался в отношении нарушений зрения. Другие исследования [21] показали, что внутривенное введение пентоксифиллина в дозе 600 мг/день увеличивает мозговой кровоток у пациентов с церебральными инфарктами на 31%, у больных с деменцией несосудистого генеза — на 11%, в то время как при атеросклеротической деменции отмечено отсутствие положительного эффекта. В аналогичном исследовании регионарного мозгового кровотока [22] пентоксифиллин в дозе 1200 мг/день внутрь в течение 4 недель увеличивал его у пациентов с деменцией (15,9 против 1,7% в контрольной группе). Особенно выраженные положительные сдвиги имели место в регионах сниженного кровоснабжения — на 20,1%, в зонах нормального кровоснабжения на 15,9%, а в зонах увеличенного кровоснабжения — на 8,6%. S. Takamatsu et al. [43] сообщили об улучшении клинического состояния пациентов с хроническими цереброваскулярными нарушениями при

назначении им пентоксифиллина в дозе 300 мг/день. Это улучшение сочеталось с достоверным снижением уровней фибриногена и  $\alpha$ -антитрипсина. В другой работе этих же авторов [44] в течение 2 лет изучалась концентрация в крови фибриногена,  $\alpha$ -антитрипсина, антитромбина III, а также содержание АТФ в эритроцитах и деформируемость эритроцитов. В основной группе больных, леченных пентоксифиллином, положительные сдвиги выступали особенно отчетливо, что достоверно отличало ее от группы сравнения (без лечения). A. Hartmann [17] исследовал влияние пентоксифиллина на церебральный кровоток, сравнивая его с показателями у нелеченных пациентов при атеросклеротической деменции. После 4-недельного периода без лечения пациенты основной группы принимали пентоксифиллин в дозе 1200 мг/день в течение 4 недель, в то время как в контрольной группе препарат не назначали. Активная терапия приводила к достоверному увеличению кровотока в правом и левом полушариях (наибольшее увеличение наблюдалось в зонах сниженного кровотока).

Наиболее достоверными следует признать результаты анализа эффективности препарата, полученные в двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях. В одном из таких исследований [35] было показано, что различные неврологические и нейропсихологические симптомы достоверно уменьшались при использовании пентоксифиллина по 600 мг/день у пациентов старческого возраста (по сравнению с динамикой в группе плацебо). Подсчет общего количества симптомов в этих двух группах показал уменьшение с 428 до 273 (38%) и с 376 до 314 (16%) соответственно. В другом исследовании [33] субъективные и психологические количественные показатели при 8-недельном лечении пентоксифиллином также свидетельствовали о значительном улучшении состояния больных при активном лечении по сравнению с плацебо. L. Pametti et al. [31] лечили пентоксифиллином в дозе 1200 мг/день 30 пациентов с интеллектуальными нарушениями; 30 аналогичных больных получали плацебо. Терапию проводили в течение 2 периодов по 12 недель с перерывом между ними в 4 недели. При сравнении с плацебо пентоксифиллин достоверно улучшал не только психоинтеллектуальные возможности (по данным психометрических тестов), но и реологические свойства крови (имело место снижение вязкости крови, увеличение фильтруемости эритроцитов). Улучшение было наиболее отчетливо после второго периода лечения. По мнению авторов, это доказывает, что для получения оптимальных результатов необходима длительная терапия.

Другие плацебо контролируемые исследования в течение 2- и 4-месячных периодов также показали, что пентоксифиллин в дозе 600–1200 мг/день эффективен при

лечении цереброваскулярных расстройств. Важно, что количественные показатели оказались сходными в разных исследованиях: общее улучшение достигнуто у 96% леченных пентоксифиллином больных против 15% при использовании плацебо [11], у 95 против 15% [27] и у 93 против 21% [23]. Наиболее выраженное улучшение было отмечено по таким показателям, как «социальная изолированность», «нарушения сна» и «общая дисфункция» по шкале Плутчека. Еще в одном плацебо контролируемом исследовании с использованием двойного слепого метода пентоксифиллин приводил к значительному уменьшению беспокойства, возбудимости, субъективных жалоб и улучшению практических навыков [13].

В работе отечественных авторов [1] на 97 пациентах с дисциркуляторной энцефалопатией продемонстрировано эндотелийпротективное действие трентала. Авторы также отмечают, что применение трентала повышает эффективность базовой терапии в 1,5-2 раза в зависимости от степени тяжести заболевания.

Индивидуальная чувствительность к препаратам является одной из основных проблем при анализе эффективности лекарственных средств. Нарушенная восприимчивость к тем или иным дозировкам одного и того же препарата, возможно на фармакогенетическом уровне, резко ухудшает шансы больного на выздоровление. В разработанной в НИИ неврологии РАМН универсальной модели тромбоцитарной тест-системы было показано, что в опытах *in vitro* трентал в дозе 100 мг обладает тромбоцитарным антиагрегантным эффектом и уменьшает вязкость крови у больных с ишемическим инсультом. Однако удовлетворительное ингибирование агрегации тромбоцитов (на 50% от исходного и более) было отмечено лишь у 25% больных [4]. По-видимому, это закономерно: как известно, тромбоцитарная дезагрегация не является основным механизмом терапевтической активности трентала. В связи с этим в мире и в нашей стране продолжается поиск оптимальных дозировок препарата, а также уточняются пути и способы его введения. В настоящее время проводится открытое исследование трентала-400 у больных с хроническими ЦВЗ, которое призвано ответить на некоторые из поставленных вопросов.

## Литература

1. Вязова О.Е. и др. // Неврол. журн. – 2005. – № 2. – С. 41-45.
2. Дроздов С.А. Пентоксифиллин в лечении нарушений мозгового кровообращения. <http://medi.ru/doc/071301.htm>
3. Парфенов В.Д., Старчина Ю.А. // Врач. – 2005. № 8. – С. 54-56.
4. Суслина З.А. и др. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. – М., 2005.
5. Ушкалова Е.А. // Трудный пациент. – 2005. – № 7-8. – С. 54-62.
6. Энина П.И. и др. // Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1986. – Т. 86. – С. 50-52.
7. Adisasmito N.A. et al. // Singapore Med J 1979. – V. 20. – Suppl. 1. – P. 20-25.
8. Angelkort B. et al. // Curr Med Res Opin. – 1979. – V. 6. – P. 255-261.
9. Aste J. et al. // Sem Med 1980. – V. 157. – P. 827-833.
10. Bihari-Varga M. et al. // Atherosclerosis. – 1981. – V. 40. – P. 337-340.
11. Buckert D. et al. // Farmaco. – 1976. – V. 31. – P. 264-274.
12. Dettelbach H.R., Aviado D.M. // J Clin Pharmacol. – 1985. – V. 25. – P. 8-26.
13. Dominguez D. et al. // Pharmatherapeutica. – 1977. – V. 3. – P. 498-506.
14. Don R.G. // Singapore Med J. – 1979. – V. 20. Suppl. 1. – P. 13-19.
15. Gaur S.P. et al. // Indian J Physiol Pharmacol. – 1993. – V. 37. – P. 158-160.
16. Guerrero-Romero F. et al. // Clin Nephrol. – 1995. – V. 43. – P. 116-121.
17. Hartmann A. // La Ricerca in Clin Laboratorio. – 1981. – V. 2. Suppl. 1. – P. 243-246.
18. Hartmann A. // Eur Neurol. – 1983. – V. 22. Suppl. 1. – P. 108-115.
19. Hartmann A. // Curr Med Res Opin. – 1985. – V. 9. – P. 475-479.
20. Hartmann A. // Clinical Haemorrhology: a New Approach to Cerebrovascular Disease. N.Y., 1986. – P. 65-73.
21. Hartmann A. et al. // Acta Neurol Scand. – 1979. – V. 60. Suppl. 72. – P. 624-625.
22. Hartmann J.F. et al. // Neurology. – 1979. – V. 27. – P. 77-84.
23. Harwart D. // Curr Med Opin. – 1979. – V. 6. – P. 73-84.
24. Herskovits E. et al. // Eur Neurol. – 1985. – V. 24. – P. 73-81.
25. Herskovits E. et al. // Proc. of Conference on Blood Rheology and Microcirculation. Capri, 1980.
26. Katsunuma H. et al. // J New Remedies and Clinics. – 1982. – V. 31. – P. 1845-1851.
27. Kellner H. // Munchener Medizinische Wochenschrift. 1976. Bd. 118. S. 1399-1402.
28. Kiesewetter H. et al. // Therapiewoche. – 1986. Bd. 36. S. 50-55.
29. Kramer J.J., Swislocki N.I. // Vase Med. – 1983. – V. 1. – P. 159-174.
30. Ott E. et al. // Clin Hemorrhology. – 1986. – V. 6. – P. 35-40.
31. Parnetti L. et al. // Pharmatherapeutica. – 1986. – V. 4. – P. 617-627.
32. Physicians Desk Reference, 1986.
33. Pricladnitzki A. // Rev Brasil Med. – 1979. – V. 36. – P. 309-314.
34. Rames A. et al. // Clin Pharmacol Ther. – 1990. – V. 47. – P. 354-359.
35. Rizzo G., Ariano R. // Policlin Sezione Med. – 1979. – V. 86. – P. 147-153.
36. Samlaska C.P., Winfield E.A. // Amer Acad Dermatol. – 1994. – V. 30. – P. 603-621.
37. Sen S., Chakravarty A. // Angiology. – 1977. – V. 2. – P. 340-345.
38. Schafe M.K. // Munchener Medizinische Wochenschrift. – 1973. Bd. 115. S. 1745-1749.
39. Schandene L. et al. // Immunology. – 1992. – V. 76. – P. 30-34.
40. Schneider R. et al. // Eur Neural. 1983. – V. 22. Suppl. 1. – P. 98-104.
41. Schneider R. et al. // Medizinische Welt. – 1986. Bd. 37. S. 1340-1343.
42. Schnidler H. // Pharmatherapeutica. – 1978. V. 2. Suppl. 1. – P. 66-73.
43. Takamatsu S. et al. // Pharmatherapeutica. – 1979. – V. 2. – P. 165-172.
44. Takamatsu S. et al. // Proc. of 28th Intern. Congress of Physiol. Sci. Tubingen, 1980.
45. Tjahjadi P. et al. // Singapore Med J. – 1979. – V. 20. Suppl. 1. – P. 6-10.
46. Tsang G.M.K. et al. // Eur J Vase Surg. – 1994. – V. 8. – P. 205-208.
47. Verhaeghe R., Verstraete M. // Eur J Clin Pharmacol. – 1991. – V. 41. – P. 507-509.
48. Wackenheim A. // Medicine Actuelle. – 1976. Bd. 3. S. 190.
49. Zheng H. et al. // Amer Rev Respir Dis. – 1990. – V. 142. – P. 1073-1080.

\*\*\*



# Трентал™



ПЕРЕВІРЕНИЙ ЧАСОМ  
КОРЕКТОР РЕОЛОГІЇ КРОВІ



Здоров'я - це важливо

Реєстраційне МОЗ України № П.05.01/03067 (табл.), № П.03.01/02837 (амп.)

# Синдром обструктивного апноэ сна и риск сердечно-сосудистой патологии

**О**бструктивные нарушения дыхания во время сна имеют важное клиническое значение. В настоящее время есть все основания полагать, что эти нарушения увеличивают частоту сердечно-сосудистых заболеваний и смертность. Во многоцентровых исследованиях показано, что храп и синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) могут быть факторами риска артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений сердечного ритма и проводимости, правожелудочковой сердечной недостаточности и мозгового инсульта.

М. Koskenvuo и соавт. провели проспективное исследование, в котором приняли участие 4 388 мужчин в возрасте 40-69 лет с СОАС [7]. Больных наблюдали в течение трех лет после обследования в клинике. Относительный риск ИБС и риск сочетания ИБС и инсульта в этой группе больных был почти вдвое выше по сравнению с больными без СОАС.

Согласно результатам крупномасштабных проспективных рандомизированных клинических исследований, посвященных СОАС и его связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, среди больных с СОАС по сравнению со средней популяцией распространенность АГ выше в 2 раза, ИБС – в 3 раза, цереброваскулярных заболеваний – в 4 раза [8].

Р. Enright и соавт. [6] опубликовали данные обследования 5 201 человека старше 65 лет (Cardiovascular Health Study), в котором при помощи анкетирования изучали распространенность СОАС, половые и возрастные различия в распределении этой патологии, степень и ее влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость. Установлено, что 33% мужчин и 19% женщин сообщали о наличии у них храпа, 13% мужчин и 4% женщин – об остановке дыхания во время сна.

По данным разных авторов, распространенность СОАС составляет 5-7% случаев в популяции людей старше 30 лет, тяжелые формы заболевания встречаются у 1-2% из них, у лиц старше 60 лет частота СОАС значительно возрастает – у 30% у мужчин и 20% у женщин.

## Определение и классификация

Под СОАС понимают повторяющиеся эпизоды обструкции верхних дыхательных путей во время сна, в течение которых происходит прекращение и/или уменьшение воздушного потока дыхания. Обструктивные апноэ и гипопноэ проявляются развитием гипоксемии, нередко сочетающейся с гиперкапнией.

Наиболее точно определение СОАС, сформулированное С. Guilleminault в 1973 году: «Синдром обструктивного апноэ во сне – состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во время сна (достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови), грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью».

Основным диагностическим критерием СОАС является эпизод апноэ – остановка дыхания, при которой ороназальный поток во время сна составляет менее 20% от нормы, длительность остановки дыхания более 10 с, а их количество в час (индекс апноэ) – 5 и более. При этом десатурация (снижение напряжения кислорода в крови) должна составлять не менее 3% от нормы.

Поскольку у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания наблюдаются как апноэ, так и гипопноэ, принято использовать объединенный индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ). Указанный индекс – один из основных показателей тяжести заболевания, у здоровых взрослых людей пограничными значениями принято считать ИА = 5.

Классификация СОАС основана на частоте апноэ и/или гипопноэ в час или так называемом индексе апноэ/гипопноэ (табл. 1).

Таблица 1. Классификация тяжести СОАС на основании индекса апноэ/гипопноэ

Тяжесть СОАС	Индекс (количество эпизодов в час)	
	апноэ	апноэ + гипопноэ
Легкая форма	5-9	10-19
Умеренная форма	10-19	20-39
Тяжелая форма	20 и более	40 и более

Дополнительными критериями оценки тяжести СОАС могут служить показатели снижения насыщения крови кислородом (десатурация) на фоне эпизодов апноэ/гипопноэ, степень деструктурирования ночного сна, сердечно-сосудистые осложнения, связанные с нарушениями дыхания (ишемия миокарда, нарушения ритма и проводимости, АГ).

## Этиология и патогенез

Пройодимость верхних дыхательных путей зависит от величины их внутреннего диаметра, тонуса глоточных мышц и степени снижения давления в трахее и бронхах во время вдоха. Выделяют следующие факторы, способствующие развитию обструкции верхних дыхательных путей:

- врожденная узость дыхательных путей;
- анатомические дефекты на уровне носа и глотки (искривление перегородки носа, полипы, макроглоссия, увеличение миндалин, низко расположенное мягкое небо, удлинённый небный язычок, доброкачественные и злокачественные новообразования);
- пороки развития костей лицевого скелета (ретрогнатия, микрогнатия);
- сужение дыхательных путей на фоне ожирения;
- гипотиреоз;
- акромегалия.

Зона, в которой наступает нарушение проходимости верхних дыхательных путей во время сна, может находиться на уровне мягкого неба и корня языка или надгортанника, то есть в нижней части носоглотки и ротоглотке. Во сне мышцы глотки постепенно расслабляются, увеличивается подвижность ее стенок, что приводит к полному спадению дыхательных путей и прекращению легочной вентиляции. При этом дыхательные усилия сохраняются и даже усиливаются в ответ на развивающуюся гипоксемию. Острый недостаток кислорода способствует стрессовой реакции, сопровождающейся активацией симпатoadrenalовой системы и подъемом артериального давления (АД), что вызывает активацию мозга и его частичное пробуждение. При этом восстанавливается контроль над глоточной мускулатурой, и дыхательные пути открываются. В организме нормализуется содержание кислорода, и человек засыпает вновь — цикл повторяется. За ночь может отмечаться до 400-500 остановок дыхания.

Частые эпизоды апноэ обуславливают развитие сердечно-сосудистых и неврологических нарушений. Первые связаны с острой и хронической гипоксемией в ночное время, вторые — с частыми активациями мозга и нарушением структуры сна.

### Патогенез развития сердечно-сосудистой патологии при СОАС

Механизм действия СОАС на сердечно-сосудистую систему носит многофакторный характер, основную роль играют гипоксия, гиперкапния и повышение активности симпатического звена вегетативной нервной системы [1-3]. Гипоксия и гиперкапния во время эпизодов апноэ во сне активируют центральные и периферические хеморецепторы. Несмотря на то что во время сна в нормальных условиях повышается тонус парасимпатического звена вегетативной нервной системы, во время апноэ активизируется ее симпатический отдел, что сопровождается повышением уровня катехоламинов в плазме крови и выраженной периферической вазоконстрикцией. В результате гипоксии и гиперкапнии, наблюдаемых при СОАС, возникает выраженный ацидоз сосудистой стенки с высвобождением таких вазоактивных веществ, как эндотелин и вазопрессин. Эти факторы увеличивают тонус сосудов и приводят к повышению АД и постнагрузки на левый желудочек, а также к его гипертрофии. За приступом апноэ следует период гипервентиляции с характерным для него нарастанием отрицательного давления в грудной клетке, что усиливает венозный приток крови, растяжение правого предсердия, повышает активность предсердного натрийуретического гормона и в итоге —

ночного диуреза [3]. Возможно, это играет роль в развитии таких осложнений СОАС, как АГ или нарушения ритма сердца. Обычно во время ночного сна уровень АД значительно снижается, при умеренном или тяжелом СОАС, напротив, повышается примерно на 25%.

Постоянная чрезмерная стимуляция симпатического отдела вегетативной нервной системы снижает чувствительность барорецепторов и ухудшает барорефлекторную регуляцию гемодинамики. Нарушения вегетативных функций в сочетании с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и снижением чувствительности почек к натрийуретическому гормону способны вызвать стабильную АГ, легочную гипертензию, гипертрофию левого желудочка, застойную сердечную недостаточность, повышать риск развития инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения и внезапной смерти [4, 5].

### Клиника и диагностика

Наиболее частым симптомом (в 95% случаев) у пациентов с апноэ обструктивного генеза считается храп. Пациенты отмечают, что много двигаются в постели — так называемый синдром беспокойных ног. Около 30% больных вспоминают эпизоды пробуждений от сна и ощущения нехватки воздуха. Очень характерным симптомом (в 90% случаев) является выраженная дневная сонливость, связанная с ночными нарушениями сна.

Повторяющиеся эпизоды ночной гипоксемии и расстройства сна — причины развития у пациентов эмоционально-личностных и когнитивных нарушений: у них преобладают тревожные и депрессивные тенденции, часто такие больные жалуются на головную боль по утрам, которая, по-видимому, обусловлена повышением внутричерепного давления (реакция на ночную гипоксемию). При синдроме апноэ во сне часто встречаются ночной энурез и никтурия.

В общемедицинской практике возможно использование достаточно простого скринингового правила, с помощью которого можно заподозрить заболевание и назначить дополнительное обследование. При наличии трех и более указанных признаков (или только первого признака) необходимо углубленное обследование на предмет выявления СОАС:

- остановка дыхания во сне;
- громкий или прерывистый храп;
- повышенная дневная сонливость;
- учащенное ночное мочеиспускание;
- нарушение ночного сна;
- артериальная гипертензия (особенно ночная и утренняя);
- ожирение.

Основные клинические симптомы СОАС и их частота приведены в таблице 2.

Для выявления остановок дыхания во сне нужно просто понаблюдать за спящим человеком. Обычно сразу после засыпания появляется храп, вскоре у больного внезапно останавливается дыхание. В это время не слышно дыхательных шумов, храп прекращается. Однако больной пытается дышать, что видно по движениям грудной клетки и брюшной стенки. Примерно через 15-60 с человек громко всхрапывает, делает несколько глубоких вдохов и выдохов, за которыми снова следует остановка дыхания.

Таблица 2. Основные клинические проявления СОАС

Частые симптомы (более чем в 60% случаев)
Громкий храп
Остановка дыхания во сне
Беспокойный неосвежающий сон
Избыточная дневная сонливость
Учащенное ночное мочеиспускание
Явные изменения личности (раздражительность, снижение памяти)
Менее частые симптомы (в 10-60% случаев)
Ночные приступы удушья
Ночной пот
Утренняя головная боль
Артериальная гипертензия
Снижение потенции
Редкие симптомы (менее чем в 10%)
Повторные пробуждения
Бессонница
Ночной кашель
Ночная отрыжка

Частота и длительность развития остановок дыхания зависят от тяжести заболевания. При тяжелой форме болезни циклические остановки дыхания возникают почти сразу после засыпания и в любом положении тела, при менее тяжелых формах это происходит только при глубоких стадиях сна или когда больной спит на спине. Нарушения дыхания значительно усиливаются после приема алкоголя в значительных дозах незадолго до сна.

Следует обратить особое внимание на учащенное ночное мочеиспускание – симптом, часто отмечающийся при среднетяжелых формах СОАС. Дело в том, что при СОАС существенно увеличивается продукция мочи ночью. Это обусловлено рядом факторов, главными из которых считается усиление продукции натрийуретического гормона на фоне циклических колебаний АД, обусловленных периодами апноэ. При жалобах на учащенное ночное мочеиспускание всегда следует выяснять его характер. При простатите или аденоме – это чаще позывы на мочеиспускание с крайне незначительным количеством выделяемой «по каплям» мочи, при СОАС – выделение значительного объема мочи без существенных затруднений.

При общеклиническом осмотре часто не выявляют серьезных изменений со стороны органов и систем у больного СОАС. Основное внимание необходимо уделять выявлению факторов, способствующих развитию обструкции верхних дыхательных путей:

- гиперстенической конституции с короткой толстой шеей;
- ожирению;
- ретро- и микрогнатии («скошенной» и смещенной кзади нижней челюсти);
- хронической носовой обструкции;
- гипотиреозу (отечности висцеральных тканей и снижению мышечного тонуса).

Важную информацию может дать осмотр ЛОР-органов, который позволяет выявить анатомические дефекты носа и глотки (полипы, искривление носовой перегородки, избыточное мягкое небо, небный язычок и небные дужки, гипертрофированные миндалины) и оценить их влияние на развитие обструкции верхних дыхательных путей.

Основной метод диагностики СОАС – полисомнография, метод длительной регистрации в период ночного сна дыхания, сатурации крови, ЭКГ, ЭЭГ и некоторых других показателей.

Как правило, мониторинг дыхания осуществляется с помощью стационарных прикроватных мониторов, вынуждающих обследуемого постоянно находиться

в лежачем положении в течение длительного времени. Киевская фирма «Сольвейг» (<http://www.solvaig.com>) разработала портативное автономное регистрирующее устройство, которое пациент носит на поясе. Оно непрерывно регистрирует ЭКГ (2 канала) и дыхание (DiaCard 2.0 ReSpiro) с помощью стандартных одноразовых электродов импедансным (реографическим) методом. После обследования пациента данные считывает компьютер, анализируя с помощью специальной программы. Благодаря уникальной возможности одновременной регистрации дыхания и ЭКГ во время сна можно изучить влияние апноэ на сердечную деятельность и тонус вегетативной нервной системы (с помощью анализа вариабельности ритма сердца).

## Сердечно-сосудистая патология

### Артериальная гипертензия

У больных с СОАС отмечаются подъемы АД на 20%, которые соответствуют периодам апноэ во время сна. Причины подъема АД при СОАС:

- гипоксемия;
- гиперкапнический ацидоз;
- резкие респираторные усилия;
- увеличение симпатической активности.

Постоянная АГ наблюдается у 40-50% больных, а ее тяжесть зависит от тяжести СОАС. В отличие от здоровых лиц, у больных СОАС артериальное давление ночью и утром может быть выше, чем днем и вечером, что свидетельствует о нарушении суточного ритма АД. Большинство исследователей сообщают не только о повышении АД в ночное время суток, но и о значительной распространенности гипертонической болезни среди больных с СОАС. Высокая (до 50%) распространенность АГ среди больных существенно снижается под влиянием эффективного лечения этого синдрома, что дает основание считать СОАС причиной развития АГ.

Учитывая данные об установленной в общей популяции на основе перекрестных эпидемиологических исследований корреляции между СОАС и гипертонической болезнью, Р. Ferrard и соавт. [8] провели крупномасштабное популяционное проспективное исследование связи между АГ и нарушениями дыхания во время сна. Были проанализированы данные (нарушение дыхания во время сна, АД, телосложение и состояние здоровья), полученные при проведении Висконсинского исследования сна. Обследование проводили в начале и конце динамического наблюдения у 709 участников при включении в исследование и после 4 лет динамического наблюдения (у 183 обследованных после 8 лет динамического наблюдения). Риск развития АГ за 4 года наблюдения возрос с 1,4 (при исходном отсутствии нарушений дыхания) до 2,9 (при исходном индексе апноэ + гипопноэ 15 в час и более). Полученные данные позволили авторам сделать вывод, что нарушения дыхания во сне являются фактором риска АГ и осложняющих ее сердечно-сосудистых заболеваний.

### Легочная гипертензия

Циклические изменения давления в легочной артерии при СОАС соответствуют изменениям в системном АД. Это обусловлено влиянием резких дыхательных усилий на легочную и сердечную гемодинамику, а также

гипоксической вазоконстрикцией ветвей в системе легочной артерии. Легочная гипертензия отмечается у значительного числа больных с обструктивными расстройствами дыхания во сне. Ее распространенность у больных с СОАС составляет от 10 до 20%, при тяжелых формах заболевания может достигать 55%. При тяжелых формах СОАС увеличивается частота правожелудочковой и дыхательной недостаточности, а также гиперкапнии.

#### Ишемия миокарда

Установлено, что СОАС — фактор риска развития ИБС. Предполагается, что комбинированное воздействие АГ, гипоксемии и гиперсимпатикотонии во время сна способствует развитию ишемии миокарда. У больных с СОАС при ночном мониторинговании ЭКГ относительно часто регистрируют депрессию сегмента ST. Гипоксемия на фоне апноэ может вызывать ночную стенокардию у больных с ИБС.

Большинство исследователей указывают на относительно высокую частоту атеросклероза и его осложнений (стенокардии, инфаркта миокарда) у больных с СОАС, считая, что частые периоды апноэ во время сна провоцируют возникновение приступов ишемии миокарда и нарушений ритма сердца у больных ИБС.

#### Нарушения ритма сердца

Наиболее частые нарушения ритма при СОАС — синусовая аритмия, миграция водителя ритма, предсердная и желудочковая экстрасистолии, блокады сердца. Характерной чертой таких аритмий является их высокая частота в ночное время, особенно в периоды апноэ, полное или почти полное отсутствие днем. По некоторым данным, изменения сердечного ритма достоверно коррелируют с продолжительностью эпизодов апноэ и выраженностью вызываемого ими кислородного голодания. При значительной гипоксемии во время эпизодов остановки дыхания с величиной  $\text{SaO}_2$  менее 60% вероятность развития аритмий возрастает. Причиной связи апноэ и нарушений ритма считают воздействие циклической гипоксемии на головной мозг, вегетативную нервную систему и периодический выброс катехоламинов, что косвенно подтверждается в ряде случаев полным прекращением аритмий после успешного консервативного или хирургического устранения СОАС.

#### Профилактика и лечение

Методы лечения храпа и СОАС разнообразны и зависят от сочетания причин и тяжести указанных расстройств. Их можно условно разделить на следующие категории.

1. Общепрофилактические мероприятия:
  - снижение массы тела;
  - прекращение или ограничение курения;
  - исключение приема алкоголя и снотворных препаратов.
2. Позиционное лечение — выработка привычки спать на боку.
3. Полоскания горла маслянистыми жидкостями (Good night).
4. Обеспечение свободного носового дыхания (Breath Right, нозовент).

5. Применение внутриротовых приспособлений (Rest Assured).
6. Тренировка мышц языка и нижней челюсти.
7. Использование фармакологических средств от храпа (SnoreStop).
8. Лечение методом создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP-терапия).
9. Лазерная пластика и криопластика.

*Хирургическое лечение храпа и СОАС.* Затруднение носового дыхания — одна из причин возникновения храпа и СОАС. Средние и тяжелые формы заболевания следует рассматривать как абсолютное показание к устранению значимой хронической носовой обструкции.

Хирургические вмешательства на уровне глотки включают увулотомию (частичное или полное удаление небного язычка), тонзиллэктомии и увулупалатофарингопластику. Последнее вмешательство представляет собой максимально возможное удаление тканей на уровне глотки, включающее тонзиллэктомии, увулотомию, иссечение части мягкого неба и небных дужек. Указанные вмешательства достаточно травматичны и должны применяться по строгим показаниям, так как имеют определенный риск (послеоперационная асфиксия или кровотечение; в отдаленном периоде — гнусавость голоса, попадание пищи в дыхательные пути). Следует также отметить, что при тяжелых формах СОАС у больных с ожирением положительный эффект хирургического вмешательства достигается только у 20-30% прооперированных лиц. Это обусловлено сохранением обструкции нижележащих отделов глотки на уровне корня языка и надгортанника.

#### Литература

1. Ерошина В.А., Бузунов Р.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна. — М., 2004. — 38 с.
2. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., Полянская М.А., Туманов А.Н., Игнатъева В.И., Гуменюк Г.Л. Синдром обструктивного сонного апноэ. — К., Принт-Экспресс, 2003. — 239 с.
3. Чазова И.Е., Литвин А.Ю. Синдром обструктивного апноэ сна и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения // Кардиология. — 2002. — № 11.
4. Berrv D., Phillips B., Cook Y. et al. // Gerontol. — 1987. — Vol. 42. — P. 620-626.
5. Bliwise D., Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., Saunders W.B. Philadelphia. Principles and Practice of Sleep Medicine. — 1994. — P. 26-39.
6. Enriht P.L., Newnian A.B., Wahl P.W. et al. // Sleep. — 1996. — Vol. 19. — P. 531-538.
7. Koskenvuo M., Kaprio J., Telakivi T. et al. Snoring as a risk factor for ischemic heart disease and stroke in men // Br Med J. — 1987. — Vol. 294. — P. 16-19.
8. Peppard P.E. et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing // JAMA. — 2000. — Vol. 282. — P. 3015-3021.
9. Phillipson E.A. Wake up America / A Report of the National Commission on Sleep Disorders Research, 1993.

# Эндоваскулярное и комплексное лечение рецидивирующих торакоабдоминальных аневризм у ВИЧ-позитивных пациентов

**П**овторная операция после проведения открытой реконструкции торакоабдоминальной аортальной аневризмы является важным техническим примером. Постоянно растущий уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией представил спектр редких и угрожающих жизни заболеваний. Об аневризмах, обусловленных ВИЧ-инфекцией, было известно и ранее, но патогенез их развития остается невыясненным. Мы докладываем о случае поэтапного эндоваскулярного и комплексного лечения рецидивирующей торакоабдоминальной аортальной аневризмы (ТААА) у ВИЧ-позитивного больного.

## История болезни

В июле 2005 года к нам в отделение обратился больной 58 лет с болью в спине. В анамнезе были артериальная гипертензия, курение, дислипидемия и ВИЧ-инфекция. С 1997 года ему была назначена антиретровирусная терапия. В анамнезе болезни у больного отмечался криптококкоз, цитомегаловирусная инфекция и пневмококковый менингит. В июле 2002 года больному проведена открытая операция по реконструкции торакоабдоминальной аортальной аневризмы по Кроуфорду (тип III) с наложением клипс на сосуды швов. Последние пять межреберных сосудов были объединены в косой проксимальный анастомоз, а висцеральные сосуды реанастомозированы в один анастомоз. Микробиологические тесты образцов аорты на микотическую инфекцию были отрицательны. Два года спустя обнаружены симптоматическая, неинфицированная псевдоаневризма проксимального анастомоза (72 мм) и истинная аневризма межреберной артерии (50 мм). У пациента не наблюдалось признаков сепсиса, таких как лихорадка, лейкоцитоз, бактериемия и наличие газа при проведении компьютерной томографии (КТ). Из-за срочности ситуации скинтиграфия маркированных лейкоцитов не проводилась. Сразу же были поставлены два стента Talent (Medtronic AVE, Sunrise, FL) (рис. 1) проксимально в чревный артериальный ствол (28-24-113) и вверх по ходу аорты до левой подпочечной артерии (30-30-115). Признаков ишемии

спинного мозга у больного не наблюдалось. Через 6 месяцев после операции при проведении КТ было обнаружено, что диаметр аневризмы уменьшился до 46 мм без признаков внутреннего просачивания в местах стыков.

Во время проведения последнего обследования при КТ-ангиографии обнаружен разрыв висцеральной аортальной бляшки (рис. 2 А), и больной подвергся срочной операции. На тот момент у пациента не было каких-либо признаков инфекции по данным клинических, лабораторных или КТ-исследований. Ретроградная реваскуляризация из аортального протеза в почечные артерии и верхнебрыжеечной артерии проведена с помощью тройного протеза (6-миллиметровый прямой дакроновый протез, сшитый с раздвоенным протезом 14 x 7 мм). Прямой стент Talent 28-28-130 введен через 10-миллиметровый вспомогательный протез к основе тройного протеза (рис. 2 В, С). Ангиограмма во время процедуры и послеоперационная КТ-ангиография показали раскрытое состояние реваскуляризованных почечных и брыжеечной артерий и никаких признаков просачивания. После операции был назначен цефуроксим (1 г внутривенно три раза в день в течение 7 дней), и затем ципрофлоксацин (500 мг *per os* дважды в день в течение месяца). Больной был выписан на 8-й день после операции без

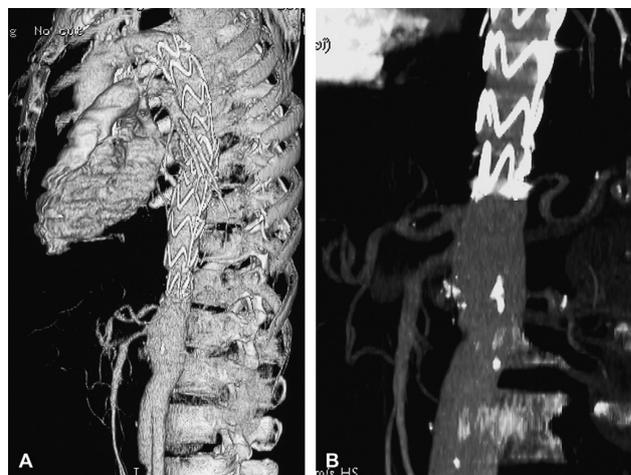


Рис. 1. А – компьютерная томография через 3 месяца после эндопротезирования; В – части эндопротеза ближайшие к чревному стволу

<sup>1</sup> Cardiovascular Department, Division of Vascular Surgery, S. Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italy.

<sup>2</sup> Department of Radiology, S. Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italy.

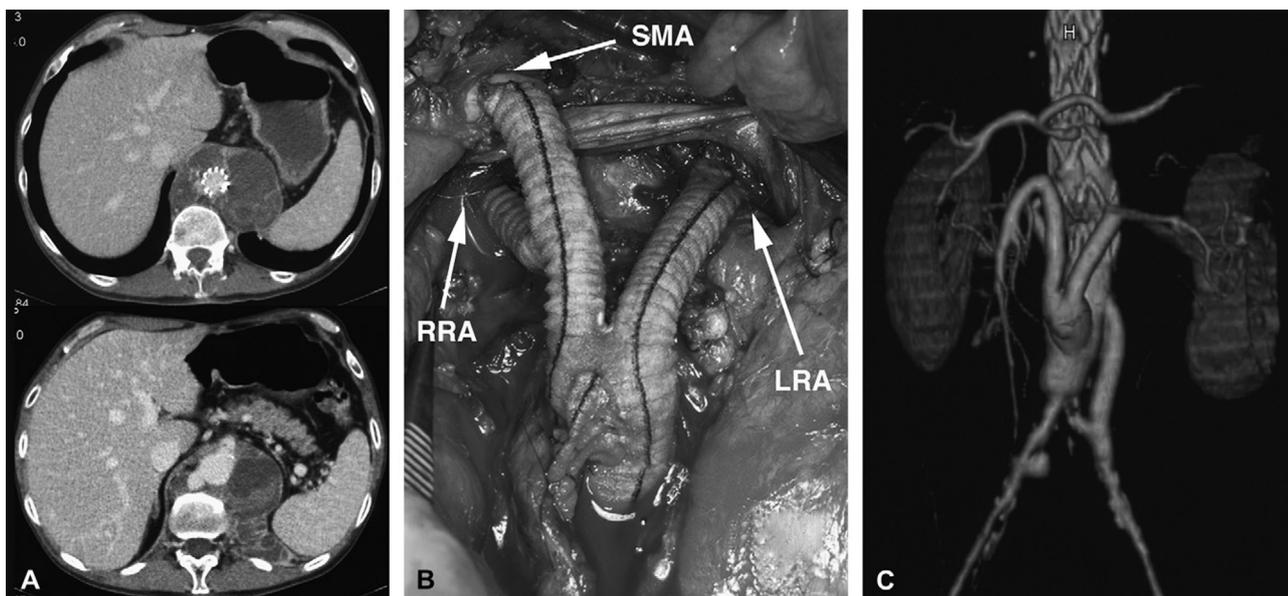


Рис. 2. А – КТ-ангиография, на которой виден разрыв висцеральной аортальной бляшки; В – вид во время операции; С – послеоперационная 3D КТ-реконструкция, которая показывает ретроградную реваскуляризацию верхнебрыжеечной (SMA), правой (RRA) и левой почечных артерий (LRA)

почечных и висцеральных ишемических осложнений. Через 9 месяцев пациент чувствовал себя нормально, при проведении КТ было обнаружено полное выключение аневризмы.

### Дискуссия

Появление рецидивирующих торакоабдоминальных аортальных аневризм у ВИЧ-позитивных больных [1] ставит вопрос об их этиологии и терапевтическом подходе. В связи с широким распространением ВИЧ-инфекции связанные с ней псевдо- и истинные аневризмы возникают все чаще и становятся четким клиническим и патологическим признаком [2]. Предложено несколько патогенетических механизмов развития этих аневризм:

- прямое действие вирусов;
- лейкоцитокластический васкулит *vasa vasorum* и пери-адвентициальных сосудов;
- прогрессирующий атеросклероз, развивающийся из-за вторичного нарушения углеводного и липидного метаболизма на фоне антиретровирусной терапии [2-3].

Повторная открытая коррекция торакоабдоминальных аортальных аневризм – технически сложная операция [4]. Она связана с высоким уровнем смертности и частотой развития параличей, хотя эти данные и противоречивы. Эндovasкулярные методики имеют ряд преимуществ: они менее инвазивны, требуют меньшего времени пережатия аорты. Хотя отдаленные результаты еще рассматриваются, эндovasкулярная процедура является первым методом лечения аневризм нисходящей грудной аорты у пожилых и ослабленных больных [5]. Кроме того, что этот метод менее инвазивен, он позволяет производить повторные вмешательства. Это значительное преимущество особенно у пациентов с ВИЧ-обусловленными аневризмами, которые могут быть многочисленными и разной локализации.

У данного ВИЧ-позитивного больного наличие многочисленных и последовательных аневризм аорты с вовлечением висцеральных сосудов потребовало поэтапного комплексного лечения с применением эндovasкулярного выключения аневризмы и открытой оперативной реваскуляризации обеих почечных и верхнебрыжеечной артерий с удовлетворительными ранними результатами.

Несмотря на ранние наблюдения, можно сделать вывод, что комплексное лечение торакоабдоминальных аортальных аневризм является выполнимым и дает неплохие результаты у отобранных больных. Более того, в последнее время в литературе было представлено несколько случаев многочисленных и рецидивирующих ВИЧ-обусловленных аневризм. Пациенты с ВИЧ и СПИДом, которым были проведены операции по поводу торакальных и торакоабдоминальных аневризм, нуждаются в тщательном наблюдении.

### Литература

1. Heikkinen M.A., Dake M.D., Alsac J.M., Zarins C.K. Multiple HIV-related Aneurysms: Open and Endovascular Treatment // *J Endovasc Ther.* – 2005. – 12. – 405-410.
2. Chetty R., Batitang S., Nair R. Large artery vasculopathy in HIV positive patients: another vasculitic enigma // *J Hum Pathol.* – 2000. – 31. – 374-379.
3. Woolgar J.D., Robbs J.V. Vascular Surgical Complications of the Acquired Immunodeficiency Syndrome // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2002. – 24. – 473-479.
4. Chiesa R., Melissano G., Civilini E., Setacci F., Tshomba Y., Anzuini A. Two-Stage Combined Endovascular and Surgical Approach for Recurrent Thoracoabdominal Aortic Aneurysm // *J Endovasc Ther.* – 2004. – 11. – 330-333.
5. Dake M.D. Endovascular stent-graft management of thoracic aortic diseases // *Eur J Radiol.* – 2001. – 39. – 42-49.

*Eur J Vasc Endovasc Surg, Jan 2007; 33: 78-80*

*Перевод к.м.н. О.Н. Лазаренко.*

*Выражаем благодарность авторам статьи за разрешение на ее перевод и публикацию.*

# Тромбоемболія легеневих артерій

## Клінічний випадок

### Історична довідка

Історія вивчення тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) розпочалася в XIX ст., коли французький учений Лаєнек у 1819 р. вперше описав геморагічний інфаркт легень, який назвав легеневою апоплексією. Його співвітчизник Крювельє в 1929 р. встановив співвідношення інфаркту легень із кров'яними згустками в артеріальних гілках, що ведуть до ділянки геморагічного ураження легені. Рокитанський (1885) увів термін «інфаркт» і висловив думку про те, що інфаркт пов'язаний з тромбозом легеневих вен і мітральною вадою. Однак першим на значення емболії легеневої артерії в загальній патології вказав видатний німецький патолог Р. Вірхов (1846). Він дав цьому явищу назву і експериментально довів, що тромби у венах нижніх кінцівок служать джерелом емболії. Перша російська фундаментальна робота, присвячена цій проблемі, – монографія І.Ф. Клейна «О тромбозі, емболії і іхорремії», опублікована в 1863 р. [4].

### Проблема

Тромбоемболія легеневих артерій – гостра оклюзія тромбом або емболом стовбура, однієї або декількох гілок легеневої артерії [1]. Тромбоемболія легеневих артерій є одним із особливих і поширених захворювань, яке зустрічається в практиці будь-якого лікаря. ТЕЛА – загальномедична проблема, і в структурі летальності від серцево-судинних захворювань займає третє місце після інфаркту міокарда та інсульту. Щорічно від ТЕЛА помирає 0,1% населення земної кулі [2]. Згідно з даними Ю.М. Мостового та Т.В. Константиновича [2], частота ТЕЛА як причини смерті госпіталізованих хворих терапевтичного і хірургічного профілів становить 3,3-12,2%, в середньому – 5,3%. Діагностика ТЕЛА і на сьогодні залишається складною задачею для лікарів-практиків. Частота розходжень клінічного і патологоанатомічного діагнозів при цьому захворюванні становить 36,4% (у відділеннях терапевтичного профілю – 77,3% випадків). При житті діагноз ТЕЛА встановлюється менше ніж у 70% випадків [1], а смертність сягає 30% [3]. При правильній діагностиці та ефективному лікуванні рівень смертності знижується до 10%, тому раннє виявлення і початок лікування ТЕЛА має надзвичайно важливе значення [3].

### Клінічні випадки

**Пацієнт К.**, 30 років, стрілець воєнізованої охорони, поступив у терапевтичне відділення з діагнозом: поперековий остеохондроз хребта, лівобічна люмбішалгія.

Скарги. Болючість у попереково-крижовому відділі, яка віддає в ліве стегно та посилюється при ходьбі.

Анамнез хвороби. Пацієнт відчув болючість у стегновій та попереково-сакральній ділянці, перебуваючи на вахті під час фізичного навантаження (перевертання бетонного блоку).

Анамнез життя. Хворий знаходиться на диспансерному обліку в невролога з приводу поперекового остеохондрозу хребта, 3 місяці тому проходив лікування.

Об'єктивний стан. Загальний стан пацієнта задовільний. У легенях і серці патологічних змін не виявлено. Пальпація паравертебральних точок у попереково-крижовому відділі чутлива, симптоми натягу слабо позитивні, більш виражені зліва. При огляді лівої нижньої кінцівки відмічалось незначне збільшення лівої гомілки, болючість у лівому підколінному сегменті та лівій пахвово-стегновій ділянці. У пацієнта запідозрили тромбоз підколінно-стегнового сегмента зліва. Хворий отримав консультацію судинного хірурга, який підтвердив діагноз. Пацієнта терміново направили на операцію. Під час операції розвинулась тромбоемболія гілок легеневої артерії. Встановлено кавальний фільтр. Через 3 місяці пацієнт приступив до роботи.

**Пацієнтка Н.**, 45 років, операційна медсестра, поступила в терапевтичне відділення з діагнозом: гостра правобічна нижньодольова бронхопневмонія.

Скарги. Загальна слабкість, головний біль, сухий кашель, болючість у правому підребер'ї при кашлі, задишка, гарячка (38,5 °С), пітливість.

Анамнез хвороби та життя. Пацієнтка 10 днів тому перенесла операцію – пангістеректомію з приводу вузлової міоми матки. Післяопераційний період проходив без ускладнень і хвора була виписана на 10-у добу для амбулаторного лікування. Пацієнтка страждає на варикозну хворобу вен нижніх кінцівок.

Об'єктивний стан. Загальний стан пацієнтки задовільний. Частота дихання становила 25 уд./хв, артеріальний тиск – 140/90 мм рт. ст., частота серцевих скорочень – 107 уд./хв. У легенях дихання жорстке, у правих нижніх відділах різко ослаблене, сухі розсіяні хрипи, у лівих відділах без особливостей. Перкуторно у правих середньонижніх відділах відмічається притуплення

перкуторного звуку. Пальпація живота у правому підбер'ї чутлива. Симптоми подразнення очеревини негативні. Симптом Пастернацького слабо позитивний з обох сторін.

При рентгенологічному обстеженні органів грудної клітки відмічається інфільтрація в правих середньо-нижніх відділах.

При подальшому огляді у пацієнтки виявлено набряклість і болючість правої гомілки. Запідозрена тромбоемболія гілок легеневої артерії – інфаркт-пневмонія. Розпочали проведення гепаринотерапії. Судинний хірург підтвердив діагноз і пацієнтка переведена для подальшого лікування у відділення судинної хірургії.

### Дискусія

У зв'язку з тим, що 75-90% усіх смертельних випадків від ТЕЛА припадає на перші години, то врятувати саме цю категорію пацієнтів можна лише запобігаючи виникненню хвороби. Згідно з даними автопсій, попередити виникнення ТЕЛА можна було у 28-62% випадків [7].

На сьогодні відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ЄТК, 2000) та XI Погоджувальної конференції з антитромботичного лікування Американської колегії торакальних лікарів (2001) ТЕЛА і тромбоз глибоких вен розглядають як складові одного процесу – венозної тромбоемболії [5].

Патогенез тромбозу вен характеризується тріадою Р. Вірхова:

1. Пошкодження судинної стінки (ендотелію).
2. Зниження венозного кровотоку – венозний стаз.
3. Гіперкоагуляційний синдром.

Фактори ризику венозного тромбозу і ТЕЛА описані в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ЄТК, 2000).

З метою профілактики венозного тромбозу визначають клінічну вірогідність тромбоемболії легеневої артерії згідно з переглянутим Женевським рахунком [6] (таблиця).

При сумі 0-3 бали визначається низька клінічна вірогідність легеневої емболії; 4-10 балів – проміжна;  $\geq 11$  балів – висока.

Таблиця. Переглянутий Женевський рахунок

Вік $\geq 65$ років	+ 1 бал
Анамнестичні легенева емболія та тромбоз глибоких вен	+ 3 бали
Хірургічні втручання під загальною анестезією або травма нижніх кінцівок протягом попереднього місяця	+ 2 бали
Активне злоякісне новоутворення	+ 2 бали
Однобічний біль у нижніх кінцівках	+ 3 бали
Кровохаркання	+ 2 бали
Частота серцевих скорочень 75-94/хв	+ 3 бали
$\geq 95$ /хв	+ 5 балів
Біль при пальпації по ходу глибоких вен і однобічний набряк нижньої кінцівки	+ 4 бали

### Висновки

Під час встановлення діагнозу ТЕЛА необхідний комплексний підхід: оцінка клінічної симптоматики, врахування наявних факторів ризику, дані додаткових методів дослідження. Крім того, важливе значення має настороженість лікаря щодо можливого розвитку даного захворювання та його профілактики.

### Література

1. Тромбоземболія легочної артерії. Современная концепция, базовые принципы терапии: Методические рекомендации. – Одесса, 2003. – 32 с.
2. Мостовой Ю.М., Константинович Т.П. Тромбоземболія легочної артерії: диагностика и лечебная тактика. Взгляд терапевта // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2006. – № 2. – С. 31-41.
3. Соколов Н.Ф., Ганджа Т.И. Тромбоземболія легочної артерії: современные принципы диагностики и лечения // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2007. – № 1. – С. 28-30.
4. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириленко А.И. Тромбоземболія легочных артерий. – М.: «Медицина», 1979. – 262 с.
5. Сидорова Л.Л., Мясников Г.Я., Рудаков М.М. Два случая тромбоземболии ветвей легочной артерии // Therapia. – 2006. – № 12. – С. 68-72.
6. Клиническая вероятность тромбоземболии легочной артерии: пересмотренный Женевский счет // Практична ангіологія. – 2006. – № 1 (02). – С. 36.
7. Кулик Л.В., Процик І.С. Тромбоземболія легеневиx артерій: де ми знаходимося на початку ХХІ століття? // Практична ангіологія. – 2006. – № 2 (03). – С. 21-24.
8. Мишалов В.Г., Амосова Е.Н. Тромбоземболія ветвей легочной артерии: современное состояние вопроса // Серце і судини. – 2004. – № 1. – С. 6-11.

медичинський портал «Здоров'я України»

www.health-ua.org

мир медицини доступний кожному



лечение  
инсульта  
деменции

черепно-мозговой травмы

# Церебролизин®

Уникальное  
& НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ  
НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЕ действие

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

БЕЗОПАСНОСТЬ

РС № UA/0761/01/01 от 17.03.04.,  
UA/0799/01/01 от 05.04.04.

ЭБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ  
Представительство в Украине:  
01030, Киев, ул. Б.Хмельницкого, 29/2, офис 12  
Тел./факс: +38 044 537-06-40

**Евеве**  
PHARMA

## Новое направление применения церебролизина – повторное курсовое введение препарата больным, перенесшим полушарный ишемический инсульт

**М**ногочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями доказана высокая нейротрофическая, нейромодуляторная, антигипоксическая, антиоксидантная и антиапоптотическая активность церебролизина (ЦЛ). Успешное использование ЦЛ в острой стадии ишемического инсульта (ИИ) отражено в ряде рандомизированных плацебо контролируемых исследований, проведенных за последние годы [1-10]. Однако результаты проспективных исследований эффективности ЦЛ в доступных источниках информации не публиковались.

Цель исследования – определение влияния назначения ЦЛ в острой стадии ИИ полушарной локализации на выраженность неврологического дефицита, показатели повседневной жизненной активности (ПЖА) и состояние когнитивных функций (КФ) и последующего курсового назначения препарата к концу года с момента заболевания.

### Методы исследования

Исследование соответствует положениям ИСР. Является проспективным рандомизированным параллельно-групповым. Обследованы 3 группы по 25 больных в каждой с диагностированным с помощью МРТ полушарным ИИ (средний возраст составил  $67 \pm 3,1$  года). Всем больным проводили соматическое, неврологическое и лабораторное обследования МРТ.

Критериями включения в исследование были: возраст не старше 70 лет, первый в жизни ИИ, угнетение сознания к моменту начала лечения более 7 баллов по шкале Глазго. Критерии исключения: возраст старше 70 лет, инсульт и/или инфаркт миокарда в анамнезе, угнетение сознания к моменту начала лечения менее 7 баллов по шкале Глазго, выраженная сердечно-легочная недостаточность, судорожный синдром и острая почечная недостаточность.

Больным 1-й группы ЦЛ вводили не позднее 12 часов с момента развития ИИ внутривенно по 10 мл/сут на протяжении 10 дней. В последующем через 4 месяца (120 дней) и 8 месяцев (240 дней) с момента заболевания проводили аналогичные курсы введения ЦЛ. Состояние больных регистрировали по шкалам NINHS, Рэнкин, Бартэл и MMSE к моменту начала лечения, на 21-е сутки (конец острого периода), на 120, 240 и 360-й день, то есть спустя год с момента заболевания. Больным 2-й группы ЦЛ вводили не позднее 12 часов с момента развития ИИ внутривенно по 10 мл/сут на протяжении 10 дней. В последующем ЦЛ не

назначали. Состояние больных регистрировали по той же методике, что и в 1-й группе. Больным 3-й – контрольной – группы ЦЛ не вводили. Состояние больных регистрировали по той же методике, что и в 1-й группе. К началу лечения степень тяжести состояния больных, включенных в исследование, была идентичной.

Всем наблюдавшимся больным назначали стандартную базисную терапию, направленную на коррекцию нарушения дыхания и кровообращения, стабилизацию гомеостаза и предупреждение осложнений. Ноотропы не применяли.

Статистическую обработку результатов для определения достоверности различий в трех группах больных проводили с помощью параметрического *t*-критерия Стьюдента и непараметрического *U*-критерия Манна-Уитни.

### Результаты и их обсуждение

Выраженность неврологического дефицита по шкале NINHS на различных этапах исследования обобщена в таблице 1.

Приведенные в таблице 1 данные свидетельствуют о следующем:

1) к 21-му дню неврологический дефицит в 1-й и 2-й группах составил 5,3 и 5,1 балла соответственно, в контрольной группе – 7,1 балла ( $p < 0,05$ );

2) к концу года в 1-й группе неврологический дефицит составил 3,7 балла, в контрольной группе – 6,4 балла ( $p < 0,01$ );

3) к концу года во 2-й группе неврологический дефицит составил 5,1 балла, в контрольной группе – 6,4 балла ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, курсовое лечение ЦЛ достоверно улучшает отдаленные исходы ИИ по степени регресса неврологического дефицита. Назначение препарата только в течение первых 10 дней такого действия не оказывает.

Таблица 1. Динамика выраженности неврологического дефицита по шкале NINHS (в баллах; норма = 0 баллов)

Период обследования	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Начало лечения	8,4	8,0	8,2
21-й день	5,3*	5,1*	7,1
120-й	4,2*	4,9*	6,8
240-й	3,8*	5,2*	6,8
360-й	3,7**	5,1*	6,4

Примечание. Достоверность отличий от показателей в контрольной группе: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Показатели ПЖА по шкале Рэнкин на различных этапах исследования представлены в таблице 2.

Приведенные в таблице 2 данные свидетельствуют о следующем:

1) к 21-му дню показатели ПЖА в 1-й и 2-й группах равнялись 2,1 пункта, в контрольной группе – 2,6 пункта ( $p > 0,05$ );

2) к концу года в 1-й группе показатель ПЖА составил 1,5 пункта, в контрольной группе – 2,5 пункта ( $p < 0,05$ );

3) к концу года во 2-й группе показатель ПЖА составил 2,3 пункта, в контрольной группе – 2,5 пункта ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 2. Динамика показателей ПЖА по шкале Рэнкин (норма = 0 пунктов)**

Период обследования	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Начало лечения	3,3	3,1	3,1
21-й день	2,1	2,1	2,6
120-й	1,8*	2,1	2,3
240-й	1,7*	2,0	2,5
360-й	1,5*	2,3	2,5

Примечание. \* – достоверность отличий от показателей в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, курсовое лечение ЦЛ достоверно улучшает отдаленные исходы ИИ по показателю ПЖА. Назначение препарата только в течение первых 10 дней такого действия не оказывает.

Показатели ПЖА по шкале Бартэл на различных этапах исследования отражены в таблице 3.

**Таблица 3. Динамика показателей ПЖА по шкале Бартэл (норма = 100 баллов)**

Период обследования	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Начало лечения	55,3	56,6	56,9
21-й день	75,3*	74,8*	63,2
120-й	85,4*	70,3	64,4
240-й	88,2*	70,0	68,1
360-й	87,1**	68,1	62,4

Примечание. Достоверность отличий от показателей в контрольной группе: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Приведенные в таблице 3 данные свидетельствуют о следующем:

1) к 21-му дню в 1-й и 2-й группах неврологический дефицит составил 75,3 и 74,8 балла соответственно, в контрольной группе – 63,2 балла ( $p < 0,05$ );

2) к концу года в 1-й группе неврологический дефицит составил 87,1 балла, в контрольной группе – 62,4 балла ( $p < 0,01$ );

3) к концу года во 2-й группе неврологический дефицит составил 68,1 балла, в контрольной группе – 62,4 балла ( $p > 0,5$ ).

Таким образом, курсовое лечение ЦЛ достоверно улучшает отдаленные исходы ИИ по показателю

**Таблица 4. Динамика нарушений КФ по шкале MMSE (норма 27-30 баллов)**

Период обследования	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Начало лечения	20,2	20,4	20,3
21-й день	23,0*	23,2*	20,2
120-й	23,8*	21,0	20,3
240-й	24,2*	21,2	20,2
360-й	24,1*	21,6	19,6

Примечание. \* – достоверность отличий от показателей в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

ПЖА. Назначение препарата только в течение первых 10 дней такого действия не оказывает.

Характеристика нарушений КФ по шкале MMSE на различных этапах исследования отражена в таблице 4.

Приведенные в таблице 4 данные свидетельствуют о следующем:

1) к 21-му дню в 1-й и 2-й группах нарушения КФ составили 23,0 и 23,3 балла соответственно, в контрольной группе – 20,3 балла ( $p > 0,05$ );

2) к концу года нарушения КФ в 1-й группе составили 24,1 балла, в контрольной группе – 19,6 балла ( $p < 0,05$ );

3) к концу года нарушения КФ во 2-й группе составили 21,6 балла, в контрольной группе – 19,6 балла ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, курсовое лечение ЦЛ достоверно улучшает отдаленные исходы ИИ, уменьшая выраженность нарушений КФ. Назначение препарата только в течение первых 10 дней такого действия не оказывает.

В результате проведенного рандомизированного контрольно-группового исследования установлено достоверное преимущество повторного курсового назначения ЦЛ спустя 120 и 240 дней после развития полушарного ИИ перед введением препарата только в течение первых 10 дней. Положительный эффект повторного курсового назначения ИЛ подтвержден достоверным уменьшением к концу первого года выраженности неврологического дефицита, повышением показателей ПЖА и регрессом нарушений КФ. Повторное курсовое назначение может считаться новым направлением в использовании ЦЛ, повышающим реабилитационный потенциал и улучшающим качество жизни больных, перенесших полушарный ИИ.

## Литература

1. Виленский Б.С., Одинак М.М., Широков Е.А., Вознюк И.А. Опыт эндолумбального введения церебролизина при полушарном ишемическом инсульте // Журн. неврол. и психиатр. – 2002. – № 11. – С. 31-34.
2. Виленский Б.С. Современная тактика борьбы с инсультом. – СПб., 2005.
3. Техт А.Б. Лечение инсульта в восстановительном периоде – применение церебролизина // IV Международный симпозиум «Церебролизин: фармакологические эффекты и место в клинической практике». – М., 2002. – С. 46-55.
4. Гомазков О.А. Апоптоз нейрональных структур и биохимические механизмы эффективности церебролизина // IV Международный симпозиум «Церебролизин: фармакологические эффекты и место в клинической практике». – М., 2002. – С. 17-21.
5. Гусев Е.И., Бурд Г.С., Скворцова В.И. и др. Клинико-физиологическое исследование эффекта церебролизина в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта // Журн. неврол. и психиатр. – 1994. – № 11. – С. 9-13.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Церебролизин // Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – С. 277-287.
7. Скворцова В.И. Церебролизин в лечении острого ишемического инсульта // IV Международный симпозиум «Церебролизин: фармакологические эффекты и место в клинической практике». – М., 2002. – С. 28-35.
8. Церебролизин. Опыт клинических и экспериментальных исследований. – Унтергах, 2003.
9. Haffner Z., Javir L., Windisch M., Gmeinbauer R. Cerebrolysin in acute stroke // Cephalalgia. – 1999. – Vol. 5. – P. 52-53.
10. Ladurner G., Gmeinbauer R., Moessler H. Cerebrolysin in acute ischemic stroke; a randomized, placebo-controlled clinical trial // Cerebr Dis. – 2001. – Vol. 11. Suppl. 4. – P. 75-80.

*Неврологический журнал, № 1, 2007.*

\*\*\*

# Оптимизация неотложной помощи при лечении церебральных гипертонических кризов

Несмотря на достигнутые успехи в лечении и профилактике артериальной гипертензии (АГ), она по-прежнему является ведущим фактором риска развития цереброваскулярных катастроф [1, 2, 4, 6]. Частота осложнений АГ значительно возрастает при гипертонических кризах (ГК). К наиболее частым причинам ГК относят психоэмоциональные перегрузки, метеорологические влияния, неправильно подобранную плановую терапию АГ, невыполнение больными назначений врача, злоупотребление алкоголем, избыточную физическую нагрузку, синдром сонных апноэ [1, 2, 4, 6]. В зависимости от осложнений, механизмов развития, преобладания клинических симптомов ГК делят на неосложненные и осложненные. Наиболее опасными считаются осложненные гипертонические кризы, составляющие около 3% от всех неотложных состояний АГ. Они характеризуются высоким АД, особенно диастолическим (ДАД выше 120 мм рт. ст.), чаще всего в сочетании с церебральной или кардиальной симптоматикой. Среди осложнений ГК примерно в 24% случаев имеет место мозговая инсульт, в 22% – отек легких, в 17% – гипертензивная энцефалопатия, в 14% – острая сердечная недостаточность, в 12% – инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, в 4,6% – эклампсия и в 1,9% – расслаивающая аневризма аорты [4, 9, 10]. Неотложная терапия гипертонического криза должна быть основана на понимании патофизиологии процессов, происходящих при быстром повышении АД в таких уязвимых органах, как миокард и головной мозг. Особого внимания заслуживает лечебная тактика при развитии ГК с формированием острой гипертензивной энцефалопатии, так как далеко не все традиционные медикаментозные средства могут быть успешно применены для эффективного и безопасного купирования данного неотложного состояния.

В основе патогенеза гипертензивной энцефалопатии лежат достаточно специфические нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения (при АД свыше 220/120 мм рт. ст.). Острое повышение АД, как правило, не сопровождается увеличением объема плазмы крови и при этом вызывает спазм артериол. На фоне нарастания внутрисосудистого гидродинамического давления повышается проницаемость сосудистой стенки, богатые белком компоненты плазмы фильтруются в ткань мозга, возникает накопление жидкости в сосудистой стенке и межклеточном пространстве, формируя таким образом вазогенный отек головного мозга [1, 6]. Наличие отека

церебральных структур значительно затрудняет локальную микроциркуляцию, что приводит к развитию ишемии в бассейне той или иной артерии. Возможно также развитие диapedеза эритроцитов вследствие повреждения стенки внутримозговых артериол с последующим формированием геморрагических очагов. Скорость формирования ишемических и геморрагических повреждений мозговой ткани во многом зависит от уровня и длительности повышения АД, выраженности ангиоспазма и состояния проницаемости стенки сосуда. В результате затрудненной микроциркуляции и отека стенки сосудов значительно снижается тонус мозговых вен, нарушается отток крови из краниального пространства, формируется венозная гипертензия, сопровождающаяся нарушением гематоэнцефалического барьера, поэтому при купировании ГК, осложненного энцефалопатией, необходимо учитывать факт развития вазогенного отека мозга, значительно увеличивающего риск развития инсульта.

Основным клиническим проявлением церебрального гипертонического криза является выраженная головная боль, которая локализуется в большинстве случаев в затылочной области или имеет диффузный характер. По мере повышения АД и усугубления вазогенного отека мозга интенсивность головной боли увеличивается, возникает тошнота, рвота, светобоязнь, вестибулярные нарушения (головокружение, шаткость походки), зрительные расстройства в виде фотопсий. В ряде случаев при ГК, осложненном острой энцефалопатией, развиваются эпилептиформные приступы, оболочечные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига). Четких очаговых симптомов, как правило, не наблюдается, однако возможно появление диффузной общемозговой неврологической симптоматики.

При осмотре глазного дна могут быть верифицированы застойные изменения дисков зрительных нервов в сочетании с ангиоретинопатией. Наибольшую ценность в диагностике гипертензивной энцефалопатии имеет магнитно-резонансная томография головы в T2-режиме, при проведении которой можно обнаружить проявления mass-effect (клинические проявления аденом гипофиза), компрессию боковых желудочков, множественные гиподенсивные поля в субкортикальном слое затылочной и теменной долей, то есть признаки отека мозгового вещества. Указанные симптомы обычно быстро регрессируют на фоне снижения АД. Следует обратить внимание, что при гипертонической энцефалопатии

безопасным считается снижение систолического АД (САД) приблизительно до 160-170 мм рт. ст., ДАД – до 100-110 мм рт. ст. в течение первых 24 часов [1, 6, 9].

Несмотря на то что в официальных отечественных и международных рекомендациях перечень лекарственных средств, предназначенных для купирования ГК, довольно широк, выбор неотложных мероприятий при церебральном варианте ГК сопряжен с рядом трудностей [4, 9]. Большинство антигипертензивных препаратов, применяемых для экстренного снижения АД, либо не в полной мере воздействуют на основные патогенетические аспекты формирования гипертензивной энцефалопатии, либо обладают крайне нежелательными побочными эффектами (табл. 1) [1, 9].

Зачастую, даже после снижения АД до целевого уровня в течение первых минут и часов при помощи вышеуказанных парентерально или перорально вводимых препаратов, пациенты продолжают предъявлять жалобы на сохраняющиеся пульсирующие, распирающие головные боли, вестибулярные и зрительные нарушения, расстройства сна, то есть симптомы, возникшие во время гипертонического криза. Это обусловлено тем, что неотложная антигипертензивная терапия направлена преимущественно на быструю дилатацию артериального русла либо на устранение адренергических влияний на сосуды и практически не воздействует на состояние венозного кровотока, микроциркуляторного русла, метаболизм мозговой ткани и проницаемость сосудистой стенки. Таким образом, сохраняются явления вазогенного отека мозга и венозной гипертензии. Применение в таких случаях диуретической терапии (салуретика, осмодиуретика) неоправдано, поскольку достаточно часто встречаются так называемые рикошетные кризы, когда возникает

массивный диурез с резким снижением АД, а через 10-12 часов происходит задержка натрия, воды и значительное повышение АД. В ответ на острое уменьшение объема циркулирующей плазмы активизируются ренин-ангиотензин-альдостероновая система и симпатическая стимуляция, что приводит к росту минутного и ударного объемов сердца при относительном повышении общего периферического сосудистого сопротивления. Рикошетные кризы протекают тяжелее первичных, для них характерны не только высокое АД, но и гиперадренергические проявления [1].

Учитывая вышеизложенное, патогенетически обосновано и целесообразно было изучение применения препарата L-лизина эсцинат в комплексной терапии церебрального гипертонического криза. Широко применяемый в нейрохирургии, неврологии, ревматологии, травматологии и ортопедии, L-лизина эсцинат нормализует сосудисто-тканевую проницаемость, обладает выраженным противоотечным, вентонизирующим и эндотелиопротекторным эффектами [3, 5, 7, 8].

### Материалы и методы исследования

В исследование вошли 86 пациентов (44 мужчины и 42 женщины) с церебральными гипертоническими кризами в возрасте от 45 до 73 лет (средний возраст составил  $56,2 \pm 4,7$  года). Длительность предшествующей АГ –  $6,8 \pm 3,6$  года. Исходные цифры АД составили  $220,4 \pm 14,2/122,3 \pm 8,1$  мм рт. ст. В исследование не включали пациентов с ГК, осложненными кардиальной симптоматикой, ишемическим и геморрагическим инсультами, отеком легких.

Для купирования ГК применяли фуросемид, лабеталол, каптоприл и эналаприлат в рекомендуемых дозировках (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1. Препараты, наиболее часто применяемые для купирования ГК

Препарат	Дозировка	Начало действия	Продолжительность действия	Побочные явления/противопоказания/примечания
Нитропруссид натрия	20-700 мкг/мин в виде в/в инфузии	Немедленное	1-2 мин	Противопоказан при гиповолемии, повышении внутричерепного давления Возможна рвота, мышечные судороги
Нитроглицерин	5-100 мкг/кг в виде в/в инфузии	2-5 мин	3-6 мин	Противопоказан при повышении внутричерепного давления, острых нарушениях мозгового кровообращения, черепно-мозговой травме в анамнезе, выраженной анемии
Гидролазин	10-20 мг в виде в/в вводимого болюса	10-20 мин	3-8 ч	Возможны усугубление ишемии миокарда, опасность развития инсульта из-за быстро возникающей резкой вазодилатации на уровне артериол
Эналаприлат	1,25-6 мг в виде в/в вводимого болюса каждые 6 часов	15-60 мин	6 ч	Возможно резкое снижение АД, развитие острой почечной недостаточности у больных с двусторонним стенозом почечных артерий Противопоказан в остром периоде инфаркта миокарда, в период беременности
Лабеталол	В/в капельно по 50-200 мг/сут в 200 мл изотонического раствора NaCl, суточная доза – не более 200 мг	5-10 мин	3-6 ч	Противопоказан при атриовентрикулярной блокаде, выраженной сердечной недостаточности, склонности к бронхоспазмам, в период беременности, лактации Возможны сильные головные боли, головокружение, ортостатическая гипотензия
Фуросемид	20-40 мг в/в	5 мин	2-3 ч	Резко уменьшает объем плазмы крови, вызывая сгущение крови, гиперосмолярность, гипернатриемию
Клонидин	0,1-0,2 мг внутрь, затем по 0,1 мг каждый час, (общая доза – не более 0,6-0,8 мг)	30-90 мин	6-8 ч	Не рекомендуется применять у больных с гипертонической энцефалопатией и острым нарушением мозгового кровообращения Возможно развитие гипотензии Противопоказан при остром инфаркте миокарда
Каптоприл	25 мг под язык, при необходимости – по 25 мг повторно каждые 30-60 мин	5-10 мин	4-6 ч	Возможны резкое снижение АД, развитие острой почечной недостаточности у больных с двусторонним стенозом почечных артерий
Нифедипин	5-20 мг под язык	5-15 мин	3-6 ч	Не рекомендуется применять у больных с ишемической болезнью сердца и острыми нарушениями мозгового кровообращения, вследствие возможного развития синдрома коронарного и внутримозгового обкрадывания

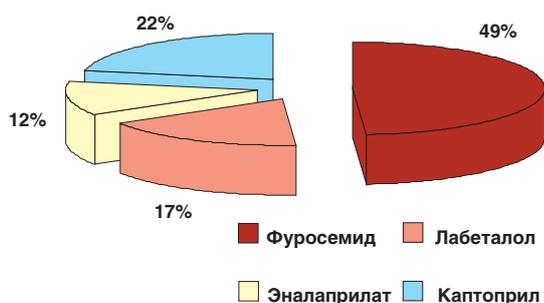


Рис. 1. Частота назначения препаратов для купирования ГК

Клиническая картина ГК, осложненного гипертензивной энцефалопатией, проявлялась головной болью у 86 пациентов (100%), тошнотой – у 79 (92%), головокружением – у 72 (84%), зрительными нарушениями – у 58 (67%), рвотой – у 16 (19%), синкопальными состояниями – у 8 (9%), эпилептиформными приступами – у 2 (2%).

Методом случайной выборки пациентов разделили на две группы: первая – 23 мужчины и 20 женщин, средний возраст –  $54,4 \pm 5,2$  года; вторая – 21 мужчина и 22 женщины, средний возраст –  $57,9 \pm 3,8$  года. Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, исходному уровню АД. Больным первой группы проводили стандартную неотложную и в дальнейшем плановую гипотензивную терапию (эналаприл в дозе 10 мг + гидрохлортиазид по 12,5 мг *per os* дважды в сутки). Пациентам второй группы на фоне стандартной терапии с 1-го дня заболевания применяли L-лизина эсцинат: 0,1% раствор для инъекций вводили внутривенно капельно в дозе 10 мл в течение 10 дней.

Оценку эффективности лечения проводили на основании динамики офисного АД («очень хорошо» – через час после начала введения показатели АД снижались на 20-25% от исходного уровня; «хорошо» – на 10-19%; «неудовлетворительно» – менее чем на 10%). Уровень АД оценивали через 0,5, 1, 2 и 6 часов от начала введения препаратов, затем через каждые 12 часов в течение 10 дней. На 10-й день наблюдения определяли частоту достижения целевого АД – 140/90 мм рт. ст. и менее. Динамику интенсивности головной боли исследовали в 1, 5 и 10-й дни наблюдения с помощью визуальной аналоговой шкалы по десятибалльной системе, где «слабая» боль составила 1-3 балла, «умеренная» – 4-6 баллов, «сильная» – 7-10 баллов.

Всем включенным в исследование пациентам, кроме общего клинического обследования, регистрировали ЭКГ, ЭЭГ, РЭГ, М-ЭХО, проводили офтальмологическое обследование, доплерографию экстра- и интракраниальных артерий.

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики, различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Для оценки значимости отличий полученных результатов в разных группах больных был использован тест Стьюдента.

### Результаты и их обсуждение

Анализ полученных данных свидетельствовал о том, что добавление L-лизина эсцината к традиционному антигипертензивному лечению способствовало эффективности купирования ГК (табл. 2).

В течение 10 дней наблюдения в первой группе у 4 больных (9%) возникли повторные гипертонические

Таблица 2. Эффективность лечения в клинических группах

Клиническая эффективность (%)	Первая группа	Вторая группа
«Очень хорошо»	37	47
«Хорошо»	42	44
«Неудовлетворительно»	21	9

кризы через  $3 \pm 1$  сутки, несмотря на проводимую плановую антигипертензивную терапию, что потребовало увеличения дозы препаратов. В группе пациентов, получавших L-лизина эсцинат, динамика АД имела устойчивую тенденцию к снижению без рецидивов (рис. 2). Достоверная разница в величинах САД ( $p < 0,05$ ) между группами больных была отмечена через 1, 72 и 96 часов от начала лечения. ДАД также было ниже во второй группе больных, достоверной разницы достигло к 3-м суткам лечения.

Частота достижения целевого АД в первой группе наблюдения составила 42%, во второй – 60%.

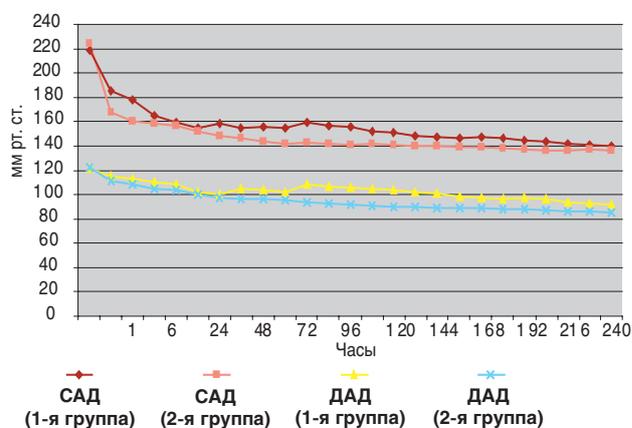


Рис. 2. Динамика АД у обследованных больных в течение 10 дней наблюдения

Анализ динамики головной боли продемонстрировал, что добавление L-лизина эсцината к традиционной антигипертензивной терапии способствует быстрому купированию этого клинического симптома (табл. 3), тогда как у большинства пациентов, перенесших ГК, на фоне обычной антигипертензивной терапии к 10-м суткам наблюдения сохранялась умеренная головная боль.

Положительное влияние L-лизина эсцината на сосудистый тонус и состояние венозного оттока из полости черепа также подтверждалось достоверным снижением соответствующих показателей РЭГ на 10-е сутки наблюдения (табл. 4) в сравнении с аналогичными характеристиками у пациентов, получавших стандартную гипотензивную терапию.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о ряде обстоятельств, которые необходимо учитывать при выборе лекарственных препаратов, предназначенных для экстренного купирования гипертонических кризов, ассоциированных с вовлечением церебральной

Таблица 3. Динамика интенсивности головной боли у обследованных лиц

Группы наблюдения	Интенсивность головной боли (баллы)		
	1-й день	5-й день	10-й день
№1 (n = 43)	$8,9 \pm 0,36$	$7,9 \pm 0,37$	$5,2 \pm 0,35^*$
№2 (n = 43)	$9,1 \pm 0,38$	$4,6 \pm 0,31^{\wedge*1}$	$1,9 \pm 0,36^{\wedge*1}$

Примечания: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным показателем;

$\wedge$  –  $p < 0,05$  по сравнению с показателем на 5-й день лечения;

$^1$  –  $p < 0,05$  по сравнению с аналогичным показателем в первой группе пациентов.

Таблиця 4. Динамика параметров РЭГ бассейна внутренних сонных артерий у обследованных лиц

Параметр	Группы наблюдения	Значения	
		1-й день	10-й день
Дикротический индекс (%)	Первая (n = 43)	119 ± 2,5	72 ± 2,8*
	Вторая (n = 43)	121 ± 2,8	61 ± 2,7*^
Диастолический индекс, (%)	Первая (n = 43)	121 ± 4,2	76 ± 4,3*
	Вторая (n = 43)	124 ± 4,4	63 ± 4,2*^
Индекс венозного оттока, (%)	Первая (n = 43)	38,6 ± 1,85	16,4 ± 1,25*
	Вторая (n = 43)	37,9 ± 1,97	10,1 ± 1,12*^

Примечания: \* – p < 0,05 по сравнению с исходным показателем; ^ – p < 0,05 по сравнению с аналогичным показателем в первой группе пациентов.

гемодинамики. Адекватная гипотензивная терапия должна быть направлена не только на устранение артериального ангиоспазма, но и предупреждать формирование вазогенного отека мозга путем снижения проницаемости сосудистой стенки, повышения тонуса мозговых вен и улучшения венозного оттока.

### Выводы

1. В основе патогенеза острой гипертензивной энцефалопатии, возникшей на фоне ГК, лежит формирование вазогенного отека головного мозга, что необходимо учитывать при оказании экстренной медицинской помощи.

2. Добавление к традиционной антигипертензивной терапии, применяемой для купирования гипертонических кризов, препарата L-лизина эсцинат способствует

повышению эффективности проводимого лечения, достоверно уменьшает проявления энцефалопатии и нормализует показатели мозгового кровообращения.

### Литература

1. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика, лечение. – С-Пб. 1999. – 336 с.
2. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. – М., 1997. – 400 с.
3. Горидова Л. Застосування L-лізину есцинату в гострій фазі посттравматичного періоду при закритій травмі опорно-рухового апарату // Ваше здоров'я. – 2001. – № 51. – С. 4.
4. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія. – К., Моріон, 2001. – 176 с.
5. Спасіченко П.В. Клінічні аспекти застосування L-лізину есцинату при черепно-мозкових травмах // Ліки України. – 2001. – № 8. – С. 33-36.
6. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Артериальная гипертония, сосудистая патология головного мозга и антигипертензивное лечение. – М., 2006. – 200 с.
7. Усенко Л.В., Слива В.И., Криштафор А.А., Воротилищев С.М. Применение L-лизина эсцинат при купировании локальных отеков в церебральной и спинальной нейрохирургии и реаниматологии // Новости медицины и фармации. – 2002. – № 7-8. – С. 3.
8. Черний В.И., Кардаш А.М., Страфун С.С. и др. Применение препарата L-лизина эсцинат в нейрохирургии, неврологии, травматологии и ортопедии / Метод. реком. – К., 2004. – 40 с.
9. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011-1053.
10. Zampaglione B., Pascale C., Marchisio M., Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies: prevalence and clinical presentation // Hypertension. – 1996. – 27. – P. 144-147.

\* \* \*

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

## Малые и большие отклонения на ЭКГ связаны с риском возникновения сердечно-сосудистых событий у женщин

В мартовском номере журнала *JAMA* сообщалось о том, что у женщин в период постменопаузы без каких-либо симптомов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но с большими или малыми ЭКГ-отклонениями, наблюдается риск развития в будущем сердечно-сосудистых событий или смерти.

Изменения на ЭКГ ассоциируются с сердечно-сосудистыми событиями. Ранее уже оценивалась взаимосвязь ЭКГ-изменений и ССЗ у мужчин или сравнивалась между мужчинами и женщинами, но исследований только среди женщин не проводилось. Поэтому данных по этому вопросу и по прогностической ценности больших и малых отклонений на ЭКГ у женщин в период постменопаузы очень мало, до конца не изучено влияние на ССЗ гормональной терапии.

Pablo Denes из медицинской школы Фейнберга (Северо-Западный университет, Чикаго) и его коллеги изучали последствия ЭКГ-изменений (острая коронарная болезнь, ССЗ) у женщин, которые получали гормональную терапию (эстрогенами и прогестинами) по сравнению с плацебо. В этой части исследования, которая была приостановлена в июле 2002 года, определяли, может ли комбинация эстрогена и прогестина у здоровых женщин в период постменопаузы снижать частоту случаев острой коронарной болезни и ССЗ. Исследование показало, что среди женщин, получавших гормональную терапию, резко возросла частота ССЗ по сравнению с теми, кто получал плацебо.

В исследовании принимали участие 14 749 женщин в период постменопаузы с интактной маткой. Они ежедневно получали перорально 0,625 мг конъюгированного конского эстрогена и 2,5 мг ацетата медроксипрогестерона

или плацебо. Участников исследования регистрировали с 1993 по 1998 год.

Ученые обнаружили, что у женщин без ЭКГ-изменений (n = 9 744), с малыми (n = 4 095) и большими (n = 910) изменениями количество случаев ССЗ составило 118, 91 и 37 соответственно. Ежегодная частота случаев сердечно-сосудистых заболеваний у женщин без ЭКГ-изменений, с малыми и большими изменениями на ЭКГ – 21, 40, 75 на 10 тыс. женщин соответственно. После трех лет наблюдения у 5% женщин, у которых не было изменений на ЭКГ, они появились, а частота случаев ССЗ составила 85 на 10 тыс. женщин в год. Взаимосвязи между гормональной терапией и изменениями на ЭКГ не выявлено, и это не позволило прогнозировать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

«В период постменопаузы у большой группы женщин, которые не получали гормональную терапию и ранее не определялись ССЗ, обнаружены большие и малые изменения на ЭКГ, которые связаны со значительным риском развития острой коронарной болезни и ССЗ, независимо от известных факторов риска и гормональной терапии», – считают авторы исследования.

Благодаря доступности и простоте интерпретации ЭКГ может стать полезным инструментом для определения прогноза развития ССЗ у женщин в период постменопаузы. При наличии ЭКГ-изменений необходимо проводить интенсивные терапевтические вмешательства по модификации факторов риска с целью первичной профилактики ССЗ.

<http://www.touchcardiology.com>



Виробник БАТ «Галічфарм», Р.с.: №UA/2931/01/01, UA/2931/01/02, П.05.01/03132.

## ПОДВІЙНА ОПОРА, ПОДВІЙНИЙ ЕФЕКТ!

Міст не стоятиме міцно на одній опорі, потрібно щонайменше дві – не обов'язково бути архітектором, щоб це зрозуміти. Таку ж важливу підтримку для організму людини забезпечує ТІОТРИАЗОЛІН. Він є справжньою подвійною опорою для організму, водночас забезпечуючи гепато- і кардіопротективний ефект за рахунок антиоксидантної і протиішемічної дії.

В 2006 році понад мільйон українських пацієнтів було успішно проліковано ТІОТРИАЗОЛІНОМ\*, що доводить високий рівень ефективності і безпечності ТІОТРИАЗОЛІНУ при використанні в кардіології, гастроентерології, хірургії, ендокринології та терапії.

ТІОТРИАЗОЛІН проявляє наступні ефекти:

- антиоксидантний
- протиішемічний
- мембраностабілізуючий
- антиангінальний.

\* дані корпорації «Артеріум»



Додаткова інформація по продукту  
**8 800 307 0000\***

\* дзвінки зі стаціонарних телефонів у межах України безкоштовні

Ближче до людей

 ARTERIUM

# β-блокатори в лікуванні серцевої недостатності, зумовленої клапанними вадами серця

Одним із найважливіших досягнень кардіології останніх десятиріч є здобутки в лікуванні серцевої недостатності (СН). Сучасні підходи до лікування СН передусім ґрунтуються на корекції нейрогуморальних чинників, які сприяють її прогресуванню [1]. Насамперед йдеться про обмеження активності симпатoadреналової та ренін-ангіотензинової систем – ключових ланок у розвитку СН. Вплив на ренін-ангіотензинову систему досягається за допомогою інгібіторів АПФ та антагоністів альдостерону. Ефективність препаратів цих груп беззаперечно доведена у багатоцентрових дослідженнях. Інгібітори АПФ значно зменшують смертність при серцевій недостатності будь-якої тяжкості [2]. Вони ефективні і при систолічній дисфункції, навіть якщо ще немає клінічних симптомів СН [3]. Здатність антагоністів альдостерону зменшувати смертність при СН доведена у двох великих дослідженнях [4, 5], і сьогодні їх рекомендують для застосування у хворих із тяжкою СН (III-IV функціональний клас [ФК]) та у пацієнтів після інфаркту міокарда з проявами СН [1].

Можливість впливу на іншу нейрогуморальну систему (симпатоадреналову), задіяну в патогенезі СН, тривалий час здавалися не настільки очевидними. β-блокатори, які застосовують з цією метою, пройшли шлях від категоричного заперечення у 80-х роках минулого століття до беззаперечних рекомендацій для застосування при СН на даний час. Попередні дещо «механістичні» уявлення про систолічну дисфункцію лівого шлуночка як основного патогенетичного чинника прогресування СН обмежували теоретичне підґрунтя для застосування препаратів із негативною інотропною дією. Крім того, при окремих спробах застосування β-блокаторів у хворих із СН у дозах, ефективних при артеріальній гіпертензії, спостерігалася погіршення систолічної функції лівого шлуночка. На сьогодні встановлено, що така дія даних засобів є тимчасовою. Після короткого періоду можливого погіршення скоротливої здатності лівого шлуночка у більшості хворих вже наприкінці першого місяця застосування β-блокаторів реєструється збільшення фракції викиду. Пізніше було доведено, що несприятливого впливу на гемодинаміку можна уникнути у більшості осіб, якщо розпочинати лікування з невеликих доз та у пацієнтів із відносно стабільною гемодинамікою.

Однак ера широкого застосування β-блокаторів у хворих із СН розпочалася після проведення декількох великих багатоцентрових досліджень – CIBIS II, MERIT-HF, COPERNICUS, які беззаперечно довели здатність цих препаратів значно покращувати перебіг СН та продовжувати тривалість життя пацієнтів [6-8].

Нове розуміння ролі β-блокаторів при СН внесли дослідження SENIORS, яке продемонструвало, що вони можуть бути ефективними в осіб похилого віку з СН без істотних порушень систолічної функції лівого шлуночка [7], та CIBIS III, за результатами якого було встановлено, що лікування СН можна розпочинати не лише з інгібіторів АПФ, але і з β-блокаторів [8].

Чи всі β-блокатори однакові у лікуванні СН? Відповідь на це питання дало дослідження BEST, у якому буциндолол не продемонстрував позитивного впливу на прогноз у хворих із СН [9]. Результати порівняльного дослідження COMET підтвердили тезу про неоднорідність групи β-блокаторів щодо впливу на прогноз при СН. У даному дослідженні карведілол виявився ефективнішим за метопрололу тартрат [10].

При лікуванні СН віддають перевагу карведілолу. Препарат має набір унікальних властивостей. Він значно обмежує негативний вплив симпатичної стимуляції на серце шляхом блокади як β<sub>1</sub>- так і β<sub>2</sub>-адренорецепторів. Крім того, препарат блокує α-адренорецептори, що призводить до вазодилатації, зниження периферичного опору та післянавантаження на лівий шлуночок. Антиоксидантні властивості, характерні карведілолу, можуть впливати на процеси ремоделювання за рахунок зменшення проліферації та апоптозу. Ефективність карведілолу доведена у багатьох дослідженнях [11-14], які продемонстрували істотне зниження серцево-судинної смертності, частоти раптової смерті, сповільнення прогресування СН, зменшення симптомів та покращання функціонального класу.

Отже, можна стверджувати, що існують відмінності між окремими β-блокаторами щодо покращання прогнозу у хворих із СН. Ці відмінності зафіксовані у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів щодо лікування СН [1]. За цими рекомендаціями лише карведілол, бісопролол, метопрололу сукцинат та небіволол рекомендують для застосування у хворих із СН.

Таким чином, на сьогодні β-блокатори є основою лікування СН, зумовленої систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Рекомендації щодо їх застосування ґрунтуються на результатах великих досліджень. Разом з тим у наукових дослідженнях оцінюється ефект того чи іншого препарату у відібраній групі пацієнтів. У всіх дослідженнях β-блокаторів вивчали ефекти препаратів у хворих із СН, зумовленої порушенням функції лівого шлуночка. При цьому окремі категорії пацієнтів традиційно виключають із таких досліджень. Найбільш часто критеріями виключення є наявність гемодинамічно значимої недостатності чи стенозу клапанів. Тобто досить вагома частина пацієнтів із серцевою недостатністю

не входить до клінічних досліджень. Відповідно результати досліджень не можна автоматично переносити на хворих із вадами серця.

Це питання набуває особливого значення у зв'язку з тим, що останнім часом збільшується кількість хворих старших вікових категорій з формуванням дегенеративних вад. У вітчизняних умовах існує ще й вимушена необхідність медикаментозного лікування хворих, яким з різних причин не може бути проведено хірургічне втручання.

На жаль, із наведених вище причин медикаментозне лікування пацієнтів із СН з вадами детально не розроблене. Це зумовлено рядом причин. По-перше, дещо менша кількість вад у структурі СН порівняно з іншими причинами. По-друге, неоднорідність групи хворих із вадами. Якщо гемодинамічні наслідки систолічної дисфункції лівого шлуночка істотно не відрізняються у пацієнтів із різною етіологією СН і, відповідно, принципи лікування досить схожі, то в осіб із вадами спектр гемодинамічних порушень настільки широкий, що неможливо дати загальні рекомендації. Більше того, навіть у одного пацієнта з комбінованою вадою інколи важко врахувати всі особливості гемодинаміки. Наявність ураження двох клапанів ще більше ускладнює це завдання.

Ще одним чинником, який обмежує можливості вивчення медикаментозної терапії хворих із вадами, є хірургічне лікування, що дозволяє кардинально вплинути на перебіг СН і часто призводить до значної регресії гемодинамічних порушень. На жаль, в Україні з різних причин можливості хірургічного лікування використовують далеко не у повній мірі. Тому у частини хворих із СН постають питання, з якими рідко стикаються лікарі інших країн і які навіть не розглядаються у західній літературі. Йдеться передусім про лікування тяжкої СН при різних клапанних ураженнях.

Таким чином, виникає питання: чи можна переносити рекомендації щодо лікування СН, зумовленої систолічною дисфункцією, на лікування серцевої недостатності, яка виникла у хворого з вадою? Чи можемо рекомендувати призначення інгібіторів АПФ,  $\beta$ -блокаторів та інших препаратів? З огляду на принципові відмінності в стані внутрішньосерцевої гемодинаміки, цього робити не можна. З іншого боку, зниження серцевого викиду призводить до однонаправлених нейрогуморальних порушень із активацією ренін-ангіотензинової та симпатоадреналової систем. Тому з теоретичної точки зору застосування  $\beta$ -блокаторів може бути виправданим у багатьох хворих із вадами.

На жаль, доказова база медикаментозної терапії СН, зумовленої вадами серця, досить невелика. Тому рекомендації щодо застосування того чи іншого препарату ґрунтуються переважно на теоретичному розумінні гемодинамічних порушень та результатах невеликих досліджень.

З теоретичної точки зору найбільш обґрунтованим є застосування  $\beta$ -блокаторів у хворих із мітральним стенозом. Оскільки в основі гемодинамічних порушень лежить обмеження проходження крові через лівий атріовентрикулярний отвір у діастолу, вкорочення діастоли може значно обмежити кровонаповнення лівого шлуночка. Тому пацієнти з мітральним стенозом погано переносять тахікардію, особливо при фібриляції передсердь.  $\beta$ -блокатори, зменшуючи частоту серцевих скорочень, можуть значно покращувати гемодинаміку за рахунок кращого наповнення лівого шлуночка.

При цьому їх негативна іотропна дія не відіграє принципового значення, оскільки порушення систолічної функції лівого шлуночка виникають лише на пізніх стадіях захворювання.

У хворих із недостатністю мітрального клапана ситуація визначається ступенем регургітації та станом лівого шлуночка. На сьогодні не існує доказів, що будь-яке медикаментозне лікування може зменшити ризик виникнення СН при недостатності мітрального клапана. Однак після появи симптомів серцевої недостатності рекомендується лікувати її із застосуванням «класичних» препаратів, зокрема інгібіторів АПФ та  $\beta$ -блокаторів [12]. Особливо важлива роль останніх у хворих із типовим ускладненням вади – фібриляцією передсердь.  $\beta$ -блокатори здатні контролювати частоту серцевих скорочень при фібриляції передсердь як у спокої так і при навантаженнях, покращуючи таким чином стан пацієнта.

Аортальний стеноз супроводжується розвитком гіпертрофії лівого шлуночка. Оскільки в останні роки збільшилася кількість пацієнтів із аортальним стенозом внаслідок кальцинуючої хвороби клапанів, у багатьох випадках вада асоціюється з ішемічною хворобою серця. Таке поєднання виправдовує призначення  $\beta$ -блокаторів [12]. Теоретично  $\beta$ -блокатори мають ще одну перевагу: вони здатні зменшувати ризик порушень ритму, особливо у хворих із гіпертрофією лівого шлуночка. Втім при тяжкому аортальному стенозі рекомендується утримуватися від застосування  $\beta$ -блокаторів [12].

При аортальній недостатності застосування  $\beta$ -блокаторів не виправдане у більшості пацієнтів. Зменшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) призводить до збільшення кількості крові, що повертається до лівого шлуночка в діастолу. Особливо чутливі до такої дії хворі з тяжкою недостатністю аортального клапана. Загалом медикаментозне лікування таких пацієнтів полягає у призначенні артеріолярних або змішаних вазодилаторів, які зменшують післянавантаження на лівий шлуночок та збільшують серцевий викид при недостатності аортального клапана [128]. За необхідності призначення  $\beta$ -блокаторів у таких хворих перевагу слід віддавати препаратам із вазодилатуючими властивостями. Серед них найбільш оптимальним засобом є карведілол, вазодилатуюча дія якого може покращити серцевий викид та запобігти погіршенню гемодинаміки.

Винятком є аортальна недостатність, зумовлена дилатацією аорти при синдромі Марфана. Вважається, що застосування  $\beta$ -блокаторів у цієї категорії пацієнтів є обов'язковим, оскільки воно може зменшити ризик розшарування аорти [128].

Таким чином, роль  $\beta$ -блокаторів у лікуванні СН, зумовленої клапанними вадами, на сьогоднішній день остаточно не з'ясована. Залишаються відкритими питання ефективності та безпечності цих препаратів при вадах.

### Матеріали та методи дослідження

Нами було проведено дослідження карведілолу (препарат корвазан, виробництво Артеріум, Україна), у якому взяли участь 26 хворих (14 чоловіків і 12 жінок) із СН, зумовленої клапанними вадами. Середній вік хворих становив  $51,6 \pm 12,9$  років. У 10 (38,5%) пацієнтів діагностовано СН II ФК, у 16 (61,5%) – III ФК за класифікацією NYHA (New York Heart Association).

У 20 хворих в основі СН лежали ревматичні вади серця, у 6 – кальцинуюча хвороба клапанів. У 8 осіб було діагностовано мітрально-аортальну ваду, у 5 – комбіновану мітральну ваду, у 4 – аортальний стеноз, у 3 – мітральний стеноз, у 3 – недостатність мітрального клапана, у 3 – комбіновану аортальну ваду з переважанням стенозу. У 11 пацієнтів була виявлена постійна форма фібриляції передсердь.

Корвазан призначали після стабілізації стану хворого за допомогою інгібіторів АПФ, дігосину, та, за необхідності, діуретиків. Дозування проводили згідно з рекомендаціями двічі на добу у початкових дозах 3,125-6,25 мг. Вибір початкової дози визначали станом гемодинаміки та частоти серцевих скорочень, рівнем артеріального тиску (АТ). У двох пацієнтів із супутньою артеріальною гіпертензією початкова доза становила 12,5 мг двічі на добу. Дозу поступово підвищували до 50 мг/добу за загальноприйнятою методикою нарощення дози  $\beta$ -блокаторів при СН [128]. Середня доза корвазану становила  $16,7 \pm 12,4$  мг/добу.

Оцінку клініко-гемодинамічних параметрів проводили через 3 місяці лікування.

### Результати та їх обговорення

При застосуванні корвазану ЧСС достовірно знижувалася – з  $92,3 \pm 16,3$  до  $79,6 \pm 14,9$  уд./хв. При цьому зниження було майже однаковим у хворих із синусовим ритмом та фібриляцією передсердь. Систолічний АТ знизився з  $132,3 \pm 18,2$  до  $124,9 \pm 17,2$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ), також спостерігалася тенденція до зниження діастолічного АТ – з  $84,6 \pm 18,3$  до  $79,9 \pm 18,0$  ( $p > 0,05$ ).

Основні гемодинамічні показники достовірно не змінилися. Було виявлено незначне зменшення кінцево-діастолічного об'єму (КДО) (з  $162,1 \pm 56,6$  до  $159,2 \pm 57,1$  мл ( $p > 0,05$ )) та тенденцію до зростання фракції викиду (з  $49,6 \pm 13,4$  до  $54,5 \pm 15,7\%$  ( $p > 0,05$ )). Відсутність істотних змін у гемодинамічних параметрах найбільш ймовірно пов'язана з тим, що у дослідження були включені пацієнти з принципово різними механізмами серцевої недостатності. Так, у хворих із мітральним стенозом (ізолюваним та у складі комбінованої мітральної вади) спостерігалася деяке збільшення КДО, ймовірно за рахунок подовження діастолі та покращання наповнення лівого шлуночка. У хворих із мітрально-аортальними вадами КДО знизився. Така різниця зумовлена принципово різними гемодинамічними умовами, при яких працює лівий шлуночок і, відповідно, різними шляхами його ремоделювання.

На наш погляд, цікавою є чітка тенденція до зменшення порожнини правого шлуночка з  $28,8 \pm 4,1$  до  $26,3 \pm 3,6$  мм ( $p = 0,06$ ). Ймовірно така динаміка свідчить про зменшення вторинної легеневої гіпертензії, яка часто є проявом тяжкої СН. Такий результат може бути наслідком покращання гемодинаміки і, відповідно, зменшення тиску в малому колі. Підтвердженням цієї тези є відмічена тенденція до зменшення розмірів лівого передсердя – з  $50,5 \pm 7,2$  до  $47,1 \pm 6,5$  мм. Отже, оскільки ремоделювання лівого шлуночка при різних варіантах вад відбувається по-різному, зменшення розмірів правого шлуночка та лівого передсердя можуть слугувати інтегральним показником, який відображає загальне покращання гемодинаміки у хворих із різними вадами.

Важливим аспектом було покращання стану пацієнтів. З 16 хворих із ІІІ ФК СН через 3 місяці прийому препарату у 8 хворих (50%) відмічалася покращання симптомів СН до ІІ ФК. В одному випадку було зареєстровано збільшення ФК СН (з ІІ до ІІІ).

Загалом середній показник ФК достовірно знизився з  $2,62 \pm 0,49$  до  $2,38 \pm 0,48$  ( $p = 0,031$ ). Корвазан відмінили в одній пацієнтки (3,9%) через надмірне зниження АТ. Ознаки погіршення СН (посилення задишки та збільшення набряків) відмічалися ще у двох хворих із ІІІ ФК, однак збільшення дози діуретиків дало змогу стабілізувати їх стан.

### Висновки

Таким чином, на невеликій групі хворих із серцевою недостатністю із клапанними вадами продемонстровано, що застосування корвазану супроводжується зменшенням симптоматики, тенденцією до покращання окремих гемодинамічних показників та доброю переносимістю лікування.

### Література

- Swedberg K., Cleland J., Dargie H. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1115-1140.
- CONSENSUS Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure—results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) // *New Engl J Med.* – 1987. – Vol. 316, 317, № 23. – P. 1429-1435.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions // *N Engl J Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 685-691.
- Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 709-717.
- Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *N Engl J Med.* – P. 2003. – Vol. 348. – P. 309-321.
- CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 9-13.
- Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // *Eur Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 215-225.
- Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 2426-2435.
- The Beta-blocker Evaluation of Survival (BEST) Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure // *New Engl J Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1659-1667.
- Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 7-13.
- Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure // *New Engl J Med.* – 1996. – Vol. 334, № 21. – P. 1349-1355.
- Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 230-268.

\*\*\*

# КОРВАЗАН®

## НОВЕ СУЗІР'Я

У ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ З УНІКАЛЬНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ



табл.0,0125г №30, табл.0,025г №30.

### Показання до застосування:

- артеріальна гіпертензія
- хронічна серцева недостатність
- ішемічна хвороба серця



Додаткова інформація по продукту  
**8 800 307 0000\***

\* дзвінки зі стаціонарних телефонів у межах України безкоштовні

Ближче до людей

ARTERIUM

# Клинико-патогенетическое обоснование использования пентосана полисульфата у больных начальной дисциркуляторной энцефалопатией

**Н**есмотря на наличие большого арсенала медикаментозных средств, использующихся в клинике ангионеврологии на сегодняшний момент, проблема лечения церебральных дисгемий остается наиболее актуальной, трудной и во многом нерешенной (П.В. Волошин, В.И. Тайцлин, 1999). Еще большая значимость этой проблемы обусловлена тем фактом, что терапевтические мероприятия наиболее эффективны на начальных стадиях цереброваскулярной патологии (А.Ю. Руденко и соавт., 2003; В.А. Малахов, 2004).

В настоящее время в клинической практике применяют ряд препаратов, оказывающих комплексное и профилактическое влияние на реологические свойства крови, гемостаз и церебральный кровоток при хронических церебральных ишемиях (В.А. Яворская и соавт., 2004).

Известно, что нарушения микроциркуляции играют важную роль в патогенезе церебральных дисгемий и развитии метаболических нарушений головного мозга с прогрессированием стадий ишемической церебральной недостаточности, при этом увеличивается выраженность периваскулярных изменений, нарастает сужение артериол, дилатация венул, замедление кровотока и внутрисосудистая агрегация с образованием сладж-синдрома. Нарушение микроциркуляции тесно связаны с изменениями структурно-функциональных свойств эритроцитов (В.А. Малахов, 2004), тромбоцитов (Н.М. Грицай та співавт., 1999), гиперхолестеринемией (Т. Shiga et al., 1979), гиперфибриногенемией (N. Schmid-Sronbein, 1981), а также с эндотелиальной дисфункцией (П.В. Волошин, В.А. Малахов, 2003; В.А. Малахов, 2004; А.Н. Завгородняя, В.А. Малахов, 2006).

## Цель и задачи исследования

Цель настоящей работы – изучение эффективности пентосана полисульфата у больных с начальной дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ).

## Задачи исследования

1. Изучение влияния пентосана полисульфата на основные субъективные и объективные проявления начальной ДЭ.

2. Определение степени и характера нарушений микроциркуляции у больных с ДЭ на фоне приема пентосана полисульфата.

3. Исследование характера деформируемости, агрегации и цитоархитектоники эритроцитов при начальной ДЭ.

4. Изучение влияния пентосана полисульфата на показатели гемостаза, гуморальные факторы, характеризующие функциональное состояние эндотелия – эндотелина-1 и маркера синтеза NO-NO<sub>2</sub> – у больных с ДЭ в динамике лечения пентосана полисульфатом.

## Материалы и методы исследования

В клинические испытания были включены 22 больных с начальной ДЭ (средний возраст – 46,4 ± 0,5 лет), которые получали монотерапию пентосаном полисульфатом в дозе 50 мг 2 раза в день в течение 5 недель. Эти пациенты составили основную группу. В контрольную группу вошли 10 больных с начальной ДЭ аналогичного возраста, которым применяли комплексную терапию вазоактивными, вегетотропными, седативными препаратами.

Всем больным проводили полное клинико-инструментальное обследование, включающее оценку субъективных и объективных показателей здоровья (неврологический статус). Морфофункциональные методы исследования включали определение агрегации эритроцитов и тромбоцитов фотометрическим методом по И.И. Маврову, Б.И. Каруне и при помощи фазово-контрастной микроскопии. Качественно (по микрофотографиям) определяли спонтанную агрегацию эритроцитов с использованием микроскопа МБИ-13, при этом учитывали размеры агрегатов, их формы, качество эритроцитов в состоянии агрегации. Деформируемость эритроцитов исследовали по методике Г.Я. Левина и Ю.А. Шереметьева, основанной на измерении времени фильтрации суспензии через микропористые фильтры.

Увеличение времени фильтрации свидетельствовало о нарушении деформируемости эритроцитов, повышении их ригидности.

По микрофотографиям с помощью системы критериев, разработанной с учетом формы, поверхности клеток и характера взаимодействия эритроцитов, осуществляли количественную оценку морфологических свойств эритроцитов и вырабатывали показатель морфологии (по критериям В.И. Старикова, Х.К. Жалилова (1981), как описано у И.И. Маврова и Б.И. Каруна).

Для изучения ультраструктурных характеристик мембран эритроцитов мы применяли электронно-микроскопический метод замораживания-скальвания (криофрактографию). Эндотелин-1 определяли иммуноферментным методом с использованием наборов Endothelin Elisystem (производства Amersham, Англия), уровень нитрита в плазме крови – фотометрическим методом по реакции Гриса.

Состояние микроциркуляции изучали с помощью метода биомикроскопии бульбарной конъюнктивы. Этот метод позволяет получить информацию о сосудах микроциркуляторного русла (артериолах, венах, капиллярной сети), состоянии кровотока в них и периваскулярных тканей. Микроциркуляцию определяли визуально и морфометрически по микрофотографиям с применением балльной шкалы.

### Результаты и их обсуждение

Анализ субъективных проявлений заболевания у обследованных больных представлен в таблице 1, почти все пациенты предъявляли жалобы на головную боль, головокружение, шум в ушах, мелькание перед глазами, «затуманивание» зрения, снижение работоспособности, быструю утомляемость, ухудшение памяти, расстройство сна, изменения в эмоциональной сфере.

Основными жалобами больных с нарушениями кровообращения мозга при начальной стадии были разного рода цефалгии, сопровождающиеся наличием

Таблица 1. Субъективные проявления у больных с начальной ДЭ основной группы

Клинические симптомы	ДЭ число больных (n)
Головная боль	19
Ощущение «тяжелой и несвежей головы»	20
Потемнение в глазах и расстройство зрения	12
Тошнота, головокружение	15
Шум в ушах и голове и изменение слуха	16
Расстройство сна	13
Ухудшение памяти	13
Раздражительность	15
Повышенная утомляемость и общая слабость	17
Мнительность, обидчивость, изменение настроения	6
Нарушение внимания	11
Изменение почерка	3
Изменение походки	8
Неловкость тонких движений	7
Чувства онемения, жжения и «ползания мурашек»	9
Снижение половой функции	8

пастозности век, головокружением, потемнением в глазах, ощущением тяжести в голове.

Объективно в неврологическом статусе у обследованных больных при исследовании черепно-мозговой иннервации отмечены верхнестволовые нарушения: сужение зрачков, вялость реакции на свет, недостаточность акта конвергенции с аккомодацией, легкая анизокория, незначительное ограничение подвижности глазных яблок во все стороны и потускнение радужки, птоз век, глазные синкинезии. У 10 больных наблюдалась легкая девиация языка в сторону при его высовывании. У 13 больных отмечались оживление сухожильных и периостальных рефлексов, чаще нижних конечностей, у 3 – их снижение. У 9 больных выявлены ранние двигательные расстройства, такие как анизорефлексия, стопные патологические симптомы Пуссеса, Бабинского, Россолимо и разного рода синкинезии.

Таким образом, проведенное клинично-неврологическое исследование позволило выявить у больных с начальной стадией ДЭ наличие структурных и функциональных изменений нервной системы, которые имели склонность к нарастанию по мере прогрессирования заболевания. В клинической картине и начальных проявлениях атеросклероза сосудов головного мозга важное значение имели часто сопутствующая, клинически многообразная венозная мозговая дисциркуляция, ликворно-дистензионный синдром, а также дисвегетативное состояние и изменения высшей нервной деятельности.

В динамике лечения больных основной группы клиническое улучшение с регрессированием неврологической симптоматики отмечено у 76% больных с начальной ДЭ. Отмечалась значительная и стойкая положительная динамика при лечении пентосаном полисульфатом, что проявлялось в улучшении общего самочувствия, полном регрессе головокружения у 20,1% пациентов, шума в голове и ушах – у 20,1%, уменьшении интенсивности и частоты головной боли – у 63,8%, улучшении зрения – у 60%, памяти – у 38,3%, а также в регрессе общей слабости и повышении работоспособности, нормализации ночного сна.

Регресс клинической симптоматики сочетался в 42% случаев со снижением систолического артериального давления – на 14 мм рт. ст., диастолического – на 5,4 мм рт. ст. Данный факт заставил нас изучить концентрацию стабильного метаболита оксида азота – нитрита в плазме крови и содержание эндотелина-1 у больных с выявленным депрессорным эффектом. Как известно, баланс в системе вазорегуляции обеспечивает динамическим равновесием в системе вазоконстрикторы (эндотелин-1)/ вазодилататоры (оксид азота) (З.О. Серебровська, М.В. Белікова, 2000). Ранее нами было выявлено, что развитие начальных стадий хронических церебральных ишемий сопровождается

Таблиця 2. Деформабельність, агрегація і показатель морфології еритроцитів у больних початкової ДЭ

Група больних	Деформабельність (мін)		Показатель морфології еритроцитів (баллы)	
	до лічення	після лічення	до лічення	після лічення
Основная	10,29 ± 0,37	13,56 ± 0,14	24,5 ± 0,8	21,0 ± 0,33
Контрольная	11,33 ± 0,17	11,05 ± 0,13	23,12 ± 0,48	22,14 ± 0,03

дисбалансом в системі вазорегулюючих ендотеліальних субстанцій со сдвигом в сторону вазоконстрикторів (В.А. Малахов, 2004). В то же время у больних, получавших пентосан полисульфат, у которых наблюдался депрессорный эффект, выявлено относительное равновесие в системі оксид азота/ендотелін-1. С известной долей вероятности следует говорить об ендотеліотропном эффекте пентосана полисульфата, что требует дальнейших двойных слепых рандомизированных исследований в данном направлении.

У больних, принимавших пентосан полисульфат, имело место более выраженное снижение динамометрических показателей: периваскулярного, сосудистого, общего конъюнктивного ( $p < 0,01$ ) и внутрисосудистого ( $p < 0,05$ ) индексов. Визуально это подтверждалось улучшением кровотока, уменьшением сладж-феномена, снижением периваскулярного отека. Диаметр артериол увеличивался, венул – уменьшался, соответственно возрастало артериоло-венозное соотношение ( $p < 0,05$ ). Кроме того, происходило увеличение числа функционирующих капилляров. В целом, изменения микроциркуляции носили более выраженный позитивный характер. Положительная динамика сосудистого индекса связана с увеличением диаметра артериол и плотности функционирующих капилляров, уменьшение их внутрисосудистого индекса свидетельствовало о значительном улучшении кровотока в микрососудах, при этом кровотоки становился более гомогенным, увеличивалась его скорость. Изучение влияния пентосана полисульфата на динамику деформируемости эритроцитов у больних с начальной ДЭ представлено в таблице 2.

Анализ проведенных исследований показал, что при использовании пентосана полисульфата наблюдалось улучшение поверхностной цитоархитектоники эритроцитов: уменьшилось число эхиноцитов, стоматоцитов. В динамике монотерапии пентосаном полисульфата значительно снизилась агрегация эритроцитов, нормализовалась их поверхностная цитоархитектоника.

При анализе влияния пентосана полисульфата на агрегацию тромбоцитов выявлено снижение их гиперагрегабельности на 15% по сравнению с исходным значением при отсутствии значимого снижения числа тромбоцитов. Изменения гемостаза в динамике лечения пентосаном полисульфатом имели тенденцию к гипокоагуляции и активации фибринолитической активности.

Таким образом, в динамике монотерапии пентосаном полисульфатом у 22 больних с начальной ДЭ выявлено следующее.

1. Положительный клинический эффект, в основном в виде уменьшения цефалгий.
2. Значимое и достоверное улучшение бульбарной микроциркуляции, ни в одном из случаев геморрагических осложнений не наблюдалось.
3. Достоверно уменьшалась агрегация тромбоцитов и эритроцитов.
4. Имелась тенденция к гипокоагуляции.
5. Увеличивалась деформируемость эритроцитов и улучшались их структурно-функциональные свойства.
6. Выявленный в ряде случаев артериальный гипотензивный (депрессорный) эффект сопровождался балансом системы оксид азота/ендотелін-1.

Таким образом, учитывая поливекторные эффекты пентосана полисульфата, его можно в невысоких дозах рекомендовать для лечения и профилактики начальной дисциркуляторной энцефалопатии.

### Литература

1. Волошин П.В., Малахов В.А. Клітинно-мембранна дисфункція – вузловий патогенетичний механізм початкових стадій хронічних церебральних ішемій // Український вісник психоневрології. – 2003. – № 11(3). – С. 5-8.
2. Волошин П.В., Тайшлин В.И. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. – М.: Знание, 1999. – 555 с.
3. Грицай Н.М., Мищенко В.П., Дельва М.Ю. Дослідження впливу препарату Тиклід на клінічні симптоми, процеси перекисного окислення ліпідів, антиоксидантну систему крові та систему гемостазу у хворих в гострій стадії ішемічного інсульту // Український медичний часопис. – 1999. – № 3 (11). – С. 45-48.
4. Завгородняя А.Н., Малахов В.А. Эндотелиальные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии // Український медичний часопис. – 2006. – № 2 (52). – С. 32-39.
5. Малахов В.А. Початкові стадії хронічних церебральних ішемій (патогенез, клініка, лікування, профілактика). – Харків, 2004. – 228 с.
6. Руденко А.Ю., Башкірова Л.М., Корженевський Л.В. До питання про класифікацію, клініку та перебіг ранніх форм цереброваскулярних захворювань // Український медичний часопис. – 2003. – № 3. – С. 54-60.
7. Серебровська З.О., Белікова М.В., Данилов М.М., Плиська О.І. Ендотеліни та серцево-судинна патологія // Український медичний часопис. – 2000. – № 1 (15). – С. 102-106.
8. Яворська В.О., Грицай Н.М., Мохамед А.М. Роль системи гемостазу при порушенні мозкового кровообігу. – К., 2004. – 192 с.
9. Schmid-Sronbein N. Hellmanl Einmetodischer Beitrag Zur Messung der Erythrocytenser formburkeit // Kbinwochenschr. – 1981. – 4: 181-185.
10. Shiga T. et al. Rheological and kinetic dysfunction of the cholesterol loaded human erythrocytes // Biorheology. – 1979. – 16: 363-364.

\*\*\*

# ПЕНТОСАН

## ПОЛИСУЛЬФАТ

Ступенчатая терапия - длительная защита от ТЭО

РС № P-08.03.07277 от 01.06.03  
РС № P-08.03.07276 от 21.08.03



Alben Pharma



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

**bene**  
Arzneimittel GmbH

## Влияние гликемии на риск госпитализации при сердечной недостаточности

В одной из статей *Circulation* сообщается, что уровень глюкозы натощак может прогнозировать риск развития застойной сердечной недостаточности (СН) у пациентов с высоким риском и перенесших инфаркт миокарда.

Анализируя данные 31 546 пациентов с высоким риском, которые участвовали в двух международных исследованиях, ученые определили, что даже незначительное увеличение уровня глюкозы натощак повышает риск развития застойной СН у пациентов с нормальным уровнем глюкозы и сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типа.

«Это демонстрирует, что уровень глюкозы является постоянным фактором риска развития сердечной недостаточности, – сказал, руководитель исследования Каролинского университета (Стокгольм, Швеция) Claes Held. – Но это только предположение, так как еще не доказано, что высокий уровень глюкозы приводит к развитию сердечной недостаточности. Для того чтобы выявить взаимосвязь, нужно провести исследование, которое покажет, что снижение уровня глюкозы уменьшает частоту случаев сердечной недостаточности».

По данным Американской ассоциации сердца, около 5,2 млн американцев (мужчин и женщин) страдают от СН, и каждый год диагностируется около 550 тыс. новых случаев, почти 57,7 тыс. пациентов умирают от этого заболевания. Доказанные факторы риска развития СН – высокое артериальное давление, диабет и инфаркт миокарда.

Для того чтобы проследить связь между уровнем гликемии и застойной СН, ученые провели анализ промежуточных данных двух исследований ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with the Ramipril Global Endpoint Trial) и TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease). Оба исследования были рандомизированными и плацебо контролируемые. Параллельно проводили клинические наблюдения за приемом препаратов, предназначенных для снижения частоты случаев фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. В исследовании ONTARGET приняли участие 25 620 пациентов, TRANSCEND – 5 926, с СД и без него.

Пациентам измеряли уровень глюкозы натощак в начале исследования и далее с четкой периодичностью.

«Мы знали, что диабет – ведущий фактор риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе сердечной недостаточностью, однако в этих исследованиях участвовали и пациенты без СД, – отметил Claes Held. – У нас была хорошая возможность изучить связь между уровнем глюкозы и сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с высоким риском, не принимая во внимание диабетический статус».

В этих исследованиях 69% составляли мужчины, средний возраст которых составил 67 лет, у 37% из них ранее диагностирован СД, у 3,2% – в начале исследования.

Пациенты были разделены на пять групп в зависимости от уровня глюкозы натощак. Средний уровень глюкозы в первой группе составлял 4,6 ммоль/л, в пятой – 8,5 ммоль/л.

Наблюдение продолжалось 28 месяцев. За этот период 1067 пациентов умерли от сердечно-сосудистых заболеваний, у 926 – развился инфаркт миокарда, у 823 – инсульт, 668 – госпитализированы по поводу застойной СН.

Когда исследователи исключили все известные факторы риска, кроме уровня гликемии натощак, они определили, что увеличение на 1 ммоль/л от ее начального уровня повышает риск госпитализации с застойной СН на 5%. Кроме того, увеличение на 1 ммоль/л повышает риск развития застойной СН или сердечно-сосудистой смерти на 9% у всех пациентов: на 3% – у пациентов без СД и на 5% – у пациентов с СД.

«Полученные результаты показывают, что даже повышение уровня глюкозы в пределах нормы сопряжено с риском развития сердечной недостаточности, – сказал Claes Held. – Можно рассматривать уровень глюкозы в крови точно так же, как и уровень артериального давления и холестерина. Даже при повышении уровня глюкозы в пределах нормы риск постепенно возрастает».

<http://www.circulation.ahajournals.org>

## Ожирение у детей обусловлено дефектом гена

Исследования последних лет показали, что ожирение у детей обусловлено врожденным дефицитом рецепторов лептина. Лептин – гормон, который продуцируется жировой тканью, он влияет на аппетит и энергетический обмен в организме.

Ученые обследовали 300 пациентов с гиперфагией и ранним ожирением на наличие мутаций в гене, ответственном за рецепторы к лептину. Мутации обнаружили у 8 (около 3%) пациентов. Кроме раннего ожирения и гиперфагии у больных с дефектом гена, ответственного за рецепторы к лептину, обнаружены иммунные нарушения,

а также задержка пубертатного периода, связанная с гипогонадизмом. Уровень лептина в крови не может быть показателем дефицита данных рецепторов, но может служить прогностическим признаком увеличения массы тела.

«Врожденный дефицит рецепторов лептина должен привлекать во внимание при проведении дифференциальной диагностики у всех детей с гиперфагией и ожирением при отсутствии отставания в развитии или дисморфизма», – заключают исследователи.

<http://docnews.diabetesjournals.org>

# ЧИСТИЙ РИТМ, ГАРНЕ ЗВУЧАННЯ



Ліцензія №UA/3866/01/01 МОЗ України від 09.11.2005 №589

## КРАТАЛ

### Комбінований кардіологічний препарат

захистить підтримує заспокоїть  
Taurinum Crataegus Leonurus



 **БОРЩАГІВСЬКИЙ  
ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД**

Телефон для консультацій: (044) 205-41-23  
www.bhcz.com.ua

# Рациональные подходы к стартовой инсулинотерапии

## Протокол инфузионной инсулинотерапии

В журнале *Annals of Internal Medicine* опубликован обзор американских ученых из Университета Сент-Луиса (штат Миссури), посвященный фармакологической характеристике современных препаратов инсулина и выбору стартовой терапии в зависимости от наиболее часто встречающихся профилей гликемии.

В том числе исследователи рекомендуют протокол инфузионной инсулинотерапии (табл. 1) и протоколы титрации дозы инсулинов (табл. 2, 3).

**Таблица 1. Примерный протокол инфузионной инсулинотерапии\* (используется только простой человеческий инсулин)**

Уровень гликемии, капиллярная кровь, ммоль/л	Темп введения инсулина, ЕД/час
< 13,75	Болюс не нужен
≤ 13,75	Ввести болюсно ___ ЕД простого инсулина
≥ 6,60	Не начинать инфузию
6,66-11,00	Начать инфузию 2 ЕД/час
11,06-13,75	Начать инфузию 3 ЕД/час
> 13,75	Начать инфузию 4 ЕД/час
Другое	Начать инфузию ___ ЕД/час
Коррекция дозы: < 3,85	Прекратить инфузию, выполнить повторный анализ гликемии в капиллярной и цельной крови, начать протокол ведения гипогликемии. При уровне гликемии > 6,1 ммоль/л возобновить инфузию в темпе на 50% ниже предшествующего
3,85-4,90	Повторный анализ гликемии из капиллярной крови. Снизить темп инфузии на 30%
4,95-6,60	Сохранять темп инфузии
6,66-8,25	Повысить темп инфузии на 0,5 ЕД/час
8,31-9,90	Повысить темп инфузии на 1,0 ЕД/час
9,96-11,55	Повысить темп инфузии на 1,5 ЕД/час
11,61-13,20	Повысить темп инфузии на 2,0 ЕД/час
13,26-14,85	Повысить темп инфузии на 2,5 ЕД/час
14,91-16,50	Повысить темп инфузии на 3,0 ЕД/час
> 16,50	Повторить анализ крови на гликемию в капиллярной крови, ввести внутривенным болюсом 4 ЕД инсулина, повысить темп инфузии на 3,0 ЕД/час

Уменьшение темпа инфузии на 50%, если уровень гликемии снизился более чем на 50% за 1 час

Не увеличивать темп инфузии, если:

- 1) уровень гликемии в пределах 4,95-6,60 ммоль/л;
- 2) уровень гликемии снизился более чем на 1,10 ммоль/л/час и стал меньше чем 8,80 ммоль/л;
- 3) уровень гликемии снизился более чем на 1,65 ммоль/л/час при уровне 8,86-11,00 ммоль/л;
- 4) уровень гликемии снизился более чем на 2,75 ммоль/л/час при уровне >11,00 ммоль/л

\*Протокол используется в госпитале Университета Сент-Луиса и основан на мнении экспертов.

**Таблица 2. Титрация дозы базального и препрандиального инсулинов**

Уровень гликемии натощак в течение 3 последовательных дней, ммоль/л	Коррекция дозы базального инсулина, ЕД	Препрандиальный или уровень гликемии перед сном в течение 3 последовательных дней, ммоль/л	Коррекция дозы инсулина короткого действия, ЕД на инъекцию
> 9,90	8	> 9,90	3
8,80-9,90	6	8,80-9,90	2
7,70-8,75	4	7,70-8,75	2
6,60-7,65	2	6,60-7,65	1
5,50-6,55	1	5,50-6,55	0
4,40-5,45	0	4,40-5,45	-1
3,30-4,35	-2	3,30-4,35	-2
< 3,30	-4	< 3,30	-4

**Таблица 3. Титрация дозы фиксированной смеси инсулинов (аспарт 70/30 инсулин в стартовой дозе 10-12 ЕД)**

Уровень гликемии натощак в течение 3 последовательных дней, ммоль/л	Коррекция дозы инсулина перед ужином, ЕД	Уровень гликемии перед ужином в течение 3 последовательных дней, ммоль/л	Коррекция дозы инсулина перед завтраком, ЕД
> 9,90	6	> 9,90	6
7,76-9,90	4	7,76-9,90	4
6,11-7,70	2	6,11-7,70	2
4,40-6,05	0	4,40-6,05	0
3,30-4,35	-2	3,30-4,35	-2
< 3,30	-4	< 3,30	-4

## Характеристика современных препаратов инсулина

Появление многочисленных препаратов инсулина привело к новым возможностям в достижении контроля над сахарным диабетом (СД). Фармакологические компании настойчиво продвигают свои новые продукты для применения у большинства пациентов. Тем не менее, разнообразие возможностей поставило вопрос об оптимальном выборе препаратов инсулина для первоначальной терапии в конкретных группах больных.

Фармакологические особенности различных инсулинов и его аналогов приводятся в таблице 4.

Современные рекомбинантные ДНК-технологии позволили улучшить профиль действия простого (регулярного) инсулина. В настоящее время существует 3 короткодействующих аналога инсулина (инсулин

Таблица 4. Фармакологические особенности различных инсулинов и его аналогов

Препарат инсулина или его аналогов	Профиль действия, час	
	Начало	Пик
<b>Ультракороткого действия аналоги инсулина</b>		
Инсулин лизпро	0,2-0,5	0,5-2
Инсулин аспарт	0,2-0,5	0,5-2
Инсулин глулизин	0,2-0,5	0,5-2
<b>Короткого действия</b>		
Простой (регулярный) человеческий инсулин	0,5-1	2-3
<b>Промежуточного действия</b>		
Нейтральный протамин Хагедорна (NPH) человеческий	1,5-4	4-10
<b>Длительного действия аналоги инсулина</b>		
Инсулин гларгин	1-3	Нет пика
Инсулин детемир	1-3	Нет пика
<b>Смеси человеческих инсулинов</b>		
70% NPH, 30% простой	0,5-1	3-12
50% NPH, 50% простой	0,5-1	2-12
<b>Смеси аналогов инсулина</b>		
75% протамин лизпро, 25% лизпро	0,2-0,5	1-4
50% протамин лизпро, 50% лизпро	0,2-0,5	1-4
70% протамин аспарт, 30% аспарт	0,2-0,5	1-4

лизпро, инсулин аспарт, инсулин глулизин) со сходным фармакокинетическим профилем: быстрая абсорбция после подкожного введения – < 30 минут, пик – через 1 час, продолжительность действия – 3-4 часа, что короче, чем у простого инсулина. Кроме того, индивидуальные различия во времени достижения максимальной концентрации у этих аналогов значительно менее выражены, чем у простого человеческого инсулина.

Быстродействующие аналоги инсулина обычно назначают непосредственно перед или за 5-15 минут до приема пищи. Однако у подростков, лиц пожилого возраста с деменцией и пациентов с непредсказуемым объемом приема пищи они могут быть назначены после еды.

Инсулины средней продолжительности действия (NPH или ленте) имеют отсроченное начало действия (между 2-4 часами), достигают пика приблизительно на 6-7-й час после введения и продолжают свое действие до 20 часов. Это приводит к выраженным перепадам гликемии, для минимизации которых при использовании этих инсулинов в качестве основных требуется 2 ежедневных инъекции и более. Недавно производство инсулинов ленте и ультраленте было прекращено из-за несоответствия современным стандартам.

Длительнодействующий инсулин гларгин начинает действовать примерно через 2 часа, плато биологического эффекта достигает через 4-6 часов, продолжительность которого длится до 24 часов.

Время его назначения должно быть индивидуально подобраным, хотя это имеет небольшое значение при использовании препарата в одно и то же время суток. В сравнении с NPH, назначаемым на ночь, инсулин гларгин в 2 раза реже вызывает ночную гипогликемию у пациентов с СД 2 типа. Но если такие эпизоды имеются после назначения гларгина вечером или перед сном, время введения препарата должно быть перенесено на утренние часы.

Другой базальный аналог инсулина – инсулин детемир обладает уникальным механизмом действия. После подкожной инъекции детемир связывается с альбумином через свою жирнокислотную цепь. Это обеспечивает постоянную концентрацию свободного несвязанного инсулина, что приводит к более стабильному уровню гликемии. Продолжительность действия детемира – 24 часа. Инсулин детемир оказывает более предсказуемое сахароснижающее действие из-за меньшей индивидуальной вариабельности по сравнению с NPH. Детемир не приводит к увеличению массы тела в отличие от других инсулинов.

В настоящее время доступны 2 вида фиксированных смесей человеческого инсулина и 3 вида смесей аналогов инсулина (см. табл. 4). Традиционные смеси инсулина начинают действовать через 0,5-2 часа, плато достигают через 3-6 часов и продолжительность эффекта длится до 24 часов. Смеси аналогов инсулина обладают более быстрым началом действия – через 15 минут, достигают пика активности через 1-4 часа и продолжают свой эффект также до 24 часов. Отмечается, что фармакокинетика аналогов отличается меньшей межиндивидуальной вариабельностью действия, чем смеси человеческих инсулинов.

Таким образом, появление аналогов инсулина значительно расширяет возможности инсулинотерапии, улучшает ее маневренность, позволяет достичь более полного контроля СД и лучшего качества жизни пациентов. С другой стороны, появление новых препаратов дает возможность участникам лечебного процесса делать правильный выбор начальной инсулинотерапии для достижения лучшего результата.

Mooradian A.D., Bernbaum M., Albert S.G. Narrative Review: A Rational Approach to Start-ing Insulin Therapy. *Ann Intern Med.* July 18, 2006; 145: 125-134

<http://www.medmir.com>

<http://www.annals.org>

## Изображения сердца: технологии будущего

Последние достижения в радиологии дали новый толчок для революционно новых неинвазивных методов диагностики. Многослойная компьютерная томография (КТ) может уберечь пациентов от введения диагностического сердечного катетера и позволит врачам определить риск развития острой коронарной болезни, базируясь на количестве кальцификатов в коронарных сосудах. Уровень кровотока в сердечной мышце сегодня может быть точно оценен в течение 30 секунд с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Две рентгеновские трубки, которые вращаются параллельно друг другу (двойной источник КТ) используются для получения более точных изображений часто или неритмично бьющегося сердца. Как показали первичные результаты, комбинирование различных методов изображения сердца считается очень перспективным.

Сердечно-сосудистые заболевания – основная причина смерти в странах Европы. Тот факт, что многие пациенты не подозревают о своей болезни, только ухудшает прогноз. «Методы радиологической диагностики становятся все более важными для раннего определения сердечных заболеваний», – сказал профессор, доктор медицины Claus D. Claussen (University Clinic for Radiology, Tübingen) на вступительной пресс-конференции European Congress of Radiology (ECR), которая проходила с 9 по 13 марта 2007 года в Вене (Австрия) с участием 16 тыс. человек из 92 стран.

За последние несколько лет значительно увеличилось использование многослойной КТ. Современная аппаратура имеет 64 определяющих линии и лучшее временное и пространственное разрешение по сравнению с первыми поколениями данной аппаратуры, что позволяет получить более четкое изображение сердца. При определенных обстоятельствах КТ сердца позволяет диагностировать острую коронарную болезнь и сделать несколько превентивных шагов.

В этом ее преимущество, особенно у пациентов с факторами риска, такими как ожирение, сахарный диабет, нежелательный уровень холестерина и артериального давления. Если у больного есть один или более из этих факторов или атипичная боль за грудиной, КТ поможет определить, нуждается ли пациент в обследовании с введением сердечного катетера. Это очень важно, так как обследование с помощью сердечного катетера делается только по строгим диагностическим показаниям.

С помощью многослойной КТ также можно обнаружить ранние изменения в сосудистой стенке или возможные сужения диаметра сосуда. Компьютерная томография используется для дифференциальной диагностики у пациентов с симптомами непонятного происхождения и малой вероятностью развития значительного коронарного стеноза. При болях за грудиной и сердечных аритмиях неизвестного происхождения некоторые сердечные болезни могут быть исключены благодаря использованию КТ, не подвергая пациента рискам, присущим инвазивным методам диагностики.

### **Определение риска развития инфаркта миокарда**

Отложения кальция на стенках коронарных сосудов (бляшки) имеет огромное значение для прогнозирования. Профессор Claus D. Claussen считает, что благодаря КТ

сердца можно оценить риск развития возможных сердечно-сосудистых событий с помощью определения количества кальция в коронарных сосудах. У пациента с большим количеством кальция риск развития инфаркта миокарда очень велик, что имеет огромное прогностическое значение.

### **Перспектива компьютерной томографии**

#### **с двумя источниками**

При использовании быстровращающейся двухтрубной системы обследования пациента с тахикардией или аритмией проводится быстрее и более точно, чем при использовании современного 64-линейного аппарата. В отличие от однотрубного многослойного КТ у такого томографа две рентгеновские трубки расположены друг к другу под углом 90 градусов с системой определения на противоположной стороне. Ультравысокая скорость вращения дает очень высокий уровень временного разрешения, а также преимущества для неинвазивного изображения сердца. Эта процедура пока не используется постоянно, но открывает новые возможности.

Аппараты могут использовать рентгеновские трубки при разном уровне энергии, что может генерировать два различных массива данных с различными измерениями для органа в целом и позволит отразить болезненные изменения в органе более точно.

### **Новые стандарты для магнитно-резонансной томографии**

Возможности для быстрой визуализации МРТ сегодня значительно улучшены, это стало возможно с введением специальной оптимизации условий осмотра на высокоразрешающем оборудовании, которое обеспечивается силой поля в 3 Тесла.

Скорость тока крови в сердечной мышце может быть определена с более высокой точностью при использовании МРТ, чем при позитронной эмиссионной томографии и сцинтилографии. Еще 5 лет назад количественное исследование сердечной функции занимало 5 минут, сейчас с помощью нового метода – 30 секунд.

Контраст и специальные изображения могут быть использованы для определения того, является ли выявленное рубцевание следствием инфаркта миокарда, и если да, то его размера.

### **Взгляд в будущее: комбинирование визуальных методов для оптимизации диагностики**

Комбинирование различных визуализирующих методик, таких как позитронная эмиссионная томография и КТ/МРТ, открывает совершенно новые перспективы. Профессор Claus D. Claussen считает: «Хотя клиническое использование этого метода у пациентов еще в стадии исследования, уже первые результаты показали революционно новые изображения, которые содержат много разнообразной информации о функции и анатомии сердца и дают возможность адекватно оценить состояние пациента при сердечно-сосудистых заболеваниях».

<http://www.bkkommunikation.at/>

# Метазидин

Триметазидину дигідрохлорид

20 мг, 60 табл.

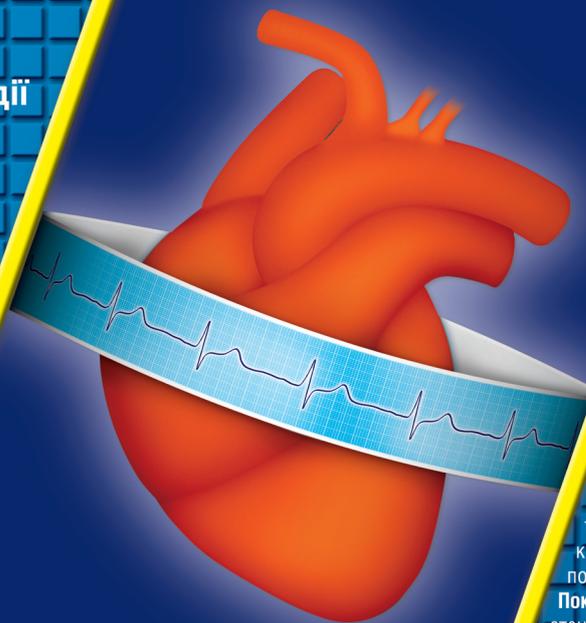


Повна інформація щодо препарату надається за запитом  
Виробник: Пабяницький фармацевтичний завод Польфа А О

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

**Попередження приступів стенокардії**

**Цитопротекторний ефект**



**Серце під спеціальним захистом**

Метазидин здійснює антиангінальну, 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 декарбокислювання і раціоналізацією вживання кисню (окислення аеробного гліколізу і блокування окислення жирних кислот). Підтримує скоротливість міокарду, запобігає внутрішньоклітинному виснаженню АТФ і фосфокреатину. 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). **Противпоказання:** 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.

Reg.свід., № UA/20666/01/01 від 2.11.2004 р.

## 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 А4;
- объем статьи – до 15 страниц формата А4;
- 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 сокращений в названии статьи; полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если 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 объяснены 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 6,  
редакция журнала «Практична ангіологія»,  
тел.: (044) 587-5042, 587-5043.  
E-mail: pm@health-ua.com**

### Внимание! Подписка на II полугодие 2007 года

Оформить подписку на наше издание можно в любом почтовом отделении связи Украины по каталогу «Укрпошти» в разделе «Охорона здоров'я України. Медицина».

**Подписной индекс – 94976.**

Стоимость редакционной подписки на журнал «Практична ангіологія» на второе полугодие 2007 – 21 грн.

Для оформления редакционной подписки на журнал «Практична ангіологія» необходимо:

- перечислить на наш расчетный счет указанную сумму почтовым переводом;
- отправить в редакцию копию квитанции, которая подтверждает факт оплаты, и указать адрес для доставки журнала.

#### Наши реквизиты:

ООО «ОИРА «Здоров'я України», ул. Богдановская, 10, оф. 6, г. Киев 03049

Р/с 26003301361334 в филиале «Залізничне відділення ПІБ» г. Киева

МФО 322153, код ЗКПО 30217352

Тел./факс: (044) 223-3196, 233-3198