

Практична ангіологія

Зміст

Рекомендації

Цукровий діабет, переддіабет і серцево-судинні захворювання
В.І. Паньків 5

Погляд на проблему

Доказательная медицина инсульта: всегда ли новые вопросы получают удовлетворяющие нас ответы?
С.П. Московко 12

Современные аспекты нейрореабилитации больных после мозгового инсульта
А.А. Козелкин, А.В. Ревенько, С.А. Козелкина, Е.Д. Толстикова 19

Огляд

Острый коронарный синдром, инсульт и статины
Ю.С. Рудик 26

Цукровий діабет та його ускладнення
VII з'їзд ендокринологів України
К.Ю. Іваськіва 34

Обґрунтування патогенетичної антигомотоксичної терапії кардіальних аритмій у дітей з ендотеліальною дисфункцією
О.П. Волосовець, С.П. Кривопустов, Т.С. Мороз 39

Лекція

Детский инсульт
Н.А. Шнейдер 46

Зарубіжний досвід

Острый инфаркт миокарда: первичное или вспомогательное чрескожное коронарное вмешательство, ургентная ангиопластика и использование эксимерного лазера
A.G. Rebuzzi, G. Niccoli, G. Ferrante 53

Клінічні дослідження

Рання діагностика цереброваскулярних захворювань та медикаментозна корекція виявлених змін
Н.В. Томах, Н.М. Бучакчийська 59

Нифедипин 40 уно при стабильной стенокардии: результаты исследования
R. Brodenfeldt, C. Kleinbloesem, B. Bucher, P. Zeman, M. Ouwerkerk, A. Nokhodian, H. Pozenel, W. Kirch 61

Дайджест

Безопасное сочетание топирамата и метформина
при лечении сахарного диабета 24

Профилактическая помощь пациентам
с геморрагическим инсультом 50

Лечение геморрагического инсульта:
обновленное руководство АНА 51

Терапия комбинацией блокаторов рецепторов ангиотензина и амлодипина
эффективно уменьшает артериальное давление 52

Долгосрочный эффект коронарной ангиопластики у больных с безболевой
ишемией после недавно перенесенного инфаркта миокарда 66

Издательский дом
«Здоровье Украины»
периодические издания
для врачей

Здоров'я України

Подписной индекс 35272

Практична
ангіологія

Подписной индекс 94976

Клінічна імунологія
Алергологія
Інфектологія

Подписной индекс 94977

Медицинские аспекты
здоровья женщины

Подписной индекс 95404

РАЦІОНАЛЬНА
АРМАКОТЕРАПІЯ

Подписной индекс 96488

VADEMECUM
INFO ДОКТОР

НЕЙРО NEWS

Подписной индекс 96489

ОСТРЫЕ И НЕОТЛОЖНЫЕ
СОСТОЯНИЯ
в практике врача

Подписной индекс 95403

www.health-ua.org



Редакційна колегія

Учредитель
ООО «Видавничий дім
«Здоров'я України»

Изатель
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. 06. 2007
Печать – ООО «Издательский дом
«Авантост-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

Дзяк Георгий Викторович

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

Долженко Марина Николаевна

Д.м.н., профессор кафедры кардиологии и функциональной
диагностики 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)

Панькив Владимир Иванович

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

Пархоменко Александр Николаевич

Д.м.н., профессор, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии
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)

**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 з вивчення діабету (EASD)**

Закінчення. Початок у «Практичній ангіології» № 1 (06), 2 (07) 2007.

Хвороби коронарних артерій, інфаркт міокарда та цукровий діабет

Добре відомо, що ризик смерті внаслідок гострого інфаркту міокарда (ІМ) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу значно вищий, ніж в осіб без порушень вуглеводного обміну. Підвищений ризик смерті, відмічений у хворих на ЦД у гострий період ІМ, зберігається впродовж декількох років.

Несприятливий прогноз у таких пацієнтів пов'язують із більш вираженими явищами застійної серцевої недостатності та високою ймовірністю розвитку повторного обширного ІМ. Розвитку такого несприятливого прогнозу у хворих на ЦД сприяє низка чинників: дифузний характер ураження коронарних судин серця, наявність діабетичної кардіопатії, порушення вегетативної регуляції діяльності серця, згортання крові і, зрештою, порушення вуглеводного обміну, що призводять до погіршання процесів енергозабезпечення міокарда в стані ішемії.

Порушення вуглеводного обміну, навіть вперше встановлені під час гострого ІМ, істотно впливають на прогноз. Однак у значної частини осіб, в яких порушення толерантності до глюкози в гострому періоді ІМ досягають діагностичних рівнів ЦД, ця патологія залишається у більшості випадків нерозпізнаною. Цей факт зареєстрований у багатьох дослідженнях і підтверджений у 2002 р. під час проведення спеціально спланованого репрезентативного популяційного проспективного дослідження Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction.

У рамках The Euro Heart Survey on diabetes and the heart у кардіологічних відділеннях обстежено 2 107 хворих із гострим коронарним синдромом. Серед 923 пацієнтів, які до цього не мали порушень вуглеводного обміну, порушення толерантності до глюкози (ПТГ) встановлено у 36%; у 22% осіб вперше діагностовано ЦД. У хворих із ішемічною хворобою серця (ІХС) без гострого коронарного синдрому ПТГ встановлено у 37%, а вперше виявленій ЦД – у 14%. Наростання ступеня ПТГ, безумовно, призводить до збільшення кількості серцево-судинних ускладнень, але найгірший прогноз відмічається в осіб не з вперше діагностованими порушеннями вуглеводного обміну, а з вірогідно підтвердженим тривало існуючим перебігом таких порушень. Так, показники смертності і частоти серцево-судинних ускладнень в осіб із ЦД в анамнезі значно вищі, ніж у хворих із нещодавно встановленими порушеннями вуглеводного обміну тієї ж інтенсивності.

Аналіз смертності внаслідок перенесеного гострого ІМ свідчить про особливу значущість для прогнозу три-валості ЦД у хворих. У будь-який період первого року після перенесеного ІМ смертність хворих на ЦД принципово вища.

Багатоцентрове рандомізоване дослідження DIGAMI-1 (Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction study) проводилося з 1990 по 1995 р. у 16 клініках Швеції. Метою цього дослідження була оцінка інтенсивної терапії інсуліном для зниження рівня смертності та інвалідизації хворих на гострий ІМ із наявністю супутнього ЦД. Очікували відповіді на такі запитання: чи має спосіб корекції порушень вуглеводного обміну в гострому періоді ІМ принципове значення і чи водоліє інсулін специфічними захисними властивостями при його застосуванні в гострому періоді ІМ у хворих із порушеннями вуглеводного обміну. У разі позитивної відповіді можна було б сподіватися на серйозні зміни у тактиці лікування гострого ІМ у більшості хворих із ІХС.

У висновках дослідників стверджувалося, що інфузія інсулін-глюкозної суміші в поєднанні з подальшим інтенсивним застосуванням підшкірних ін'єкцій інсуліну у гострому періоді ІМ у хворих на ЦД поліпшує їх виживаність упродовж першого року після виникнення вогнищевих уражень серця. Абсолютне зниження рівня смертності на 11% свідчить про те, що на кожних дев'ять хворих, які отримували таку терапію, припадає одне врятоване життя.

Однак загалом результати дослідження не дали вичерпної відповіді на поставлені питання про причини зниження смертності. Загальний рівень смертності виявився нижчим від очікуваного, і це не дало можливості статистично проаналізувати, який із компонентів інтенсивного цукрознижуvalального лікування (внутрішньовенна інфузія чи підшкірні ін'єкції інсуліну або їх поєднанні вплив) зумовив отриманий ефект. Крім того, в дослідження були включені хворі на ЦД як 1-го, так і 2-го типів. Слід зазначити, що ІМ у хворих на ЦД 1-го типу щодо серцево-судинного прогнозу більш несприятливий, ніж у хворих на ЦД 2-го типу. Тому спроба унітарного впливу на метаболізм міокарда у груп хворих, які достовірно відрізнялися за початковим серцево-судинним прогнозом, не змогла привести до однакових результатів.

З іншого боку, ще в 1979 р. Rogers та співавт. встановили, що застосування в гострому періоді ІМ глюкозо-інсулін-калієвої суміші дійсно дає найбільший терапевтичний ефект саме у хворих без ЦД, із відсутністю виражених кардіологічних ускладнень. Важко не погодитися, але ці результати навряд чи можна розглядати як доказ необхідності застосування інсуліну в усіх хворих із ІМ і тим

більше як незаперечний аргумент обов'язкового переведення на інсулінотерапію в гострому періоді ІМ всіх хворих на ЦД незалежно від ступеня реальної у цей період декомпенсації вуглеводного обміну.

Нове дослідження DIGAMI-2 було спрямоване на порівняння трьох стратегій лікування гострого ІМ у 1 263 хворих на ЦД 2-го типу. Основна мета цього дослідження – оцінка загальної смертності в осіб із різною тактикою цукрознижувальної терапії в гострому періоді ІМ і порівняння причин смертності.

Дослідження DIGAMI-2 не підтвердило припущення про те, що розпочате в гострому періоді ІМ тривале інтенсивне лікування інсуліном поліпшує виживаність хворих на ЦД 2-го типу порівняно з традиційним загально-прийнятим способом лікування при досягненні такого ж рівня контролю глюкози в крові. Крім того, не було доведено, що інтенсивна інсулінотерапія в гострому періоді ІМ сприяє зниженню кількості нефатальних повторних інфарктів міокарда і порушень мозкового кровообігу.

Однак ще раз було підтверджено, що рівень глюкози є значним і незалежним предиктором відтермінованої смертності у хворих на ІМ. Дуже важливо, що не залишилося жодних сумнівів у тому, що ретельний контроль глюкози крові вважається значущою складовою частиною лікування ІМ. Найважливіший практичний висновок DIGAMI-2 пов'язаний з оптимістичним твердженням про те, що при належному контролі показників вуглеводного обміну прогноз гострого ІМ у хворих на ЦД 2-го типу не відрізняється від прогнозу пацієнтів без порушень толерантності до глюкози.

За даними ВООЗ, у 2005 р. на частку ІМ в структурі смертності у всіх країнах світу припадало 13% – більше, ніж на будь-яке інше захворювання. Для хворих після перенесеного ІМ особливо характерний високий ризик розвитку повторної ішемічної події та несприятливого завершення. Разом з тим у лікуванні хворих на різні форми ІХС, у тому числі після перенесеного ІМ, останніми роками використовують ефективні методи медикаментозної терапії, які необхідно реалізувати в клінічній практиці.

На підставі оцінки клінічного перебігу захворювання і результатів інструментального дослідження у хворого після перенесеного ІМ слід визначити ризик розвитку ускладнень, згідно з яким виробити стратегію його лікування. На прогноз після перенесеного ІМ впливають такі чинники, як вік хворого, наявність в анамнезі ІМ, ЦД, артеріальної гіпертонії, дисліпідемії, куріння, цереброваскулярних розладів. До числа найвагоміших факторів, які визначають прогноз у постінфарктному періоді, є стан функції лівого шлуночка, порушення ритму серця, розвиток повторних епізодів ішемії (приступів стенокардії).

Після стабілізації стану пацієнта основні зусилля слід спрямовувати на вторинну профілактику атеросклерозу та ІХС. Поліпшити прогноз після перенесеного ІМ дозволяє лише відновлення коронарного кровотоку.

Цього можна досягнути проведенням операцій первинної коронарної ангіопластики зі стентуванням, безумовною перевагою яких, поряд із усуненням тромбу, є повноцінне відновлення коронарного кровотоку в пов'язаній з інфарктом артерії і зниження ризику розвитку повторного ІМ. Однак мінімальна на сьогодні доступність таких операцій для більшості населення України виводить на перший план значення медикаментозних препаратів, здатних допомогти ураженому міокарду.

Узагальнюючи міжнародні рекомендації, слід відзначити, що науково обґрутованим є призначення засобів за такими основними напрямками:

1. Антитромбоцитарні або антиагрегантні препарати істотно знижують ризик розвитку ускладнень після гострого ІМ, при цьому аспірин і клопідогрель дозволяють знизити загальну смертність після ІМ на 12-18%.
2. Наступна група – β-блокатори, які мають найвищий рейтинг доказовості практичного значення для прогнозу після гострого ІМ, поліпшуючи виживаність на 23%, попереджуючи розвиток повторного ІМ.
3. Застосування терапії, яка знижує рівень ліпідів у крові, обґрутовується необхідністю зменшення рівня холестерину і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) із метою запобігання ризику судинних катастроф. З часу використання статинів для лікування хворих із серцево-судинною патологією доведена їхня ефективність і в гострому періоді ІМ, що дозволяє зменшити ймовірність розвитку ускладнень на 22%.
4. Для покращання віддаленого прогнозу після перенесеного ІМ слід призначати інгібітори АПФ всім пацієнтам після стабілізації АТ і за відсутності гострої серцевої недостатності. Вони здатні зменшити смертність при тривалому використанні майже на 26%. Зазначене комплексне лікування відіграє вирішальну роль у вторинній профілактиці ІМ.

Згідно з рекомендаціями ESC та EASD, слід ретельно оцінювати стан хворого на ЦД після гострого коронарного синдрому (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості C). Хворі на гострий ІМ і ЦД отримують таку ж тромболітичну терапію, як і пацієнти без діабету (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості A). При найпершій можливості хворим на ЦД і гострий коронарний синдром рекомендується ангіографія і реваскуляризаційні процедури (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості B). Проведення реваскуляризаційних процедур рекомендовано шляхом повномасштабного трансторакального (аортокоронарного шунтування) або малоінвазивного (черезшкірна транслюмінальна коронароангіопластика) хірургічного втручання. При виборі методу лікування у хворих на ЦД слід віддавати перевагу аортокоронарному шунтуванню перед черезшкірною транслюмінальною коронароангіопластикою (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості A). Таким пацієнтам при здійсненні аортокоронарного шунтування рекомендується встановлювати множинні артеріальні шунти (клас рекомендацій I, рівень доказовості C). При проведенні черезшкірної транслюмінальної коронароангіопластики у хворих на ЦД слід використовувати інгібітори рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa (клас рекомендацій I, рівень доказовості B). Для здійснення черезшкірної транслюмінальної коронароангіопластики зі стентуванням рекомендують використовувати стенти, які вивільнюють лікарські препарати (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості B). Механічна реперфузія шляхом первинної черезшкірної транслюмінальної коронароангіопластики вважається реваскуляризаційною процедурою вибору у хворих на ЦД із гострим ІМ (клас рекомендацій I, рівень доказовості A).

У рекомендаціях підтверджено, що використання β-блокаторів зменшує смертність у хворих на ЦД і гострий коронарний синдром (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості B); аспірин призначають за однаковими показаннями і дозуванням як хворим на ЦД, так і без ЦД (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості B); можливе застосування клопідогрель у доповнення до аспірину у пацієнтів із ЦД (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості C);

додаткове призначення інгібіторів АПФ зменшує ризик серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД і серцево-судинну патологію (клас рекомендацій I, рівень доказовості A); хворим на ЦД і гострий ІМ слід забезпечити суворий глікемічний контроль, якого можна досягнути різними терапевтичними підходами (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості B).

Мета лікування хворих на ЦД із патологією коронарних артерій

АТ < 130/80 мм рт. ст., а при нирковій патології з протеїнурією понад 1 г/добу < 125/75 мм рт. ст.

Глікозильований гемоглобін (HbA_{1c}) < 6,5%, глікемія (визначена у венозній плазмі) натхе < 6,0 ммоль/л, постпрандіальна – 7,5-9,0 ммоль/л при ЦД 1-го типу і < 7,5 ммоль/л – при ЦД 2-го типу

Ліпідний профіль: загальний холестерин < 4,5 моль/л, холестерин ЛПНЩ ≤ 1,8 ммоль/л, холестерин ЛПВЩ у чоловіків > 1,0 ммоль/л, у жінок > 1,2 ммоль/л

Тригліцириди < 1,7 ммоль/л

Припинення куріння

Регулярна фізична активність > 30-45 хв/добу

ІМТ < 25 кг/м², ОТ у чоловіків < 94 см, у жінок < 80 см

Цукровий діабет і хронічна серцева недостатність

У червні 2005 р. експерти Європейського товариства кардіологів представили нові рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН), опубліковані у вигляді двох окремих документів – скороченої і повної версії. Як і очікувалося, найістотніших змін зазнав розділ «Фармакотерапія», а приводом для цього стали результати великих рандомізованих клінічних випробувань, виконаних за останні роки. Серед досліджень відзначимо: SENIORS із β-блокатором небівололом, EPHESUS із антагоністом рецепторів альдостерону еплереноном, а також OPTIMAAL, VALIANT і CHARM, в яких застосовували антагоністи рецепторів ангіотензину II лосартан, валсартан і кандесартан відповідно. Необхідно вказати, що певні доповнення були внесені не лише в позиції β-блокаторів, антагоністів рецепторів альдостерону і антагоністів рецепторів ангіотензину II, але й інших лікарських засобів.

Рекомендації Європейського товариства кардіологів із діагностики та лікування ХСН (2005) ще раз підтвердили значущість інгібіторів АПФ як препаратів першої лінії у хворих зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка, а ця позиція отримала найвищий рівень доказовості. При цьому показання для призначення інгібіторів АПФ, а також рекомендовані процедури щодо стартової терапії залишилися незмінними порівняно з рекомендаціями 2001 р. Слід зазначити, що в цьому розділі рекомендовані процедури для стартової терапії інгібіторами АПФ вперше були поширені і на антагоністи рецепторів ангіотензину II.

Розглядаючи спільні рекомендації кардіологічного і діабетологічного міжнародних товариств, привертає до себе увагу незмінність схем призначення діуретичних препаратів, хоча в Європейських рекомендаціях із діагностики та лікування ХСН (2005) (повна версія) наведена нова позиція у лікуванні пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю, які потребують зростаючих доз фуросеміду. Оскільки в цій ситуації можливе погіршення функції нирок або зниження всмоктування фуросеміду в

шлунково-кишковому тракті, експерти Європейського товариства кардіологів рекомендували заміну препарату на інший петльовий діуретик – торасемід, відзначивши при цьому його переваги щодо зниження частоти повторних госпіталізацій у хворих на серцеву недостатність.

Принципове значення β-блокаторів як основного класу лікарських засобів для лікування ХСН визначено ще в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів 2001 р. При цьому було виділено дуже важливу з клінічної точки зору позицію про відсутність «клас-ефекту» препаратів при ХСН і відповідні рекомендації про можливість застосування лише бісопрололу, карведіолу і метопрололу. Ця позиція була підтверджена і в нових рекомендаціях, причому з двох форм метопрололу своє значення зберіг тільки метопролол сукцинат CR.

Крім виключення з числа рекомендованих для лікування ХСН β-блокаторів метопрололу тартрату, експерти пропонують використовувати небіволол – препарат, який об'єднує властивості високоселективного блокатора β_1 -адренорецепторів зі здатністю модулювати вивільнення ендотеліального вазодилатуючого фактора (NO) з ендотелію судин із відповідними ефектами. Це стало можливим завдяки результатам дослідження SENIORS, метою якого було вивчення впливу небівололу на смертність і захворюваність осіб похилого віку з ХСН незалежно від стану систолічної функції лівого шлуночка. Встановлено, що терапія 2 128 хворих із ХСН приводила до зниження на 14% смерті через усі причини і госпіталізації через серцево-судинні причини. При цьому небіволол володів позитивним впливом незалежно від статі, віку і фракції викиду лівого шлуночка. Крім цього, було відзначено вірогідне зниження ризику раптової смерті на 38%.

У рекомендаціях зареєстровано нову позицію про різний ступінь зниження показників смертності і частоти госпіталізацій при лікуванні пацієнтів із ХСН різними β-блокаторами. При цьому включені позиції про здатність β-блокаторів значно підвищувати фракцію викиду лівого шлуночка у хворих із ХСН ішемічної та неішемічної етіології (традиційно β-блокатори асоціюються зі здатністю знижувати скоротливу функцію лівого шлуночка), а також про додатковий ефект β-блокаторів щодо зниження серцево-судинної смертності у разі, якщо препарати призначають разом із інгібіторами АПФ.

У рекомендаціях значно змінилася позиція антагоністів рецепторів альдостерону. Справді, на зміну положення з призначення спіронолактону при тяжкій ХСН (III-IV функціональний клас по NYHA) надійшло розширення показань для застосування препаратів цього класу (спіронолактон і еплеренон) при серцевій недостатності, яка розвинулася після ІМ із систолічною дисфункцією лівого шлуночка або симптомами ХСН. Фактично спіронолактон і еплеренон рекомендують для застосування при всіх функціональних класах ХСН (при I-II ФК СН – після ІМ). Таке розширення показань стало можливим після успішного завершення дослідження EPHESUS, в якому застосовували селективний антагоніст рецепторів альдостерону еплеренон. Зазначимо, що препарат володіє нижчою спорідненістю до андрогенових і прогестеронових рецепторів і його застосування дозволяє знизити ризик розвитку болісної гінекомастії, яка спостерігалася у дослідженні RALES зі спіронолактоном. Прийом еплеренону 6 642 хворими з ІМ та серцевою недостатністю забезпечив зниження ризику

загальної смертності на 15%. Слід додати, що в рекомендаціях підкреслюється можливість підвищення ризику розвитку тяжкої гіперкаліємії при застосуванні спіронолактону і еplerенону, а також вказується на необхідність відміні цих препаратів при рівні креатиніну сироватки понад 221 мкмоль/л і калію в плазмі крові понад 5,0 ммоль/л.

Найбільш значних змін зазнали позиції антагоністів рецепторів ангіотензину II. Результати дослідження OPTIMAAL, VALIANT і CHARM дали можливість стверджувати про однакову ефективність антагоністів рецепторів ангіотензину II та інгібіторів АПФ щодо зниження показників смертності і захворюваності при ХСН. Крім того, знято питання про можливість негативної взаємодії антагоністів рецепторів ангіотензину II та β-блокаторів, про що йшла мова в Європейських рекомендаціях (2001) із діагностики та лікування ХСН. Так, не відмічено взаємодії лосартану і β-блокаторів у дослідженні OPTIMAAL, кандесартану з інгібіторами АПФ і β-блокатором у дослідженні CHARM і валсартану з каптоприлом і β-блокатором у дослідженні VALIANT.

Позиція серцевих глікозидів як лікарських засобів, спрямованих на поліпшення клінічного статусу і на зменшення частоти госпіталізацій з приводу ХСН, але без впливу на виживаність хворих, залишилася попередньою. Хоча внесено інформацію про підвищення ризику смертності в жінок (але не чоловіків) при терапії хворих на ХСН із синусовим ритмом дігоксіном (на підставі аналізу дослідження DIG), а також вказівки про можливість отримання найкращого ефекту дігоксіну при його концентрації в плазмі крові менше 0,5 нг/мл порівняно з більш високою концентрацією (понад 0,9 нг/мл).

Підсумовуючи спільні рекомендації ESC і EASD, підкреслимо, що інгібітори АПФ рекомендують як терапію першої лінії у хворих на ЦД із ознаками (або навіть без них) серцевої недостатності для зменшення виразності дисфункції лівого шлуночка (клас рекомендацій I, рівень доказовості C). Застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II при серцевій недостатності засвідчує аналогічну порівняно з інгібіторами АПФ ефективність, і тому рекомендується як альтернатива або доповнення до лікування інгібіторами АПФ (клас рекомендацій I, рівень доказовості C). Препаратори β-блокаторів метопролол, бісопролол і карведілол рекомендуються як терапія першої лінії у хворих на ЦД із серцевою недостатністю (клас рекомендацій I, рівень доказовості C). Сечогінні засоби, зокрема петльові, важливі для симптоматичного лікування хворих на ЦД і серцеву недостатність із набряковим синдромом (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості C). При тяжкій серцевій недостатності у хворих на ЦД антагоністи альдостерону можуть доповнювати терапію інгібіторами АПФ, β-блокаторами і діуретиками (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості C).

Рекомендовані заходи за наявності аритмій (фібриляції передсердь) і розвитку раптової смерті

Обов'язковим вважається призначення хворим на ЦД при супутній фібриляції передсердь препаратів ацетилсаліцилової кислоти та антикоагулянтів з метою запобігання ішемічного інсульту (клас рекомендацій I, рівень доказовості C). За відсутності протипоказань хворим на ЦД із наявністю фібриляції передсердь та інших факторів ризику тромбоемболічних ускладнень показано здійснення постійної пероральної терапії непрямими антикоагулянтами

в дозі, яка забезпечує досягнення цільового рівня міжнародного нормалізованого відношення (МНВ 2-3) (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості C). Наявність діабетичних мікроангіопатій (особливо нефропатії) вважається індикатором підвищеного ризику раптової смерті у хворих на ЦД (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості B). Ще раз підкреслюється значення гілкемічного контролю навіть на стадії предіабету з метою профілактики порушень, що сприяють раптовій смерті.

Патологія периферичних судин у хворих на ЦД

Незважаючи на достатній обсяг даних щодо патогенезу, діагностики, методів лікування і профілактики пізніх ускладнень ЦД, статистика частоти і наслідків уражень нижніх кінцівок, як і раніше, залишається невідішною. Результати епідеміологічних досліджень, проведених у різних країнах, свідчать, що в структурі всіх ампутацій нижніх кінцівок нетравматичного характеру хворі на ЦД становлять більшу частину, хоча відомо, що поширеність ЦД перевищує в межах 1,5-6%.

Аналіз частоти ампутацій залежно від віку, тривалості захворювання, типу діабету показує, що велика частота розвитку синдрому діабетичної стопи (СДС), який об'єднує патологічні зміни периферичної нервової системи, артеріального і мікроциркуляторного русла, спостерігається в осіб похилого віку, причому з тенденцією до розвитку гангрени, а отже, більшої частоти ампутацій великого обсягу. Чим більша тривалість захворювання, тим більша частота розвитку СДС. Однак варто звернути увагу на те, що при ЦД 2-го типу вже на момент постановки діагнозу 30-50% хворих мають зміни периферичної чутливості або атеросклеротичного ураження периферичних артерій різного ступеня виразності. Наочними у цьому сенсі є результати популяційного дослідження, які показали, що в 34% випадків ампутації нижніх кінцівок зроблені пацієнтам із ЦД 2-го типу, в яких тривалість захворювання з моменту встановлення діагнозу не перевищувала одного року. Таким чином, уже при встановленні діагнозу цукрового діабету 2-го типу необхідне ретельне обстеження пацієнтів з метою виявлення факторів ризику розвитку СДС. Частота розвитку виразкових дефектів стоп не залежить від типу діабету.

Порівняльний аналіз частоти операцій показав, що ампутації нижніх кінцівок у хворих на ЦД здійснюють у 17-45 разів частіше, ніж у населення загалом. Однак частота обструктивних уражень периферичних артерій у пацієнтів із ЦД перевищує аналогічний показник у осіб без діабету лише в 4 рази. Тому настільки високу частоту ампутацій при ЦД не можна вважати в першу чергу наслідком облітеруючого атеросклерозу периферичних артерій.

Слід зазначити, що до сьогоднішнього дня існують дві точки зору з питання ведення хворих на ЦД із ураженням нижніх кінцівок. Одна з них – неминучість ампутації кінцівки у хворого на діабет. При цьому головним аргументом на її користь є наявність діабетичної ангіопатії, що значно знижує ймовірність загоєння, а отже, обмежує можливості консервативного ведення пацієнтів. Друга точка зору – це максимально можливе запобігання ампутації нижніх кінцівок. Якщо це неможливо, необхідно знизити рівень ампутації. Епідеміологічні дослідження останніх років не залишають сумнівів у необхідності вироблення заходів для запобігання і зниження частоти ампутацій у хворих на ЦД. Висока післяампутаційна летальність, висока

частота повторних ампутацій, настання інвалідності після операцій, а також величезні витрати, пов'язані з веденням цієї категорії хворих, неприйнятні ні для пацієнтів і їхніх родичів, ні для медиків.

Нейропатія та ішемія є основними факторами, що призводять до формування СДС. Однак, на відміну від ішемії, яка може стати ізольованою причиною розвитку діабетичної гангрени, нейропатії зазвичай супроводжують травматичне ушкодження, деформація стопи і/або гіперкератоз. Використання програм із профілактики ускладнень і навчання хворих на ЦД призвело до зменшення кількості ампутацій в останні роки майже вдвічі. У США економічний ефект від впровадження програм навчання становить 10 млн доларів. Аналогічні результати отримані й у багатьох інших країнах.

Найбільш перспективним є раннє виявлення осіб, які входять до групи ризику розвитку СДС, визначення категорії ризику і вироблення ефективних профілактических заходів. Для зменшення вартості лікування, зниження захворюваності та смертності від ускладнень ЦД необхідно особливу увагу приділяти ранньому виявленню осіб, які входять до групи ризику розвитку СДС, ширше використовувати програми навчання і заходи профілактики цього тяжкого ускладнення діабету.

У рекомендаціях ESC і EASD наведено методи дослідження периферичного кровообігу у хворих на ЦД. Так, всім пацієнтам слід здійснювати огляд із метою виявлення обмеженої еритеми, окресленої блідості шкірних покривів, відсутності оволосіння, дистрофічних змін нігтів, трофічних виразок або гангрени. Пальпація дозволяє дослідити пульсацію, стан шкіри, визначити чутливість. Крім цього, рекомендується вимірювання АТ, за можливості (в ангіологічній лабораторії) – вимірювання дистального та/або сегментарного АТ, осцилографія, дуплексна сонографія, здійснення оцінки стану мікроциркуляції (черезшкірне визначення парціального тиску кисню, капіляроскопія). З рентгенологічних методів рекомендуються магнітно-резонансне дослідження та ангіографія.

Безумовно, що до цих рекомендацій слід додати ретельний збір анамнезу, оцінку неврологічного статусу, рентгенографію стоп і гомілковостопних суглобів. Слід нагадати, що до групи ризику можуть бути включені такі категорії пацієнтів: хворі на діабетичну полінейропатію; особи з деформацією стоп; особи з наявністю виразок стоп в анамнезі; хворі зі зниженням зором або його втратою; хворі з діабетичною нефропатією, особливо з хронічною нирковою недостатністю; самотні люди похилого віку, які страждають на ЦД; курці; а також особи, які зловживають алкоголем.

Актуальність проблеми ранньої діагностики уражень нижніх кінцівок у хворих на ЦД і своєчасне правильне визначення клінічної форми СДС зумовлені високим відсотком ампутацій кінцівок у цієї категорії хворих, що призводить до ранньої інвалідизації та величезних економічних витрат на лікування, медико-соціальну реабілітацію та адаптацію.

Діабетична нейропатія є одним із найчастіших ускладнень ЦД і однією з провідних причин розвитку СДС. За даними ряду закордонних і вітчизняних авторів, 60% виразкових уражень стоп у хворих на ЦД зумовлено наявністю тяжкої стадії діабетичної нейропатії. У зв'язку з цим надзвичайно важливими є питання ранньої діагностики й адекватного лікування полінейропатії при ЦД. Діагностику нейропатії здійснюють на підставі

оцінки шкали неврологічних симптомів і неврологічних розладів при використанні інструментальних методів оцінки різних видів чутливості.

Розглядаючи методи консервативної терапії уражень периферичних судин у хворих на ЦД, насамперед слід звернути увагу на оптимізацію метаболічного контролю. У більшості випадків у пацієнтів, які мають подібні ураження, відзначається виражена гіперглікемія. Для забезпечення умов, які сприятимуть загоєнню, важливе досягнення стану компенсації вуглеводного обміну. Дуже часто СДС розвивається у хворих на ЦД 2-го типу на тлі декомпенсації захворювання, що не піддається корекції, незважаючи на дієтотерапію і лікування пероральними цукрознижувальними препаратами. Таких хворих за наявності в них нейропатичних виразок, які не загоюються, а також вираженого бальового синдрому, рекомендується переводити на інсульнотерапію. У цих випадках призначення інсуліну дозволяє нормалізувати показники глікемії та підтримувати належний метаболічний контроль.

При патології периферичних судин у рекомендаціях ESC і EASD пропонують здійснювати терапію ацетилсаліциловою кислотою в низьких дозах у всіх хворих на ЦД із супутньою серцево-судинною патологією (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості B). У хворих на ЦД із ураженням периферичних артерій у деяких випадках показано застосування клопідогрелю або низькомолекулярного гепарину (клас рекомендацій IIb, рівень доказовості B). За можливості пацієнтам із критичною ішемією кінцівок слід проводити реваскуляризаційні процедури (клас рекомендацій I, рівень доказовості B). Альтернативною терапією для хворих із критичною ішемією кінцівок, яким неможливо здійснити реваскуляризацію, вважається інфузія простацикліну (клас рекомендацій I, рівень доказовості A).

Досвід вітчизняної ендокринології дозволяє стверджувати, що основою профілактики і консервативного лікування уражень периферичних судин у хворих на ЦД є насамперед виключення або усунення факторів ризику розвитку атеросклерозу. До них належать досягнення оптимального метаболічного контролю (нормалізація показників глікемії, усунення дисліпідемії), активне лікування гіпертонії (навчання, контроль АТ пацієнтами, призначення комбінованої антигіпертензивної терапії при стійкій гіпертонії), зниження маси тіла, дозвоне фізичне навантаження, відмова від куріння.

На даний час особливу увагу приділяють питанням впливу дозвованого фізичного навантаження як фактора лікування переміжної кульгавості. Показана ефективність використання спеціально розробленої програми з рухової активності і, зокрема, на збільшення відстані, яку пацієнт проходить без болю у 80% випадків. Встановлено також значне зниження показника адгезивності тромбоцитів, вираженого у відсотках. При цьому найбільш ефективним видом фізичної активності є ходьба.

Куріння є одним із визначальних факторів розвитку облітеруючого атеросклерозу. Кожна викурена сигарета призводить до спастичного звуження просвіту артерій, що може тривати протягом декількох годин. Крім безпосередньої пошкоджуючої дії на інтиму судин, куріння значним чином впливає і на гемореологічні властивості крові. Зокрема останні дослідження показали, що куріння інгібує секреторний пул простатиціліну. Останній, як відомо, є найважливішим простагландином, що визначає ступінь агрегації тромбоцитів. Для вирішення проблеми відмови пацієнтів від куріння

необхідні розробка і впровадження спеціальної частини в складі структурованих навчальних програм для хворих на ЦД.

Як бачимо, в міжнародних рекомендаціях не згадуються препарати, які широко використовують у клініках України при патології периферичних судин (пентоксифілін та ін.). Останніми роками витрачено багато зусиль на оцінку ефективності застосування простаноїдів (простагландин Е₁) і аналога простатцикліну в хворих із критичною ішемією. Комбінована терапія цими препаратами, як було показано, привела до збільшення на 20% загоюваності виразок порівняно з контролюваною плацебо групою і зниження частоти великих ампутацій на 15%. Однак іхнє застосування ніяк не повинно відбиватися на термінах проведення реконструктивної хірургічної судинної операції.

Цукровий діабет та порушення мозкового кровообігу

Сучасні діагностичні технології значно розширили уявлення про тісний взаємозв'язок ЦД, кардіальної та цереброваскулярної патології. Недарма виділяють навіть окрему дисципліну – кардіоневрологію. Підступність артеріальної гіпертонії полягає в тому, що тривалий час вона перебігає безсимптомно або малосимптомно, здійснюючи при цьому негативний вплив на судинну систему. На сьогодні спостерігаємо зближення багатьох аспектів кардіології, ендокринології та неврології. Це стосується спільноти питань патогенезу, клініки та лікування. У цьому плані інсульт можна розглядати як своєрідний аналог ІМ, а транзиторні ішемічні атаки нагадують нестабільну стенокардію. На останніх європейських конгресах діабетологів та кардіологів проблему інсульту обговорювали досить широко. Щорічно у світі інсульт зазнають понад 10 млн осіб. Рання 30-денна летальність після інсульту становить 34,6%, упродовж року помирає 50% хворих; 31% таких пацієнтів потребує сторонньої допомоги, а 20% – не в змозі самостійно пересуватися. Лише 20% хворих повертаються до попередньої праці. У 60% після судинної катастрофи спостерігаються залишкові явища різного ступеня виразності і характеру.

Водночас обґрутовані заходи вторинної профілактики ішемічного інсульту: аспірин, тієнопіридини, прямі і непрямі антикоагулянти, ендартеректомія сонних артерій при клінічно наявному стенозі понад 70%, статини, антигіпертензивна терапія з використанням інгібіторів АПФ, антагоністів ангіотензину II, діуретиків, антагоністів кальцію залежно від рівня АТ.

У рекомендаціях ESC і EASD зазначається, що всім хворим на ЦД слід нормалізувати АТ з метою профілактики інсульту (клас рекомендацій I, рівень доказовості A). Для профілактики інсульту саме зниження АТ більш важливе, ніж вибір класу гіпотензивних заходів. При цьому інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи здатне забезпечити додаткові переваги для зниження підвищованого рівня АТ (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості B). Відразу ж додається, що таке інгібування може бути доцільним і у хворих на ЦД із нормальним рівнем АТ (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості B). Хворі на ЦД із інсультом повинні отримувати лікування статинами за такими ж принципами, як і хворі на інсульт без ЦД (клас рекомендацій I, рівень доказовості B). Для первинної і вторинної профілактики інсульту показана антиагрегантна терапія ацетилсаліциловою кислотою (клас рекомендацій I, рівень

доказовості B). Загалом лікування хворих на інсульт і ЦД слід проводити за тими ж принципами, як у пацієнтів із інсультом без ЦД (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості C). Слід намагатися досягнути оптимізації метаболічного статусу разом із контролем гілкемії (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості C).

Розглядаючи питання інтенсивної терапії, в спільніх рекомендаціях ESC і EASD зазначається, що суворий контроль рівня глюкози крові з інтенсивною інсулінотерапією покращує прогноз у дорослих хворих, які потребують кардіохірургічного втручання (клас рекомендацій I, рівень доказовості B). Суворий контроль рівня глюкози крові з інтенсивною інсулінотерапією також покращує прогноз у дорослих хворих із невідкладними станами (клас рекомендацій I, рівень доказовості A).

Економічні аспекти цукрового діабету

У завершальному розділі рекомендацій вказується на економічні аспекти ЦД і, зокрема, зазначається, що здійснення гіполіпідемічної терапії є найбільш економічно ефективним способом профілактики ускладнень (клас рекомендацій I, рівень доказовості A). Економічно ефективним вважається також інтенсивне лікування артеріальної гіпертензії (клас рекомендацій I, рівень доказовості A).

Цікаві дані щодо витрат на лікування ЦД 2-го типу в європейських країнах (1998) представлені в таблиці.

Таблиця. Дані щодо витрат на лікування ЦД 2-го типу в європейських країнах (1998)

Країна	Загальні витрати	Вартість на 1 хворого (євро)	Відсоток витрат на ЦД у системі охорони здоров'я
Бельгія	1 094	3 295	6,7
Франція	3 983	3 064	3,2
Німеччина	12 438	3 576	6,3
Італія	5 783	3 346	7,4
Нідерланди	444	1 889	1,6
Іспанія	1 958	1 305	44
Швеція	736	2 630	4,5
Велика Британія	2 608	2 214	3,4
Всі країни	29 000	2 895	5,0

Терапевтична тактика повинна ґрунтуватися на розумінні того, що підтримання належного контролю рівня глюкози в крові (стану компенсації) є найважливішим фактором, який знижує ризик розвитку ускладнень ЦД. Слід пам'ятати, що, згідно з даними епідеміологічних досліджень, будь-яке зниження гіперглікемії має позитивне значення. Критерії компенсації ЦД 2-го типу орієнтують лікаря на досягнення оптимального контролю обміну речовин, що є основою для зниження ризику розвитку ускладнень. Одним із основних завдань лікування ЦД 2-го типу є підтримання HbA_{1c} < 7%. Тільки при інтенсивній терапії, спрямованій на забезпечення відповідного рівня метаболічного контролю, можливе зниження ризику розвитку діабетичних ускладнень. Однак досягнення цього результату на практиці в багатьох пацієнтів може бути досить складним і тривалим процесом.

Таким чином, новий спільний консенсус Європейського товариства з кардіології та Європейської асоціації з вивчення діабету з рекомендаціями, які ґрунтуються на позиціях доказової медицини, може реально допомогти обрати найоптимальнішу стратегію лікування для конкретного хворого і об'єднати зусилля лікарів у боротьбі з ЦД.

БІПРОЛОЛ

Bisoprolol

Високоселективний β-адреноблокатор

Показання до застосування

arterіальна
гіпертензія

ішемічна хвороба
серця (стенокардія)

хронічна серцева
недостатність



зручний у
застосуванні —
1 раз на добу



ЗАТ НВЦ «БОРЩАГІВСЬКИЙ
ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД»

Доказательная медицина инсульта: всегда ли новые вопросы получают удовлетворяющие нас ответы?

Практически все отрасли медицины развиваются в настоящее время нарастающими темпами, и в отношении науки об инсульте можно с уверенностью утверждать, что мы переживаем не просто бурный рост знаний, а скорее, находимся в периоде продолжающейся революции представлений. Количество новых данных о происходящих процессах в мозге вследствие инсульта порождает новое качество нашего подхода к его лечению — мы начинаем по-иному задавать вопросы, касающиеся не только уже известных явлений, но и не до конца изученных, гипотетических.

Сложилась довольно значительная совокупность постулатов, отражающих наше современное представление об инсульте, включая ключевые моменты лечения, ведения больных. Они изложены в консенсусных руководствах, принятых как на национальных, так и на регионарных уровнях (например, Европейское, Американское). Однако даже самые современные руководства не содержат всех ответов на практические вопросы, которые возникают у врача при лечении инсульта. Первопричиной этого, нужно признать, являются все еще недостаточные знания о патофизиологии мозговых процессов вследствие инсульта в живом мозге в целом, а не на клеточном уровне. К сожалению, стройные представления о механизмах ишемической гибели участка мозговой ткани, процессах экскайтотоксичности и индукции апоптоза не отражают полностью событий, происходящих в мозге. Сегодня мало известно о компенсаторных механизмах, регулирующих (или дисрегулирующих) локальный кровоток, обмен веществ в ситуации катастрофы, не говоря уже об отдаленных (в пространстве и времени) реакциях мозга и самого организма. Более всего неизвестен как раз период, когда теоретически завершены все процессы острой ишемии, — после 6–12 часов или первых суток. Вероятно, более медленные процессы реакции мозга и организма на инсульт определяют сложность и непредсказуемость клинического течения заболевания, и концентрация внимания на экстренных воздействиях в острейшем периоде не всегда может обеспечить предсказуемые последствия в периоде исхода. Кроме того, что инсульт гетерогенен по своей природе, его течение чрезвычайно зависит от размеров и локализации очага, предшествующего состояния мозга и организма (как правило, неизвестного на момент первого контакта с пациентом), от множества других, неустановленных пока факторов. Поэтому так трудно дать универсальные рецепты вмешательств, которые гарантировали бы положительный результат.

Необходимое условие доказательной медицины — статистическая достоверность преимущества того или иного воздействия, обнаруженная в рамках строго организованных экспериментов и на достаточном количестве обследованных пациентов. И когда это условие обуславливает однозначный ответ на сформулированный вопрос, то кажется, что проблем не должно возникать, и данное испытуемое в исследовании вмешательство находит свое место как рекомендуемое в практическом ведении больного или, наоборот, определяются веские причины не применять его как неэффективное или даже вредное. Но далеко не все из многочисленных проводимых испытаний достигают необходимой статистической силы. Причины разные: дизайн исследования, малые выборки, неоднородный состав испытуемых, некорректно сформулированные вопросы исследования и т. п., поэтому многочисленные вопросы практической ангионеврологии остаются как бы открытыми или, более того, попадают в разряд противоречивых, вносят определенную сумятицу в представления и приводят к очевидным колебаниям специалистов при принятии решений.

Одно из слабых мест доказательной медицины — неопределенность некоторых результатов, вытекающая из строгого условия статистической достоверности. Хотя очевидно, что исследование причинно-следственных связей одного-двух факторов во многофакторной системе *a priori* не может иметь абсолютного биологического смысла. Слабость применяемого математического аппарата в биомедицинских исследованиях (как правило, при линейных вероятностях статистики) не позволяет высказаться определенно в ряде случаев. К тому же добросовестность исследователей часто не дает им возможности однозначно интерпретировать полученные результаты — они справедливо ссылаются на недостатки и противоречия в организации исследования, неполноту полученных данных и невозможность до конца их обработать и оценить. И в заключениях часто можно встретить выражения типа «недостаточно данных, чтобы утверждать...» и т. п. При этом наблюдаемые положительные тенденции буквально тонут под грузом осторожности заключений, неполной доказанности, размываются за счет неоднородности групп исследуемых больных и многих других причин. В результате поставленные вопросы остаются без ответа, а практические врачи, основывающие принятие своего решения на таких данных, находятся в состоянии неопределенности и часто делают не совсем обоснованный выбор: раз по данному вмешательству нет определенных и доказанных данных, значит, оно не нужно, не эффективно и применять его не следует.

Возникающие противоречия, конечно же, будут разрешены в будущем, но на текущий момент складывается впечатление, что принципы и условия доказательной медицины могут играть не только положительную роль для медицинского сообщества и, в конечном итоге, для пациентов, которых мы лечим.

Мы представляем вниманию читателей в сокращенном варианте аналитическую статью очень квалифицированной группы американских и канадских исследователей, посвященную ключевым вопросам ведения больных с инсультом. Представленная работа чрезвычайно интересна и полезна в плане развития наших представлений об инсульте и популяризации направлений, в которых ведутся современные исследования.

Следует обратить внимание на несколько особенностей данной работы. Во-первых, согласно методологии –

это метаанализ результатов хорошо организованных исследований, проведенный с целью поиска ответов на сформулированные авторами вопросы и основанный на принципах доказательной медицины. Во-вторых, вопросы метаанализа несколько своеобразны: они часто выходят за рамки сформулированных в конкретных исследованиях, поэтому ответы не вполне корректны относительно первоначальных вопросов, что приводит к некоторой неопределенности заключений. В-третьих, некоторые вопросы поставлены несколько иначе, чем принято в известных консенсусах по лечению инсульта, и читатель может понять эти ответы как противоречащие известным положениям. Мы сочли необходимым по ходу текста давать комментарии, объясняющие суть формулировок, приведенных положений и заключений.

Острый инсульт: диагностика и лечение

**Краткое обобщение Агентства по науке и качеству в системе здравоохранения
Департамента здоровья и социальной политики США**

Комментирует С.П. Московко

Инсульт представляет собой острое мозговое сосудистое событие и является частой причиной смерти и потери трудоспособности больных. Ишемический инсульт возникает вследствие уменьшения кровоснабжения какой-либо части мозга с последующей смертью нервных клеток; геморрагический, наоборот, – результат кровоизлияния в мозг. Ишемический инсульт намного лучше поддается лечению с использованием тромболитической терапии, но эффективному и более широкому применению этой терапии препятствуют критерии отбора, ограничивающие количество пациентов, основывающиеся на времени проявления первых симптомов заболевания. Успешное лечение инсульта требует системы, с помощью которой можно быстро идентифицировать и обследовать предполагаемых кандидатов для тромболитической терапии. В этом контексте использование образовательных программ для населения, специальных протоколов для отделений интенсивной терапии и специализированных лечебных центров может демонстрировать некоторые преимущества. Доказано, что при правильном отборе пациентов для проведения терапии при начальных симптомах инсульта увеличивается вероятность реканализации окклюзированных сосудов. Проведение неотложных мероприятий по нормализации глюкозы сыворотки крови и артериального давления, хирургическая экстракция внутримозгового субстрата в некоторых случаях могут значительно улучшить исход заболевания.

Цель настоящего обобщения – систематизация существующей доступной литературы по диагностике и лечению острого инсульта. Практикующий доказательный

центр университета Оттавы (University of Ottawa Evidence-based Practice Center) занимался решением следующих задач.

1. Какие вмешательства при остром инсульте (до 24 часов от его начала) эффективны для сокращения уровня заболеваемости и смертности?
2. Как могут меняться безопасность и эффективность этих вмешательств при их применении в зависимости от момента появления симптомов?
3. Какие существуют доказательства для определенных систем оказания медицинской помощи, улучшающих исход острого инсульта?

Методы

Были исследованы базы данных MEDLINE® (начиная с 1966 по апрель 2004 г.), EMBASE (за последние 6 месяцев) и CINAHL® (с 1982 по апрель 2004 г.) с использованием интерфейса OVID, а также каталог исследований инсультов, Кокрановские групповые регистры по инсульту, доклады XXVIII Международной конференции по инсультам (2003) и статьи годового обзора Американской неврологической академии, опубликованные в журнале *Neurology*. Базы данных по эффективным методам лечения и системам организации помощи изучены специальной Кокрановской группой.

Все результаты поиска доказательств оценивали два рецензента независимо друг от друга. При обнаружении данных, подходящих под критерии включения в кратких библиографических отчетах, они анализировали полнотекстовые статьи. Если рецензенты не были согласны в наличии, по крайней мере, одной определенной

причины для прекращения исследования, его вводили в следующую фазу обзора. Причины для исключения отмечали, используя измененный формат QUOROM.

Два независимых рецензента резюмировали содержание каждого включенного исследования, используя электронную форму специально для этого обзора, учитывая популяционные особенности, специфику вмешательств и результаты включенных исследований.

Рецензенты старались минимизировать описание тех вмешательств, результаты которых имели клиническую или статистическую разнородность. Объединенные оценки проводили только для результатов, имевших подтвержденную клиническую и статистическую целесообразность. В случае, когда невозможно было провести количественный анализ, давали качественную оценку.

Результаты

A. Влияют ли хирургические методы лечения на исходы у пациентов с острым геморрагическим инсультом?

Были проанализированы результаты 23 исследований, изучавших хирургические методы лечения, и только 4 из них, включающие 246 тем, подвергнуты метаанализу.

Объединенная оценка одобрила данный вид лечения, однако 95% доверительный интервал (ДИ) пересекает нулевую отметку (относительный риск [ОР] 0,24; 95% ДИ 0,02-3,03). Метаанализ смертельных исходов показал подобные результаты (ОР 0,62; 95% ДИ 0,34-1,13), он был повторен с включением исследования, изданного позднее, чем входившие в поисковую базу. В это исследование вошло значительно большее количество данных, однако заключение метаанализа не изменилось.

Таким образом, относительный риск смертельных исходов получил положительную оценку для назначения лечения, однако доверительный интервал явно пересек нулевую отметку (ОР 0,81; 95% ДИ 0,54-1,22). Была отмечена также умеренная разнородность полученных данных.

Осторожное заключение о полезности хирургического вмешательства при геморрагическом инсульте как будто сдерживается замечанием о пересечении доверительным интервалом нулевой линии. Однако следует обратить внимание на то, что большинство исследований в этом направлении все же отдают преимущество активной тактике лечения – хирургической. В этом контексте нужно подчеркнуть различия в подходах «агрессивных» и «консервативных» нейрохирургов, в руках первых преимущества хирургической тактики лечения (практически вне зависимости от избираемой оперативной техники или методики) более очевидны. Безусловно, разумная осторожность и консерватизм в целом позитивны, но и сдерживание активности нейрохирургов может нанести значительный вред. В конце концов, существование феномена пролонгированной экспансии внутримозговой гематомы (на протяжении 3-24 часов) является тем абсолютным фактором, который в закрытом пространстве черепа полностью дезавуирует любые компенсаторные возможности мозга и минимизирует шансы пациента на благоприятный исход. Пассивное ведение больного в этих обстоятельствах и выжидание (а возможности мониторинга ситуации достаточно ограничены) подводят к конкретным решениям лишь тогда, когда состояние больного становится критическим,

то есть практически декомпенсированным. И в этих условиях исходы, как правило, предопределены, поэтому опытные в сосудистой патологии нейрохирурги для усиления эффекта своего собственного мнения прибегают к своеобразному аргументу – «если бы это случилось со мной, то я хотел бы, чтобы меня как можно скорее проконсультировал нейрохирург, агрессивный в смысле тактики оперативного лечения инсульта». И, возможно, они правы...

B. Снижает ли антигипертензивная терапия уровень смертности и инвалидизации у больных с острым геморрагическим инсультом?

Результаты 6 исследований, в которых изучали эффективность антигипертензивной терапии при остром геморрагическом инсульте, показали следующее: 4 из них не имели достоверного сравнительного анализа и исключены из обзора, 2 уникальных исследования были хорошо подготовлены, наблюдение и анализ данных которых проводили на подготовительной и заключительной стадиях проектов. Однако ни одно из исследований не дало четкого ответа о воздействии антигипертензивной терапии на уровень смертности и инвалидизации. Во всех исследованиях было подтверждено, что давление в сосудах мозга не меняется при проведении антигипертензивной терапии.

Кажется, что это – неоднозначный ответ, польза или вред гипотензивной терапии в состоянии острого периода геморрагического инсульта не доказаны. Однако следует принять во внимание два обстоятельства. Во-первых, вопрос был сформулирован без учета конкретных обстоятельств. Правильнее было бы поставить его отдельно для больных, у которых присутствует экспансия гематомы и соответственно нарастает внутричерепная гипертензия (в этих условиях прогрессивно падает перфузионное давление, и гипотензивная терапия может, очевидно, усиливать ишемические перифокальные явления). А вот в ситуации стабильного размера очага, особенно небольших размеров, такая терапия может не иметь каких-либо последствий и существенно не влияет на исходы. Кроме того, не учитывая интенсивность такой терапии, можно разделить исходы в зависимости от степени снижения давления. Если рассматривается только сам факт вмешательства в регуляцию системной гемодинамики, то, естественно, гетерогенность состояний геморрагических инсультов даст в итоге такой неопределенный, нулевой результат.

C. Сокращает ли внутриартериальный тромболизис уровень смертности и инвалидизации у взрослых пациентов с острым ишемическим инсультом?

Из 37 исследований, идентифицированных в соответствии со стратегией поиска, только 5 отвечали всем требованиям для проведения полноценного анализа, 2 могли быть объединены с объединенными оценками для смерти и инвалидности и отдельно смерти в результате лечения с 95% ДИ, который пересек нулевую отметку в обоих случаях: смерть и инвалидность (ОР 0,55; 95% ДИ 0,29-1,16); смерть (ОР 0,78; 95% ДИ 0,42-1,47). Таким образом, учитывая то, что объединенные оценки для этих результатов не имели статистически значимых

отличий, возможность существенной выгоды от внутриартериальной тромболитической терапии не может быть исключена. Объединенная оценка воздействия только на инвалидность по имевшимся данным не могла быть получена. Только одно исследование показало абсолютную положительную динамику согласно пропорциональным соотношениям по модифицированной ранжированной шкале ≤ 2 из 15%. OR для этого результата – 95% ДИ 2,13 (1,02; 4,42).

По всем показателям внутриартериальный тромболизис – более высокотехнологический подход к лечению, делающий процедуру максимально управляемой и контролируемой, в том числе и в отношении побочных эффектов. Однако этот метод может быть осуществлен в полной мере только в центрах, которые имеют соответствующее оборудование и подготовленный персонал. Его позитивный результат хорошо документирован и особенно проявляется в специальных случаях (тромбоз основной артерии), когда он считается единственным эффективным методом терапии.

D. Сокращает ли смертность и инвализацию у взрослых пациентов с острым инсультом нормализация уровня глюкозы крови?

Ни одного исследования, которое достоверно показало данные по этому вопросу, не обнаружено. В двух уникальных публикациях продемонстрировано лечение с нормализацией уровня глюкозы сыворотки крови, но они были спроектированы так, что определить клинический результат оказалось невозможно.

Вопрос сформулирован несколько иначе, чем мы привыкли видеть его в консенсусах по лечению инсульта, в которых речь идет о полезности контроля уровня глюкозы крови и необходимости воздействия инсулином при превышении определенных порогов (9-10 ммоль/л). Здесь же речь идет о нормализации параметра. Стоит ли прилагать усилия, чтобы непременно привести уровень глюкозы крови к нормальному величинам? Думается, что нет, поскольку в большинстве случаев в ургентной ситуации с инсультом врачи не знают исходного состояния углеводного обмена у данного пациента. Нормализация может оказаться, по сути, гипогликемической, что еще более усугубит нарушения локального и общего метаболизма. Существующие данные пока свидетельствуют о сравнительной безопасности умеренной гипергликемии в остром периоде, которая часто самостоятельно приходит к норме в короткие сроки и, вероятно, не имеет заметного влияния на метаболизм. Однако длительная гипергликемия может поставить вопрос об отсроченных вмешательствах, направленных на ее лечение, – не стоит оттягивать лечение вероятного диабета (впервые выявленного) на постинсультный период. Однако подобные исследования были бы интересны в смысле отдаленных результатов инвалидизации, степени неврологического дефицита, особенно при обширных корковых инфарктах.

E. Сокращает ли механическое разрушение сгустка уровень смертности и инвалидизации у взрослых пациентов с острым инсультом?

Было выявлено десять исследований в соответствии с критериями поиска и одно, которое не вошло в период поиска. Из них два уникальных рандомизированных контролируемых исследования отвечали всем требованиям для проведения оценки, в обоих оценивали эффект тромболизиса ультразвуком в средней мозговой артерии (СМА).

Первичные данные исследований отличались, но эффект от лечения в обоих исследованиях одобрил вмешательство.

Это – еще одно современное направление лечения, требующее соответствующего оборудования и квалификации персонала, оно оказывается настолько эффективным и в то же время безопасным, что следует рекомендовать большую активность в его проведении. Применение подобных направлений лечения подчеркивает, что мы находимся в отношении инсульта в стадии индивидуализации, прицельности воздействий, и общий доктринальный подход должен обязательно дополняться оправданными в конкретном случае индивидуальными мерами.

F. Зависит ли эффективность и безопасность тромболитической терапии у взрослых пациентов с острым ишемическим инсультом от времени его развития и начала лечения?

Не найдено ни одного исследования, в котором изучали исходы тромболитической терапии в зависимости от времени ее проведения. Между тем, в пяти уникальных публикациях описаны исходы лечения, проводившегося во время терапевтического окна.

Исследования, включавшие пациентов от 0 до 360 и от 180 до 300 минут после начала инсульта, не показали преимуществ тромболитической терапии. В повторном анализе данных исследований Национального института неврологических нарушений и инсультов (НИННИ) представлен улучшенный функциональный результат для начала проведения лечения от 0-90 минут по сравнению с 91-180 минутами. Был также проведен метаанализ шести исследований, изучавших лечение ишемического инсульта с использованием tPA в период между 0 и 360 минутами, который показал явную связь между началом проведения тромболитической терапии и исходом. Относительный риск для благоприятного исхода с применением tPA в интервале от 0 до 90 минут был 2,81 (95% ДИ 1,75-4,50). Этот показатель уменьшился до 1,15 (0,90-1,47) в интервале от 271-360 минут, увеличения уровня смертности в этом интервале не наблюдалось.

Этот вопрос на сегодняшний день решен практически однозначно – расширение терапевтического окна за пределы 3 часов требует особых подходов, условий и технологий ведения больных, поэтому повсеместно не может быть рекомендовано.

G. Какое влияние на безопасность и эффективность тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте оказывает компьютерная томография с оценкой поврежденного участка до проведения терапии?

В анализ включены 2 уникальных исследования, однако получить оценку предполагаемого влияния данных компьютерной томографии (КТ) не удалось. Анализ

данных КТ в исследованиях НИННИ продемонстрировал, что обширные ранние кровоизлияния слабо коррелируются с исходом инсульта. Также слабая связь отмечалась между ранними изменениями на КТ и исходами в исследовании PROACT-2 (Pro-Urokinase for Acute Cerebral Thromboembolism-2).

Ответ может быть расшифрован таким образом, что известное нарастание риска вторичного раннего кровоизлияния при тромболизисе связано с размерами первичного ишемического очага. Существует некоторая зависимость между вероятностью появления ранних изменений на КТ при ишемическом инсульте и величиной очага. Следовательно, усматривается слабая связь между этими изменениями и риском трансформации инфаркта. Однако также известно, что трансформация, в том числе и лечебная, имеет меньшие клинические последствия, чем можно ожидать, поскольку имеется разница в течении первичной внутримозговой геморрагии и геморрагической трансформации ишемического инсульта, поэтому и зависимость данных КТ и исходов не столь тесна.

Н. Какое влияние на безопасность и эффективность тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте оказывает магнитно-резонансная томография с оценкой поврежденного участка до проведения терапии?

По данной теме было отобрано 6 исследований, из них в данный обзор включены только два: многократное проспективное когортное и одноразовое проспективное когортное исследования, результаты которых опубликованы в 2002 и 2003 г. Три публикации об отчетах, о серии случаев без сравнительного анализа и описание одного случая исключены из обзора из-за несоответствия уровня доказательности.

Ни в одном из включенных исследований не планировалось изучения влияния магнитно-резонансной томографии (МРТ) относительно проведения тромболизиса, однако была показана корреляция между лечебными мероприятиями, которые могут быть полезны для принятия клинического решения. Было обнаружено, что реканализация и начальная картина распространенности и объема поражения на МРТ коррелировали с клиническим исходом и величиной объема инфаркта к 60-му дню заболевания.

Кроме того, у пациентов, которым вводили tPA внутривенно, время достижения максимальной концентрации коррелировало с реканализацией в 1-й день. При базовом времени достижения максимальной концентрации $\leq 36,9$ м/с реканализация наступала в первый день у 13 из 15 пациентов (93%), тогда как при показателе $> 36,9$ м/с – у 5 из 15 пациентов (35,7%).

Suarez и его коллеги сообщили об одноцентровом когортном исследовании, в котором пациентов с кортикальным геморрагическим инсультом, подтвержденным на МРТ, отбирали для проведения внутриартериальной терапии после внутривенного введения тромболитиков. При проведении МРТ к общему протоколу лечения добавляли 17 минут. Таким образом, авторы пришли к выводу, что предположительно МРТ можно использовать, но из-за отсутствия группы сравнения в исследовании, не было возможности сделать заключения об эффективности данных протоколов лечения.

Современные методы МРТ (перфузионное и диффузно взвешенное изображения), безусловно, приведут к пересмотру роли первичной МРТ-диагностики для принятия терапевтического решения при ишемическом инсульте, возможно, и в отношении расширения индивидуального терапевтического окна. Однако пока правилом должно быть применение КТ для надежного исключения геморрагического характера инсульта.

I. Какое влияние на безопасность и эффективность тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте оказывает проведение перфузионной или ангиографической КТ с оценкой поврежденного участка?

Для данного положения были отобраны три исследования (четыре публикации). Одно исследование описано в краткой форме, после связи с авторами и ознакомления с полнотекстовым вариантом оно было исключено из анализа. Дизайн исследования невозможно было определить в двух публикациях, и их также исключили из-за отсутствия приемлемого уровня доказательности. Одиночное ретроспективное когортное и одно случай-контроль исследование, проведенные в 2001 и 2004 г., были включены в данный обзор.

Гиперплотность СМА оценивали у небольшой когорты пациентов, у которых проводили внутривенный или внутриартериальный тромболизис. Большая вероятность восстановления при гиперплотности СМА была выше при внутриартериальном тромболизисе, чем при внутривенном (37 против 13% соответственно). Эти данные показывают, что этот признак можно использовать для отбора пациентов для проведения внутривенного или внутриартериального тромболизиса. Существует высокая вероятность, что большая проксимальная сосудистая окклюзия, рефлекторно связанная с гиперплотностью, может ассоциироваться с худшим исходом при внутривенной терапии. Это наблюдение требует подтверждения в проспективном исследовании.

Kilpatrick и его коллеги сообщили об одноцентровом ретроспективном когортном исследовании, в котором участвовал 51 пациент, проводившемся в 1997-2000 гг. На ангиографической КТ были показаны следующие результаты: открытые сосуды связаны с 7% случаев инфарктов (1 из 14 пациентов), окклюзированные сосуды – с 60% случаев инфарктов (6 из 10) ($p = 0,008$).

J. Эффективны ли образовательные программы в снижении инвалидности и смертности, связанных с инсультом?

Одно контролируемое клиническое исследование, шесть исследований «до – после» и одно без определенного дизайна были выявлены для подтверждения данного утверждения. Впоследствии семь исследований исключили из-за отсутствия приемлемого уровня доказательности, только одно контролируемое клиническое исследование, опубликованное в 2003 г., вошло в данный обзор.

Morgenstern и его коллеги сообщили о третьей фазе крупного исследования TLL (Temple Foundation Stroke Project). Программу по изменению поведения для снижения уровня инвалидности и смертности от инсультов проводили в группе риска и осуществляли

медицинским агентством по контролю за лечением, врачами неотложной помощи, невропатологами и медицинским персоналом, оказывающим общую медицинскую помощь населению. Для этого была изменена инфраструктура этих подразделений, проведено обучение персонала, часть программы перенесена на социальные службы и на добровольцев, изданы образовательные брошюры для населения.

Образовательные программы для населения – это долгосрочные проекты с отдаленными результатами. Только они в состоянии приблизить начало помощи больному к терапевтическому окну, поскольку остальные организационные меры (скорая помощь, доставка больного в стационар, специализированные инсультные подразделения, помощь персонала) уже практически исчерпали свои возможности, и только постоянные медико-социальные мероприятия, повышение образовательного уровня населения могут поправить ситуацию. К тому же это – единственный и естественный способ увеличить эффективность как первичной, так и вторичной профилактики инсульта.

К. Сокращают ли уровень инвалидности и смертности от инсульта специализированные центры?

Преимущество отбора пациентов в условиях специализированного центра состоит в том, что в них выше частота применения тромболитической терапии. Однако ни одного достоверного исследования по этому поводу не было найдено, поэтому в анализ включены два исследования, наиболее близких к данной теме, которые одобрены Brain Attack Coalition, и детализированы группой ученых (Alberts и соавт.) в рекомендациях для ведущих специализированных инсультных центров. Оба исследования – единичные проспективные когортные, результаты их опубликованы в 2000-2003 гг.

Hill и коллеги предоставили данные по созданию специальных медицинских бригад для быстрого оказания помощи больным инсультом, проведения внутривенной тромболитической терапии на начальном этапе развития инсульта. Сложная система вмешательств на всех уровнях организации помощи инсультным больным была реорганизована. На протяжении этого периода специалисты исследовали определенные параметры оказания помощи. Время от начала симптомов до проведения лечебных мероприятий значительно уменьшилось – с 167,8 до 147,4 минут. Lattimore и коллеги акцентировали внимание на увеличении числа пациентов, которым проводили тромболитическую терапию. Так, терапию с использованием tPA стали применять в 10,5% случаев по сравнению с 1,5%, что было ранее.

Этот вопрос не нуждается в комментариях, поскольку доказательная база в отношении эффективности специализированных служб и центров очевидна. Следует лишь подчеркнуть, что во главе угла все же стоит неотложность мероприятий при инсульте (время – мозг).

Л. Применение протоколов по оказанию неотложной помощи при остром инсульте эффективно в сокращении инвалидности и смертности, связанных с ним?

В результате поиска обнаружены одно случай-контроль исследование, два единичных проспективных когортных, два единичных ретроспективных когортных, два исследования серии случаев без сравнительного анализа и два, дизайн которых не мог быть определен. Исследования случай-контроль и без сравнительного анализа исключены из-за отсутствия приемлемого уровня доказательности.

Четыре исследования (1999-2003) соответствовали основным критериям и были включены в анализ. Smith и соавт. сообщили о создании программы неотложной помощи и обучения специалистов для улучшения проведения тромболитической терапии. Программа предназначена врачам неотложной помощи, невропатологам, в первую очередь ответственным за назначение этого лечения. Время проведения терапии в этой программе сравнивали с теми методиками, по которым лечение проводили в специальных инсультных центрах. Количество нарушений протокола было первоначально выше в группе отделений неотложной помощи, чем в группе невропатологов (30 против 5%), но увеличения числа медицинского персонала при этом не отмечалось. Jahnke и коллеги всесторонне описали алгоритмы лечения в отделении неотложной помощи при лечении инсультов. После этого вмешательства лечение инсультов стало проводиться соответствующим образом в отделении неотложной помощи в 97% случаев, тогда как ранее только в 40%. Период до назначения инъекционных препаратов уменьшился со 111 до 77 минут.

По нашему мнению, разработка протоколов ведения больных с инсультом – едва ли не главный, стержневой момент лечения. Это должны быть специально разработанные истории болезни, где все существующие рекомендации трансформированы в последовательные действия и в отношении диагностических процедур, частоты и последовательности контроля витальных и иных параметров, и в отношении лечебных назначений. Такой протокол заставлял бы врача давать ответ в виде конкретных действий в зависимости от совокупности полученных данных. Протокол, в котором главные моменты должны быть пропримитованы, не могут быть упущены. Только такие протоколы могут гарантировать соблюдение основных норм и правил и стать инструментом для экспертной оценки деятельности персонала, мониторинговым инструментом для выявления ошибок или естественных побочных эффектов при ведении больных с инсультом. Практика нуждается именно в таких протоколах.

Дискуссия

В настоящее время с помощью доступных данных невозможно обосновать применение хирургических методов лечения острого геморрагического инсульта. Полученные результаты не устраняют выгоду от хирургических методов лечения инсультных больных, которые не описаны в данном обзоре (например, малоинвазивная хирургия или лечение гематомы гемисфера головного мозга в очень раннем периоде). Также не обнаружено литературных данных по изучению мозжечковой гематомы, таким образом, в этом анализе не описаны субенториальные кровоизлияния.

Несмотря на потенциальную важность и легкость назначения антигипертензивных средств, существует очень немного данных о том, что их использование стабилизирует состояние при остром геморрагическом инсульте. Такая же ситуация и относительно назначения глюкозы при остром ишемическом инсульте. Для решения этих вопросов требуется проведение дальнейших исследований.

Внутривенный тромболизис с использованием tPA – эффективный метод лечения, особенно в первые 3 часа от появления первых симптомов, эффективность данного вмешательства тем выше, чем раньше оно начинается. Тщательный уровневый метаанализ показал, что лечение может быть эффективным при вмешательстве до 270-й минуты, при более позднем проведении вероятность смертельного исхода увеличивается. Необходимы дальнейшие исследования по определению рисков и выгоды проведения лечебных мероприятий после трехчасового интервала, а пока необходимо остерегаться их широкого использования.

Внутриартериальная терапия рекомендована для пациентов с выраженной окклюзией в бассейне СМА. Данных, показывающих преимущества внутривенного введения, значительно больше, чем внутриартериального. Имеется небольшое количество данных, характеризующих исходы при назначении лечебных мероприятий.

Реорганизованная система оказания помощи больным инсультом требует раннего начала проведения соответствующей терапии, является довольно сложной и работает на нескольких уровнях. Сегодня существует небольшое количество данных относительно эффективности этих вмешательств, в частности по отношению к исходам у пациентов, к которым они применялись.

Данные двух исследований и одного достоверного опытного исследования показали эффективность ультразвука для улучшения действия тромболизиса окклюзированных сосудов в бассейне СМА.

КТ и МРТ, как методы выбора тактики лечения и предположения исхода, должны быть оценены в будущих проспективных исследованиях. Два включенных исследования по КТ значительно отличаются по времени оценки, в них отмечена слабая корреляция между изменениями на КТ, регистрирующимися от 0 до 6 часов от начала инсульта, и возможными исходами.

Ни в одном исследовании не определено, какое количество изменений на КТ необходимо выявлять. Программа The Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS), основанная на простой балльной оценке, оказалась подходящей для определения ранних изменений

геморрагического инсульта. Ретроспективный анализ шкалы ASPECTS предлагает, что значения ниже 7 баллов коррелируют с худшим исходом. Поскольку КТ является широко доступным методом, она заслуживает дальнейшего исследования. Дополнительную информацию, необходимую для принятия решений по поводу дальнейшей тактики лечения, можно получить при помощи ангиографической КТ. Окклюзия проксимальных сосудов связана с более выраженными показателями кровоизлияния и может влиять на методы его лечения.

Картина распространенности и объема поражения на МРТ соответствует наличию инфаркта у небольших когорт пациентов, время достижения максимальной концентрации при проведении внутривенной тромбоболитической терапии – реканализации. Эти результаты требуют подтверждения и дальнейшей оценки. Многоцелевые исследования имеют большой потенциал для получения многократных параметров, что достаточно привлекательно и способно значительно помочь в отборе пациентов для внутриартериальной и внутривенной тромбоболитической терапии.

Небольшое терапевтическое окно для проведения тромбоболитической терапии при остром инсульте, также как и связь между началом лечения и исходами, привели к исследованию большого количества стратегий лечения для оптимизации результатов. Образовательные программы относительно симптомов инсульта не были независимо оценены, а скорее, изучены в контексте более обширной реорганизации системы оказания помощи. Таким образом, сегодня нет четких данных об их эффективности улучшения исходов у пациентов с инсультами. Требуется проведение дальнейших исследований относительно содержания и планирования подобных программ. Изучение работы специализированных центров по оказанию помощи свидетельствует о выполнимости такого подхода, но для оценки полученных критериев и определения максимальной эффективности такого вмешательства необходимо провести исследования.

Подведение итогов исследования показало, что сформулированные вопросы не решают окончательно проблему лечения инсульта. Наоборот, появились новые вопросы, расширяющие горизонты наших требований к науке об инсульте. Результаты анализа демонстрируют несовершенство научного поиска, при котором редко достигаются однозначные результаты. И это при громадном росте публикаций и исследований.

Мир несовершен, но это не означает, что он не нуждается в совершенствовании.

А.А. Козелкин, д.м.н., профессор, А.В. Ревенько, к.м.н.,
С.А. Козелкина, Запорожский государственный медицинский университет;
Е.Д. Толстикова, Запорожская городская клиническая больница № 6

Современные аспекты нейрореабилитации больных после мозгового инсульта

Одними из наиболее важных проблем современной неврологии являются диагностика и лечение мозговых инсультов (МИ) [4, 5, 9, 10, 11], что обусловлено их широкой распространностью и высоким уровнем смертности (рис. 1-3). Около 80% выживших после перенесенного МИ становятся инвалидами, часть из них нуждается в постоянном уходе родственников трудоспособного возраста, поэтому проблема эта не только медицинская, но и социально-экономическая [1-3]. Достижение необходимого уровня самообслуживания больного, его социальная, психологическая и двигательная адаптация в постинсультном периоде и, наконец, восстановление трудоспособности – цели нейрореабилитации [6-8, 12].

К сожалению, в Украине нет единой системы нейрореабилитации больных, перенесших МИ. В некоторых регионах есть реабилитационные отделения в лечебно-профилактических учреждениях, но чаще всего это – разрозненные, регионарные, ведомственные структуры, в которых трудно соблюдать преемственность на этапах реабилитации и патогенетическую обоснованность проводимых мероприятий с учетом периода заболевания.

В 1979 году в г. Запорожье на базе городской клинической больницы № 6 – базовом учреждении кафедры нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета – был открыт ангионеврологический центр, инициатором и организатором которого стал профессор П.Г. Гафт.

За 28 лет работы в центре пролечили более 42 тыс. человек с МИ. Информация о видах острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у больных, поступивших в Запорожский ангионеврологический центр за последние 6 лет, представлены на рисунке 4. В структуре центра было развернуто нейрореабилитационное отделение на 50 коек, в котором за эти годы прошли восстановительное лечение более 14 тыс. больных, перенесших МИ. За последние три года пролечено 2 145 человек (рис. 5).

В отделении функционируют кабинеты рефлексотерапии, механотерапии, физиотерапии, биоэлектростимуляции, лечебной физкультуры, трудотерапии, психотерапии, логопедический и манипуляционный.

Специалисты центра назначают реабилитационные мероприятия как можно раньше, интенсивность их зависит от состояния пациента и степени его нетрудоспособности. При невозможности проведения активной реабилитации с первого дня инсульта применяется

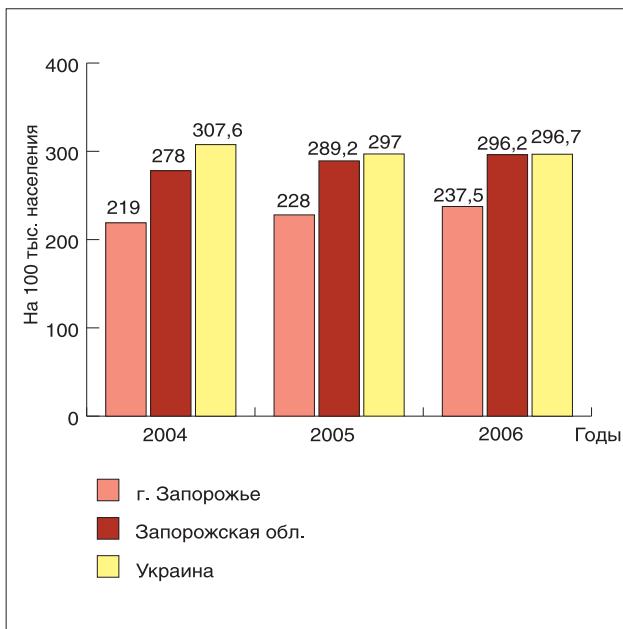


Рис. 1. Распространенность мозгового инсульта в 2004-2006 гг.

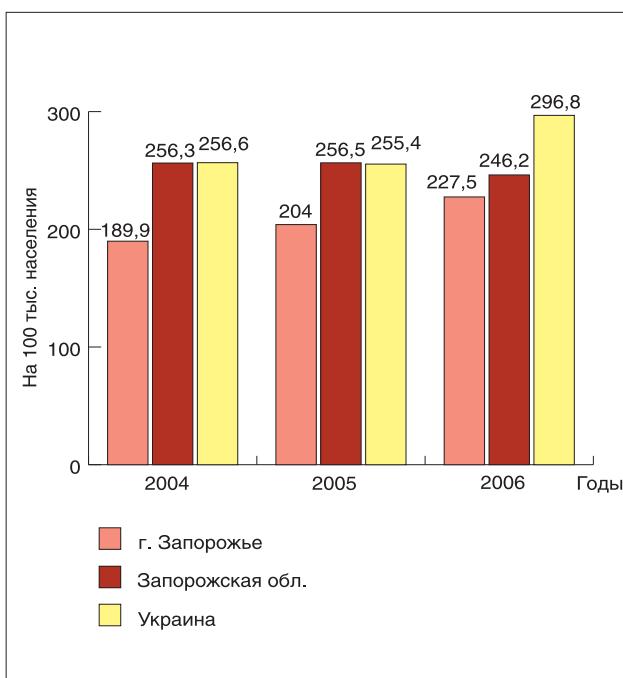


Рис. 2. Заболеваемость мозговым инсультом в 2004-2006 гг.

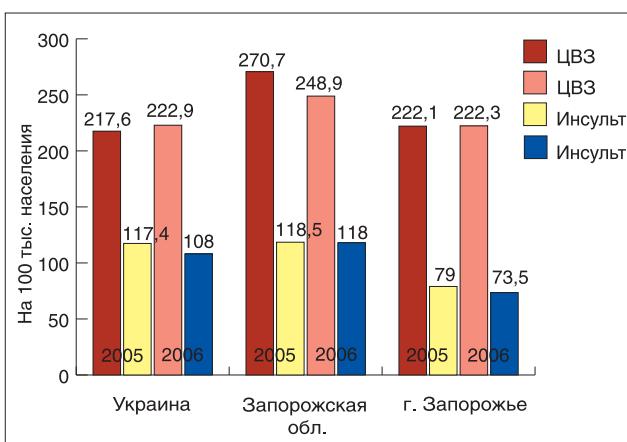


Рис. 3. Уровень смертности от цереброваскулярных заболеваний и инсульта в Украине и Запорожском регионе в частности в 2005-2006 гг.

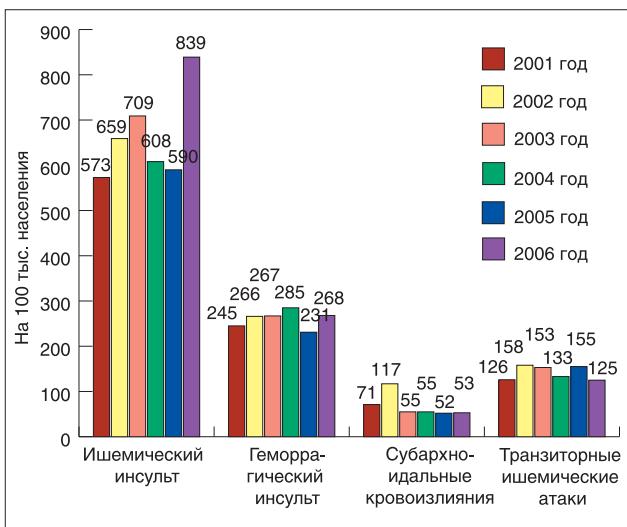


Рис. 4. Виды ОНМК у больных, поступивших в Запорожский ангионеврологический центр с 2001 по 2006 г.

пассивная реабилитация – для уменьшения риска развития контрактур, боли в суставах, пролежней, тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

Основные задачи реабилитации:

1. Восстановление нарушенных функций.
2. Психическая и социальная реабилитация.
3. Профилактика постинсультных осложнений.

В реабилитационных мероприятиях нуждаются все больные с ОНМК, противопоказаниями к ним можно считать наличие тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации и психические нарушения.

При нейрореабилитации необходимо соблюдать ряд основных принципов:

- максимально раннее начало;
- непрерывность реабилитации;
- оптимальную длительность;
- дифференцированное применение программ восстановительного лечения.

В ангионеврологическом центре работают квалифицированные нейрореабилитологи, которые используют современные методы и различные комплексы лечения, включающие лечебную физкультуру, иглорефлексотерапию, механотерапию, логопедические занятия для коррекции речевых расстройств с учетом поражения доминантного полушария.

Дифференцированная реабилитация больных, перенесших мозговой инсульт

Критерием формирования дифференцированных клинико-функциональных групп являются показатели, которые, по данным литературы и исходя из опыта работы отделения, имеют решающее значение. К ним относятся:

- выраженность постинсультных нарушений к моменту поступления больного в стационарное отделение реабилитации;
- давность инсульта;
- сопутствующая соматическая патология;
- характер и течение основного сосудистого заболевания.

На основании этого выделяют четыре группы больных:

1. Легкая степень выраженности постинсультных нарушений (по шкале балльных оценок – 75% и выше), давность инсульта – восстановительный период, сопутствующая патология сердца и сахарный диабет (СД) отсутствуют, инсульт – первый, в анамнезе нет указаний на частые сосудистые (гипертонические, вестибулярные) и другие кризы.

2. Легкая степень выраженности постинсультных нарушений, давность инсульта – восстановительный период, сопутствующая соматическая патология проявляется одним из следующих заболеваний или их сочетанием – ИБС, хроническая коронарная недостаточность I-II степени, недостаточность кровообращения IA степени, нормокардиальная или брадикардиальная форма постоянной мерцательной аритмии, единичная экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада не выше I степени, инфаркт миокарда в анамнезе (давность более года), компенсированный или субкомпенсированный СД. Более тяжелые формы патологий не рассматриваются, так как их наличие является противопоказанием к направлению больного на восстановительное лечение в реабилитационное отделение.

3. Умеренная или выраженная степень постинсультных нарушений (от 74 до 40% и ниже), период инсульта – восстановительный или резидуальный, сопутствующая патология сердца и СД отсутствуют, инсульт – первый, в анамнезе отсутствуют указания на частые сосудистые (гипертонические, вестибулярные) и другие кризы, имеются абсолютные показания для стационарного лечения в реабилитационном отделении.

4. Умеренная или выраженная степень постинсультных нарушений, период инсульта – восстановительный или резидуальный, сопутствующая соматическая патология – одно из заболеваний, указанных для второй группы, или их сочетание; течение основного заболевания – в анамнезе указания на частые сосудистые церебральные кризы, преходящие нарушения мозгового кровообращения, повторный характер МИ, относительные показания к стационарному лечению в отделении реабилитации, лечение проводится в реабилитационном отделении поликлиники.

Разделение больных на группы позволило нам разработать дифференцированный подход к восстановительному лечению, определить его методики и трудовой прогноз.

Больные первой группы относятся к самым легким, задачи их реабилитации – полное восстановление нарушенных функций, бытовой и социальной активности

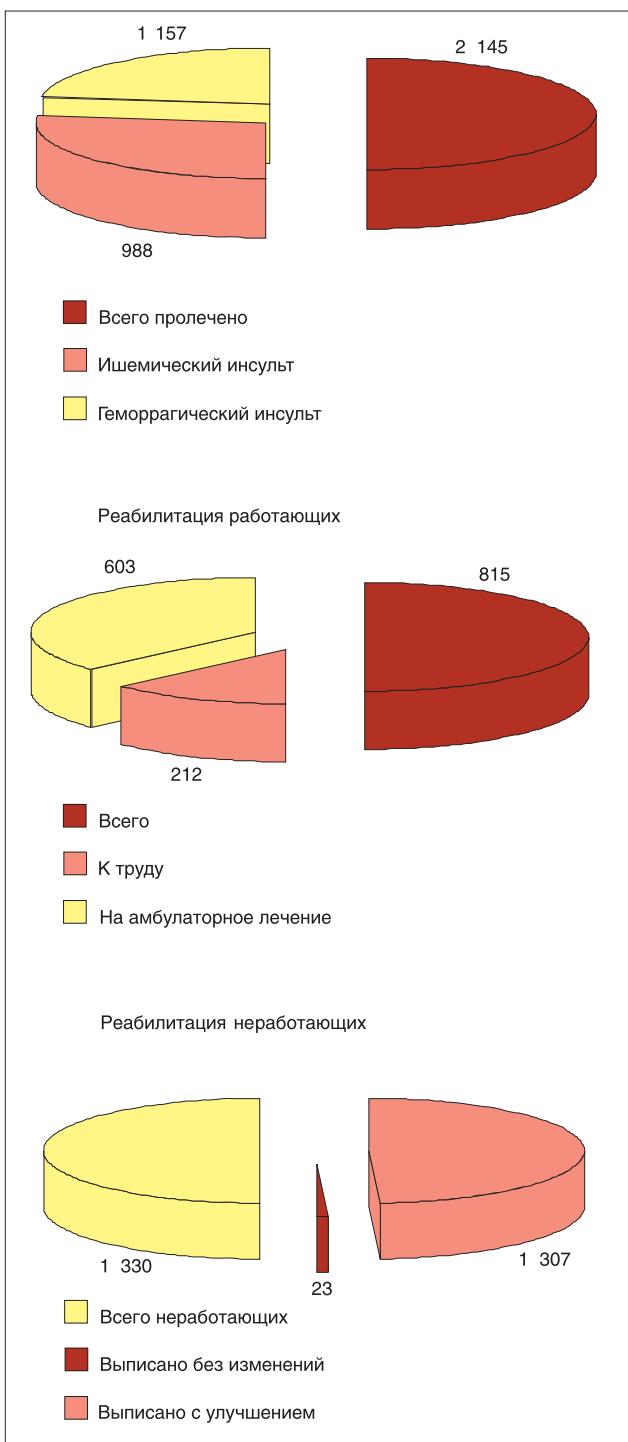


Рис. 5. Показатели работы нейрореабилитационного отделения за 2003-2006 гг.

и трудоспособности, тренировка сердечно-сосудистой системы, повышение толерантности к общим физическим нагрузкам.

Методики восстановительного лечения больных первой группы:

- лекарственная терапия (средства, улучшающие метаболизм в церебральной структуре, и церебральные ангиопротекторы): по показаниям – седативные препараты;

- лечебная физкультура: групповые занятия с включением в комплекс (после предварительного тестирования) дозированных физических нагрузок, механотерапия с использованием маятниковых и блоковых тренажеров;

- физиотерапия: массаж сегментарных зон и паретических конечностей, процедуры общего воздействия на шейно-воротниковую зону с целью улучшения мозгового кровообращения (переменное или постоянное магнитное поле, электрофорез сосудистых средств; жемчужные, кислородные, хвойные ванны – при давностях инсульта более трех месяцев);

- психотерапия: только по показаниям (при наличии выраженной неврастенической симптоматики) – индивидуальные или групповые занятия.

Прогноз для больных первой группы – возвращение к трудовой деятельности после завершения курса амбулаторной реабилитации, при необходимости – трудоустройство.

Для больных второй группы задачи реабилитации в определенной степени идентичны больным первой группы: полное восстановление нарушенных функций, тренировка сердечно-сосудистой системы, повышение толерантности к общим физическим нагрузкам, стабилизация течения основного сосудистого заболевания, полное восстановление бытовой и социальной активности и по возможности – трудоспособности.

Для лечения больных второй группы используют методики:

- лекарственная терапия: патогенетические средства (гипотензивные; препараты, улучшающие коронарное кровообращение и метаболизм миокарда; антиаритмические и антидиабетические средства); патогенетические препараты, улучшающие метаболизм в церебральных структурах мозга; вазоактивные; седативные и другие средства;

- лечебная физкультура: групповые занятия с ограничением интенсивности физических упражнений (включение в комплекс дозированных физических нагрузок возможно только после 1-2-недельного периода адаптации больного и тщательного велэргометрического обследования), механотерапия с использованием маятниковых тренажеров;

- физиотерапия: лечебная физкультура паретических конечностей, аппаратная физиотерапия (только после адаптации больного и стабилизации состояния) – электрофорез сосудистых средств на шейно-воротниковую зону с целью улучшения мозгового кровообращения, электрофорез калия или магния по методике Вермеля при нарушении сердечного ритма; местные двух- или четырехкамерные жемчужные, кислородные, бромидные ванны;

- психотерапия: аутогенная тренировка, по показаниям – групповые или индивидуальные занятия.

Возможность возвращения больных второй группы к труду определяется характером течения основного сосудистого заболевания и видом трудовой деятельности, достаточно часто больные достигают ограниченной трудоспособности.

Задачами реабилитации больных третьей группы являются уменьшение выраженности двигательных и других постинсультных нарушений в восстановительный период заболевания и выработка заместительных компенсаций с приспособлениями к дефекту для больных, находящихся в резидуальном периоде; лечение артралгий, коррекция психопатологических проявлений (как правило, они бывают у большинства пациентов этой группы), полное восстановление бытовой активности.

Методики реабилитации для больных третьей группы таковы:

- лекарственная терапия, направленная на улучшение церебрального метаболизма в клетках головного мозга, а также улучшающие микроциркуляцию симптоматические средства (миорелаксанты, рассасывающие препараты, анаболические гормоны, нейро- и психотропные средства, анальгетики);

- лечебная физкультура: лечение положением, индивидуальные занятия, обучение правильной ходьбе, механотерапия с использованием настольных тренажеров для кистей и пальцев, специальных устройств для снижения мышечного тонуса, маятниковых тренажеров;

- физиотерапия: массаж сегментарных зон, избирательный и точечный массаж паретичных конечностей, процедуры общего воздействия на шейно-воротниковую зону для улучшения мозгового кровообращения – воздействие переменным или постоянным магнитным полем, электрофорез сосудистых средств, при давности инсульта более трех месяцев – жемчужные, кислородные, хвойные ванны; дифференцированное назначение местных физиопроцедур на паретичные конечности с учетом мышечного тонуса (при выраженном его повышении – тепловые процедуры, при умеренном – сочетание их с избирательной электростимуляцией мышц), по показаниям – местное обезболивание суставов паретичной конечности;

- психотерапия: индивидуальные или групповые (коммуникативная дискуссия) занятия, аутогенная тренировка, психогимнастика;

- прочие методики лечения: логопедические занятия, спиртоновокайневые блокады спастических мышц, иглорефлексотерапия, приемы функционального биоуправления.

Возвращение к труду больных третьей группы возможно при умеренных постинсультных нарушениях, находящихся в восстановительном периоде заболевания, которое во многом зависит от трудовой установки самого больного.

Задачи для больных четвертой группы: стабилизация течения основного сосудистого заболевания, адаптация к повседневным бытовым нагрузкам, уменьшение выраженности двигательных и других постинсультных нарушений для больных в восстановительном периоде заболевания и выработка заместительных компенсаций, приспособлений к дефекту для больных, находящихся в резидуальном периоде,

ликвидация артралгий, коррекция психопатологических проявлений, полное восстановление бытовой активности.

Методики реабилитации для больных четвертой группы:

- лекарственная терапия: патогенетические средства (гипотензивные; препараты, улучшающие коронарное кровообращение и метаболизм в сердечной мышце; антиаритмические; антидиабетические и др.), саногенетические препараты (повышающие метаболизм и микроциркуляцию в тканях головного мозга), симптоматические средства (миорелаксанты, рассасывающие, анаболические гормоны, нейропсихотропные средства, анальгетики);

- лечебная физкультура: лечение положением, индивидуальные занятия, обучение правильной ходьбе, механотерапия с использованием настольных тренажеров для кистей и пальцев, специальных устройств для снижения мышечного тонуса;

- физиотерапия: массаж сегментарных зон, избирательный и точечный массаж паретичных конечностей, аппаратная физиотерапия (только после адаптации больного и стабилизации состояния) – электрофорез сосудистых средств на шейно-воротниковую зону для улучшения мозгового кровообращения, электрофорез калия или магния по методике Вермеля при нарушении сердечного ритма; тепло на паретичные конечности при повышении тонуса мышц, местные обезболивающие процедуры при артралгиях. Назначение электростимуляции допустимо, причем в минимальных физиотерапевтических дозах, только после консультации с кардиологом и физиотерапевтом;

- психотерапия: индивидуальные или групповые (коммуникативная дискуссия) занятия, аутогенная тренировка, психогимнастика;

- прочие методики лечения: логопедические занятия, спиртоновокайневые блокады спастических мышц, иглорефлексотерапия, приемы функционального биоуправления.

Возвращение к труду для больных четвертой группы с умеренными постинсультными нарушениями, находящихся в восстановительном периоде заболевания, возможно при условии стабилизации течения основного сосудистого заболевания, а также с учетом трудовой установки пациента.

Оценка эффективности реабилитационных мероприятий осуществляется согласно общепризнанным европейским шкалам (табл. 1-4).

Таблица 1. Шестибалльная шкала оценки мышечной силы (по R. Braddom, 1996; M. Вейсс, 1986)

Баллы	Характеристика силы мышцы	Соотношение силы здоровой и пораженной мышц, %	Степень пареза
5	Движение в полном объеме при действии силы тяжести с максимальным внешним противодействием	100	Нет
4	Движение в полном объеме при действии силы тяжести и при небольшом внешнем противодействии	75	Легкий
3	Движение в полном объеме при действии силы тяжести	50	Умеренный
2	Движение в полном объеме в условиях разгрузки*	25	Выраженный
1	Ощущение напряжения при попытке произвольного движения	10	Грубый
0	Отсутствие признаков напряжения при попытке произвольного движения	0	Паралич

Примечание: * – под разгрузкой понимается исключение гравитационных воздействий на конечность, а также давления на работающие группы мышц массой тела. Это достигается выполнением движения в плоскости, параллельной по отношению к земле, удобным расположением исследуемой конечности на руке пациента либо на скользящей поверхности или площадке с роликовыми колесами.

Ежегодно при лечении больных трудоспособного возраста из отделения нейрореабилитации выписывают к труду около 20% больных, до 25% пациентов переводят в нейро-реабилитационное отделение санатория «Великий Луг», где осуществляется преемственное восстановительное лечение с более широким использованием физиотерапевтических мероприятий.

Больные, перенесшие МИ, подлежат диспансерному наблюдению у врача-невролога и реабилитолога в районной поликлинике. На амбулаторном этапе реабилитации, после окончания острого периода инсульта, необходима профилактика повторных нарушений мозгового кровообращения. Неврологу нужно информировать членов семьи больного о том, что риск повторного инсульта в течение первого года составляет более 30%.

Программа вторичной профилактики инсульта предусматривает воздействие на три основных фактора: нормализация артериального давления, применение антиагрегантов (при необходимости — антикоагулянтов), гиполипидемических средств. Кроме того, необходимы контроль и коррекция уровня сахара в крови, нарушений ритма сердца, лечение ИБС, а также здоровый образ жизни.

При амбулаторной реабилитации продолжаются медикаментозная терапия, физиотерапия, психотерапия, трудотерапия. Медикаментозные препараты назначают предпочтительно перорально (ноотропные, вазоактивные, антиоксидантные, нейротрансмиттерные, миорелаксанты). Если у пациентов есть возможность посещать поликлиническое реабилитационное отделение, назначают физиотерапевтические методы, массаж, индивидуальную и групповую гимнастику с применением современных комплексов упражнений для постинсультных больных.

Больным с афатическими расстройствами показаны занятия с логопедом-афазиологом по методике восстановления речи после перенесенного МИ. Методики коррекции афатических расстройств зависят от стадии восстановления речевых функций.

Амбулаторную реабилитацию необходимо проводить с обязательным применением психокоррекции, поскольку инсульт вызывает психоэмоциональные

Таблица 2. Шкала Рэнкина (по J. Rankin, 1957; D. Wade, 1992)

Баллы	Характеристика степени тяжести инсульта
0	Нет симптомов
1	Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов болезни; больной способен выполнять все обычные повседневные обязанности
2	Легкое нарушение жизнедеятельности; пациент не способен выполнять некоторые прежние обязанности, но справляется с собственными делами без посторонней помощи
3	Умеренное нарушение жизнедеятельности; потребность в некоторой помощи, но больной ходит без посторонней помощи
4	Выраженное нарушение жизнедеятельности; больной не способен ходить и справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи
5	Грубое нарушение жизнедеятельности; больной прикован к постели, страдает недержанием кала и мочи, ему необходима постоянная помощь медицинского персонала

Таблица 3. Модифицированная шкала спастичности Ашвортса (по R. Bohannon, V. Smith, 1987; D. Wade, 1992)

Баллы	Мышечный тонус
0	Нет повышения
1	Легкое повышение тонуса, ощущаемое при сгибании или разгибании сегмента конечности в виде незначительного сопротивления в конце движения
2	Незначительное повышение тонуса в виде сопротивления, возникающего после выполнения не менее половины объема движения
3	Умеренное повышение тонуса, выявляющееся в течение всего движения, но не затрудняющее выполнение пассивных движений
4	Значительное повышение тонуса, затрудняющее выполнение пассивных движений
5	Пораженный сегмент конечности фиксирован в положении сгибания или разгибания

Таблица 4. Критерии эффективной реабилитации больных с постинсультными двигательными нарушениями

Признаки	Критерии эффективности
I клинико-реабилитационная группа	
Двигательные функции	Полное восстановление
Общесоматическое состояние	Отсутствие жалоб соматического характера, увеличение толерантности к физическим нагрузкам
Самообслуживание и бытовая активность	Восстановлена в объеме, имевшем место до инсульта
Трудоспособность	Восстановлена (лицам тяжелого физического труда необходимо трудоустройство)
II клинико-реабилитационная группа	
Двигательные функции	Практически полное восстановление
Общесоматическое состояние	Стабилизация течения основного сосудистого заболевания (отсутствие кризов), признаков сердечной и коронарной недостаточности; нет нарастания нарушений сердечного ритма; объем ходьбы более 5,5 км; скорость ходьбы не менее 4 км/ч
Самообслуживание и бытовая активность	Восстановлена в объеме, имевшем место до инсульта
Трудоспособность	Восстановлена при наличии условий для рационального труда
III клинико-реабилитационная группа	
Двигательные функции	Для больных в восстановительном периоде заболевания — частичное улучшение; в резидуальном — выработка заместительных компенсаций
Общесоматическое состояние	Отсутствие жалоб общесоматического характера
Самообслуживание и бытовая активность	Полностью восстановлено самообслуживание при допустимом ограничении бытовой активности
Трудоспособность	Восстановление трудоспособности не является обязательным критерием эффективной реабилитации
IV клинико-реабилитационная группа	
Двигательные функции	Для больных в восстановительном периоде заболевания — частичное улучшение; в резидуальном — выработка заместительной компенсации
Общесоматическое состояние	Стабилизация течения основного сосудистого заболевания (отсутствие кризов), признаков сердечной и коронарной недостаточности; нет нарастания нарушений сердечного ритма и проводимости
Самообслуживание и бытовая активность	Полностью восстановлено самообслуживание при допустимом ограничении бытовой активности
Трудоспособность	Восстановление трудоспособности не является обязательным критерием эффективной реабилитации

расстройства у пациента. При наличии двигательных нарушений целесообразно использовать трудотерапию, восстановление бытовых навыков и самообслуживания.

Таким образом, система этапной реабилитационной помощи больным, перенесшим МИ, является высокоэффективной моделью, позволяющей проводить современные патогенетически обоснованные лечебно-реабилитационные мероприятия с дифференцированным использованием различных методов и способов, что позволяет значительно улучшить результаты лечения больных и рекомендовать ее для широкого внедрения в неврологическую практику во всех регионах Украины.

Выводы

1. Проводимые комплексные патогенетически обоснованные дифференцированные лечебно-реабилитационные мероприятия больным, перенесшим МИ, с учетом этапа заболевания, степени выраженности неврологического дефицита, соматического статуса, психовегетативного состояния повышают эффективность восстановительной терапии.

2. Необходимость организации нейрореабилитационных центров в системе этапной помощи больным с инсультами во всех регионах Украины подтверждается опытом работы Запорожского ангионеврологического центра и эффективностью данной модели как с медицинской, так и с социально-экономической точки зрения.

3. Лечебно-реабилитационные и профилактические мероприятия нужно постоянно совершенствовать, внедрять современные технологии, лечебные комплексы, эффективные способы и методы реабилитации.

4. При проведении реабилитационных мероприятий одной из важных задач должна быть вторичная профилактика МИ.

Литература

1. Белова А.Н., Щепетова О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. – М.: Антидор, 2002. – 440 с.
2. Белова А.Н. Нейрореабилитация: Руководство для врачей. – М.: Антидор, 2002. – 736 с.
3. Богуславский Д.Д. Методика количественной оценки реабилитационного потенциала у инвалидов вследствие мозгового инсульта // Український вісник психоневрології. – 2005. – Том 13, вип. 4 (45). – С. 11-14.
4. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., ван Гейн Ж. и др. Инсульт: Практическое руководство для ведения больных / Пер. с англ. – С-Пб.: Политехника, 1998. – 629 с.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Чекнева Н.С. и др. Лечение острого мозгового инсульта (диагностические и терапевтические алгоритмы). – М., 1997. – 240 с.
6. Козелкин А.А., Ревенько А.В., Козелкина С.А. и др. Система этапной реабилитации больных с мозговыми инсультами // Мистецтво лікування. – 2006. – № 7 (33). – С. 62-65.
7. Козелкин А.А., Дарий В.И., Шевченко Л.А., Ревенько А.В., Сикорская М.В., Визир И.В., Нерянова Ю.Н., Козелкина С.А. Диагностика, лечение и профилактика мозговых инсультов: Методическое пособие для врачей-неврологов. – Запорожье: Керамист, 2006. – 152 с.
8. Козелкин А.А., Козелкина С.А., Ревенько А.В. и др. Система этапной помощи больным с мозговыми инсультами // Международный неврологический журнал. – 2006. – № 3 (7). – С. 113-123.
9. Міщенко Т.С., Здесенко І.В., Коленко О.І. та ін. Епідеміологія мозкового інсульту в Україні // Український вісник психоневрології. – 2005. – Том 13, вип. 1 (42). – С. 23-28.
10. Хачински В. Роль невролога в решении проблемы инсульта: прошлое, настоящее и будущее // Инсульт (приложение к Журналу неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова). – 2003. – Вып. 9. – С. 30-35.
11. Brainin M. Neurological acute stroke care: the role of European neurology // European Journal of Neurology. – 1997. – Vol. 4. – № 5. – P. 435-443.
12. Brainin M., Olsen T.S., Chamorro A. et al. Organization of Stroke Care: Education, Referral, Emergency Management and Imaging, Stroke Units and Rehabilitation // Cerebrovascular Diseases. – 2004. – Vol. 17 (Suppl 2). – P. 1-14.

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

Безопасное сочетание топирамата и метформина при лечении сахарного диабета

Хотя метформин долго использовали как первоочередный пероральный препарат при лечении сахарного диабета (СД), топирамат также имеет терапевтический эффект у этих больных. Топирамат, который используют при лечении судорожных приступов и для предотвращения приступов мигрени, оказывает благоприятный эффект на уровень глюкозы.

В одном из последних выпусков *International Journal of Obesity* представлены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования, проведенного в медицинских центрах Канады, Европы и Южной Африки, которые свидетельствуют о безопасности и эффективности комбинированного применения топирамата с метформином у тучных пациентов с СД 2-го типа. В нем приняли участие 646 пациентов в возрасте 18-75 лет с индексом массы тела 27-50, которые принимали метформин в течение последних 4 месяцев до начала исследования. Всем участникам рекомендовалось изменить образ жизни и уровень физической

нагрузки, придерживаться диеты, которая снижает ежедневное потребление энергии до 600 ккал. Одна группа участников принимала каждый день 92 мг топирамата, другая – 192 мг, третья – плацебо.

После 24-недельного курса лечения у участников, которые принимали топирамат, значительно уменьшился вес, снизились уровни гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови и систолического артериального давления в сравнении с контрольной группой. Отмечалась также зависимость от дозы препарата: пациенты, которые получали большую дозу топирамата, больше утратили в весе, и у них более снизился уровень HbA_{1c} .

Побочные эффекты от лечения топирамата отмечались редко, в основном в виде парастезий и симптомов со стороны центральной нервной системы. Препарат является безопасным и эффективным у тучных больных с СД 2-го типа, хотя для подтверждения этого все же требуются дополнительные исследования.

<http://www.nature.com>

ЛУЦЕТАМ®

ПИРАЦЕТАМ

наибольшее богатство – разум

❖ АДЕКВАТНЫЕ ДОЗЫ

❖ МАКСИМАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И БЕЗОПАСНОСТЬ

❖ ШИРОКИЙ СПЕКТР ФОРМ И ДОЗИРОВОК



P.C. №№UA/3193/01/01, UA/3193/01/02, P.06.03/07057, P.05.03/06903

Представительство "Эгис Нюорт." в Украине:
03680, г. Киев, ул. Машиностроительная, 44,
тел./факс: (044) 247-41-01



Ю.С. Рудык, д.м.н., профессор, Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины, г. Харьков

Острый коронарный синдром, инсульт и статины

Путь каждого человека от здоровья и факторов риска до смерти называют континуумом. В каком месте континуума находится больной в данное время и как замедлить дальнейшее его течение? Этим и занимается профилактика, которую принято делить на первичную и вторичную. Несмотря на успехи первичной профилактики, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из основных причин смерти в большинстве стран мира. Проблемы вторичной профилактики (проведение предупредительных мер у пациентов с развившейся ИБС) не менее актуальны, чем первичная профилактика этого тяжелого заболевания [28].

Анализируя факторы риска, способствующие разрыву атеросклеротической бляшки, можно вполне определенно сказать, что основное место в этом рейтинге занимает холестерин (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а если быть более точным – окисленные ЛПНП. Именно они вызывают повреждение поверхностного слоя бляшки, выработку продуцции медиаторов воспаления и стимуляцию моноцитов. Окисленные ЛПНП – одни из самых мощных стимуляторов воспаления и последующих изменений в атеросклеротической бляшке. Соответственно, снижение уровня ЛПНП приводит к ослаблению воспалительного ответа, то есть подавлению медиаторов воспаления, что в конечном итоге стабилизирует бляшку и препятствует локальному тромбозу. Наиболее эффективно уровень ЛПНП снижают ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) или статины, которые на сегодняшний день являются основными в лечении атеротромбоза. Установлено, что статины, с учетом их плейотропных свойств, действуют практически на все звенья атерогенеза [1].

Благоприятный клинический эффект статинов у пациентов со стабильным течением ИБС послужил отправной точкой в исследованиях по изучению ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в период обострения заболевания, то есть у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы для лечения обострения ИБС до недавнего времени оставалось достаточно спорным. Принципиально важные данные о благоприятном действии статинов в остром периоде ИБС получены в ряде пилотных испытаний, выполненных в 1999-2000 годах, и подтверждены результатами немецких регистров ОКС (MITRA I, MITRA II), шведского регистра (RIKS-HIA), исследований PERSUIT, PRISM, PRISM-PLUS (спланированных для других

задач). Метаанализ указанных трех регистров и шести рандомизированных неспециальных исследований показал, что раннее назначение статинов приводит к 44% снижению риска годичной смерти у пациентов, перенесших ОКС [2].

Однако с точки зрения доказательной медицины ответ на вопрос об эффективности и безопасности раннего назначения статинов при ОКС могли дать лишь специально спланированные крупномасштабные рандомизированные исследования.

MIRACLE (Myocardial Ischemia Reduction with Cholesterol Lowering) – первое крупное рандомизированное исследование по изучению клинической эффективности раннего назначения статинов [22]. В него были включены 3 086 пациентов с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда (ИМ) без зубца Q в первые 24-96 часов после возникновения ОКС, имевших умеренное повышение уровня ХС. Всех участников исследования рандомизировали в группу плацебо или аторвастатина в дозе 80 мг/сут в течение 16 недель. Частота развития первичной комбинированной конечной точки (смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с реанимацией, документированная повторная симптоматическая ишемия с необходимостью повторной госпитализации) в группе плацебо отмечена на уровне 17,4%, в группе лечения – 14,8%, снижение риска – на 16% ($p = 0,048$). Интересно отметить, что только прогрессирование стенокардии достоверно зависело от лечения аторвастатином: ни частота летальных исходов, не-Q-инфарктов, успешных сердечно-легочных реанимаций от применения статина не зависели. Главный вывод этого исследования заключается в том, что раннее применение статинов (от 0 до 96 часов) у больных с ОКС не ухудшает течение острого периода, снижает вероятность прогрессирования ИБС, в первую очередь, вероятность прогрессирования стенокардии, требующей госпитализации. Другими словами, исследование MIRACLE показало безопасность раннего назначения статина, однако эффективность его оказалась недостаточно убедительной.

В испытании PROVE-IT исследовали, до какой степени целесообразно снижать ХС ЛПНП, чтобы получить больший эффект [8]. Действие высокой дозы аторвастатина (80 мг/сут) в этом исследовании сопоставляли с эффективностью правастатина как препарата, вызывающего менее выраженное снижение уровня ХС ЛПНП. Сравниваемые вмешательства начинались в первые

10 дней госпитализации из-за развития ОКС после стабилизации состояния пациентов и практически не зависели от уровня ХС ЛПНП. Наблюдение продолжалось в среднем 2 года. Во время лечения в группе правастатина ХС ЛПНП снизился до 2,46 ммоль/л, в группе аторвастатина – до очень низкого уровня – 1,6 ммоль/л ($p < 0,001$). Основной показатель, по которому сравнивали эффективность изучавшихся вмешательств, объединял случаи смерти от любой причины, ИМ, реваскуляризацию миокарда (выполненную в пределах 30 дней после randomизации) и инсульты. Эти события произошли у 26,3% пациентов в группе правастатина и 22,4% – в группе аторвастатина, отражая обусловленное этим статином уменьшение риска на 16% ($p = 0,005$). По сумме таких событий, как смерть, ИМ и срочная реваскуляризация миокарда, различие составило 25%. Преимущество высокой дозы аторвастатина над стандартной правастатина проявилось уже через 30 дней и сохранялось на протяжении всего испытания. Это пре-восходство аторвастатина (и более активного снижения уровней липидов) отмечено во всех подгруппах пациентов: среди мужчин и женщин, больных нестабильной стенокардией и ИМ, с сахарным диабетом и без него. Как и следовало ожидать, наибольшей (- 34% по первичной конечной точке) была разница между двумя режимами терапии статинами у пациентов с более высоким исходным уровнем ХС ЛПНП – 3,23 ммоль/л.

Итак, исследование PROVE-IT показало, что применение аторвастатина в высокой дозе лучше, чем малые дозы менее активного правастатина в рассматриваемой клинической ситуации. Следует отметить, что результаты исследования оказались несколько неожиданными, поскольку предполагалось, что благодаря выраженным плейотропным эффектам правастатин в стандартной дозе не уступает аторвастатину по действию на количество осложнений ИБС, несмотря на большую гиполипидемическую активность последнего. Однако прямого сравнения стандартной терапии статином, которая обычно начинается через несколько месяцев после ОКС и раннего назначения того же препарата в ближайшие дни после обострения, не было проведено.

Результаты исследования A to Z, проводившегося с 1999 по 2003 год, должны были дать ответ на этот вопрос. Задачей было сравнение эффективности двух подходов при ОКС для ответа на вопросы:

- насколько эффективно и безопасно назначение симвастатина в первые дни после развития ОКС;
- эффективна ли стратегия максимально агрессивной гиполипидемической терапии после эпизода ОКС.

В Z-фазу международного randomизированного двойного слепого исследования были включены пациенты с любым ОКС и randomизированы либо к приему симвастатина в дозе 40 мг до 5 суток от развития ОКС с увеличением дозы через 30 дней до 80 мг/сут (2 265 пациентов), либо – плацебо (2 232 пациента), через 4 месяца заменившегося на 20 мг симвастатина. Первичная конечная композитная точка – сумма сердечно-сосудистых смертей, нефатальных ИМ, повторных госпитализаций с ОКС и инсультов. Наблюдение длилось от 6 месяцев до 2 лет. В группе контроля на фоне приема плацебо среднее значение ХС ЛПНП составило 3,16 ммоль/л через месяц и 1,99 ммоль/л через 8 месяцев приема

20 мг симвастатина. В группе активной терапии через месяц медиана уровня ХС ЛПНП была 1,76 ммоль/л, через 8 месяцев – 1,63 ммоль/л на фоне приема 80 мг симвастатина. Первичная конечная точка была достигнута у 343 (16,7%) пациентов в группе контроля, в группе вмешательства – у 309 (14,4%), но эти различия оказались недостоверны ($p = 0,14$). Сердечно-сосудистые смерти произошли у 109 пациентов из группы контроля и у 83 – из группы активной терапии, однако критерий достоверности вновь не был достигнут. Не выявлено статистических различий и между группами по первичной конечной точке до 4-го месяца. В то же время от 4-го месяца до конца исследования обнаружена достоверная польза вмешательства по первичной конечной точке, которая сохранялась до конца исследования. Главный вывод проекта заключался в отсутствии достоверного различия по первичной конечной точке, хотя среди пациентов с ОКС раннее назначение активной терапии симвастатином сопровождалось положительной тенденцией к уменьшению частоты основных коронарных событий [3].

В 2004 году опубликованы результаты небольшого исследования ESTABLISH (Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome), в котором у больных с ОКС изучали изменения размеров атеросклеротических бляшек при применении аторвастатина [17]. По предложению исследователей, положительный эффект статинов при агрессивном снижении ХС ЛПНП обусловлен значительным уменьшением объема бляшки коронарных артерий. В испытание были включены 70 пациентов с ОКС, которые подвергались неотложной коронарографии и чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). После ЧКВ больных randomизировали либо в группу снижения липидов ($n = 35$, аторвастатин в дозе 20 мг/сут), либо в группу контроля ($n = 35$). Внутрисосудистое ультразвуковое исследование с волюметрическим анализом участка, не подвергнутого ЧКВ, осуществлено у 48 пациентов (по 24 из групп статина и контроля) исходно и через 6 месяцев лечения. ХС ЛПНП достоверно снизился на 41,7% в группе аторвастатина и увеличился на 0,7% в группе контроля ($p < 0,0001$). Объем бляшки достоверно уменьшился в группе аторвастатина и увеличился на в группе контроля ($p < 0,0001$). Процент изменения объема бляшки прямо коррелировал с уровнем ХС ЛПНП ($r = 0,456$, $p = 0,0011$) и снижением ХС ЛПНП ($r = 0,612$, $p < 0,0001$) даже у пациентов с исходным ХС ЛПНП < 125 мг/дл. В итоге сделано заключение, что раннее агрессивное снижение липидов аторвастатином через 6 месяцев лечения достоверно уменьшает объем бляшки у пациентов с ОКС. Процент изменения объема бляшки прямо коррелировал с процентом снижения ХС ЛПНП, даже у больных с его исходно низким значением.

В журнале Американской медицинской ассоциации в начале мая 2006 года представлены данные метаанализа randomизированных контролируемых плацебо исследований статинов, в которых их применение начиналось в первые 14 дней после развития ОКС. Минимальная длительность наблюдения составила 30 дней. Систематический поиск выполнен в электронных базах данных (MEDLINE, EMBASE, PASCAL, Центральном регистре Cochrane) от их начала до августа 2005 года. Целью метаанализа была оценка исходов у пациентов, которым проводили раннюю терапию статинами в сравнении с

плацебо или обычным лечением через 1 и 4 месяца после ОКС. В метаанализ включили 12 исследований (13 024 пациента), в частности такие испытания, как PACT, MIRACLE и A to Z [7, 11]. Применение статинов не сопровождалось статистически достоверным уменьшением риска общей смертности, ИМ, инсультов, сердечно-сосудистой смертности, отдельно фатальных или нефатальных ИМ или процедур реваскуляризации – ЧКВ или аортокоронарного шунтирования (табл. 1).

Таблица 1. Влияние раннего лечения статинами на краткосрочные исходы при ОКС

Период времени, мес.	Смерть, инфаркт миокарда или инсульт		
	отношение рисков	95% ДИ	p
1	0,93	0,80-1,09	0,39
4	0,93	0,81-1,07	0,30

По результатам метаанализа сделано заключение, что терапия статинами, начатая в первые 14 дней после возникновения ОКС, не уменьшает частоту таких событий, как смерть, ИМ или инсульты на протяжении 4 месяцев. Выявлено только умеренное снижение риска нестабильной стенокардии через 4 месяца наблюдения. На первый взгляд, замечают авторы, полученные результаты расходятся с данными испытания PROVE-IT, в котором сравнивали эффективность двух статинов (аторвастатина в дозе 80 мг/сут и правастатина в дозе 40 мг/сут), и по этой причине были исключены из настоящего метаанализа. Однако в PROVE-IT расхождения кривых первичной конечной точки в пользу аторвастатина достигли достоверности только через 4–6 месяцев после ОКС, к тому же сама первичная точка включала случаи нестабильной стенокардии, потребовавшие госпитализации и реваскуляризации, и при их исключении статистическая достоверность исчезала. В то же время, по мнению одного из авторов представленного метаанализа, его ограничением является то, что в нем не рассматривалась интенсивная терапия статинами, а были объединены исследования статинов различной интенсивности в сравнении с плацебо.

В мае 2006 года были опубликованы результаты метаанализа, посвященного интенсивной терапии статинами, которая начиналась в первые 14 дней госпитализации в связи с ОКС. В анализ включили 13 исследований (L-CAD, LAMIL, PTT, FLORIDA, RECIFE, LIPS, PAIS, MIRACLE, PACT, ESTABLISH, Colivicchi et al., всего 17 963 пациента), в том числе и недавние крупномасштабные испытания PROVE-IT и A to Z (табл. 2). Средняя длительность наблюдения составила 6 месяцев.

Как показано в таблице – первое достоверное снижение

Таблица 2. Ранняя интенсивная терапия статинами при ОКС (влияние на любое сердечно-сосудистое событие)

Период времени, мес.	Любое сердечно-сосудистое событие	
	относительный риск	95% ДИ
1	1,02	0,95-1,09
4	0,84	0,72-1,02
6	0,76	0,70-0,84*
12	0,80	0,76-0,84*
24	0,81	0,77-0,87*

Примечание: * – снижение достоверно.

любого сердечно-сосудистого события наблюдалось лишь через полгода интенсивной терапии статинами.

Интерес представляет более подробный анализ ранней интенсивной терапии статинами больных с ОКС (табл. 3).

Таблица 3. Ранняя интенсивная терапия статинами при ОКС (влияние на ИМ, ишемию и сердечно-сосудистую смерть)

Период времени, мес.	Инфаркт миокарда	Ишемия	Сердечно-сосудистая смерть
1	1,07 (0,94-1,21)	0,81 (0,69-0,94)	0,83 (0,58-1,18)
4	0,90 (0,56-1,44)	0,92 (0,49-1,70)	0,82 (0,49-1,36)
6	0,53 (0,22-1,26)	0,50 (0,44-0,58)	0,69 (0,07-6,80)
12	1,79 (1,08-2,96)	0,52 (0,12-2,31)	0,64 (0,24-1,72)
24	0,43 (0,24-0,78)	0,70 (0,51-0,97)	0,74 (0,63-0,86)
Суммарный относительный риск	0,89 (0,60-1,33)	0,68 (0,50-0,92)	0,76 (0,66-0,87)

Примечание: выделены признаки недостоверности.

Первые достоверные признаки эффективности появлялись лишь через 6 месяцев, да и то за счет ишемии. Удивляют данные по ИМ, полученные к первому году применения высоких доз статинов. Правда, через 2 года происходило достоверное снижение частоты развития ИМ. Реже развивались такие конечные точки, как ишемия и сердечно-сосудистая смерть [9].

Итак, применение статинов – это метод лечения ОКС или только средство вторичной профилактики, которое подействует не скоро, но которое все же лучше начать использовать раньше? Согласно современным рекомендациям, в острую fazу заболевания надо назначать высокие дозы статинов с целью снижения частоты ранних ишемических осложнений и улучшения отдаленного прогноза. Такое лечение достаточно безопасно и должно преследовать цель – снижение ЛПНП до уровня менее 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) с предпочтением уровня менее 1,8 ммоль/л (70 мг/дл). Инициация терапии статинами у пациентов с ОКС должна начинаться до выписки из стационара независимо от уровня ХС для улучшения приверженности больных к их долгосрочному применению.

В феврале 2006 года в журнале Stroke, издаваемом Американской ассоциацией сердца, было опубликовано руководство по вторичной профилактике инсульта у пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА), знаменующее собой важный этап познания многообразия острых нарушений мозгового кровообращения (НМК). Руководство ориентировано на профилактику только ишемических церебральных событий, поскольку именно инфаркты мозга и ТИА составляют большинство среди причин НМК и являются важной медико-социальной проблемой мирового масштаба [21].

Довольно длительное время оставалась неясной целесообразность гиполипидемической терапии для профилактики инсультов. В отличие от ИБС гиперхолестеринемия не является четко установленным фактором риска инсульта, что отражает значительные различия между патогенезом коронарной и цереброваскулярной патологии. Крупнейший метаанализ 45 проспективных когортных наблюдений (450 тыс. пациентов), в ходе которых произошло 13 тыс. инсультов, не выявил достоверной прогностической значимости уровня ХС в плазме крови в отношении развития НМК [19].

В то же время данные этого метаанализа и нескольких

других крупных эпидемиологических исследований выявили важную закономерность – в некоторых исследованиях была обнаружена положительная корреляция уровня общего ХС в плазме крови с риском ишемического инсульта и отрицательная – с риском геморрагического инсульта [10, 14]. Однако результаты исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) о повышенном риске геморрагических инсультов у лиц со сниженным уровнем ХС в плазме крови не нашли подтверждения в проведенных на азиатской популяции 7 когортных исследованиях с общим количеством инсультов 1 044 [6, 29].

В исследовании The Copenhagen City Heart Study уровень общего ХС положительно коррелировал с риском негеморрагического инсульта, но лишь при значениях более 8 ммоль/л (> 309 мг/дл) [16]. Кроме того, в хорошо известном контролируемом исследовании CARE риск развития геморрагических инсультов среди лиц белой расы с ИБС и низким содержанием общего ХС в плазме крови оказался минимальным. Поэтому целесообразность его активного снижения уровня ХС в плазме крови с целью профилактики инсультов была неочевидной, в отличие от профилактики осложнений ИБС, в которой статины быстро и уверенно стали золотым стандартом.

На сегодняшний день эффективность статинов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений неоспорима доказана. Согласно результатам крупных проспективных исследований (4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, TexCAPS/AFCAPS и др.), сердечно-сосудистая смертность при длительном лечении статинами снижается в среднем на 30%, главным образом за счет уменьшения риска развития ИМ и других осложнений ИБС. Вместе с тем при лечении статинами обнаружена и меньшая частота проявлений атеросклеротического поражения и других сосудистых бассейнов – сонных артерий и магистральных сосудов нижних конечностей [15, 25]. Не стало исключением и уменьшение риска развития инсульта у лиц, получавших статины, по сравнению с группой плацебо в этих исследованиях. Однако статистически достоверное снижение частоты инсультов наблюдалось только в исследованиях по вторичной профилактике, то есть у больных с различными формами ИБС (стабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, ОКС). В эпохальном Скандинавском исследовании 4S (The Scandinavian Simvastatin Survival Study) с участием 4 444 пациентов впервые было продемонстрировано, что липидомодулирующее средство (симвастатин) уменьшает риск инсультов и ТИА на 28% ($p = 0,033$), но это касалось лишь пациентов с ИБС и высоким уровнем ХС (5,5–8,0 ммоль/л или 215–310 мг/дл) [20]. Более того, кривые развития инсультов в группе статина и плацебо начали расходиться лишь спустя 3,5 года непрерывной гиполипидемической терапии. В другом знаменитом исследовании CARE (The Cholesterol and Recurrent Events Trial) 4 159 пациентов в возрасте до 75 лет, перенесших ИМ с умеренной гиперхолестеринемией, снижение риска основной конечной точки (смерть от ИБС или нефатальный ИМ) в группе правастатина (40 мг/сут) составило 24% ($p < 0,003$), при этом риск инсульта уменьшился на 32% ($p = 0,03$) [18].

Цель многоцентрового исследования LIPID (The

Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) – изучение эффективности правастатина в дозе 40 мг/сут в снижении смертности у лиц в возрасте до 75 лет, перенесших ИМ или нестабильную стенокардию и имеющих умеренную гиперхолестеринемию в пределах 4–7 ммоль/л (155–270 мг/дл) [26]. Наряду с уменьшением риска общей смертности – на 23%, коронарной смертности – на 24%, фатальных и нефатальных ИМ – на 29% наблюдалось снижение риска негеморрагического инсульта на 23% ($p = 0,02$). На основании данных, полученных в исследованиях 4S, CARE, LIPID, гиполипидемическая терапия симвастатином и правастатином в США в 1998 году была включена в перечень мероприятий по первичной профилактике инсульта у пациентов с ИБС и умеренно повышенным уровнем общего ХС в плазме крови.

Одно из самых крупных клинических испытаний HPS (Heart Protection Study) было посвящено влиянию симвастатина у лиц, имевших заболевания коронарных артерий (65% пациентов, включенных в исследование), окклюзационные артериальные заболевания других локализаций (16% больных до randomизации перенесли инсульт), сахарный диабет или артериальную гипертензию (АГ) и другие факторы риска на основные конечные точки, включая мозговые осложнения. Главным условием включения в исследование был уровень общего ХС 3,5 ммоль/л (135 мг/дл) [12, 13]. Среди 20 536 участников испытания применение симвастатина в суточной дозе 40 мг ассоциировалось с 24% снижением риска основных сосудистых событий (коронарной смерти, нефатального ИМ, фатального и нефатального инсульта, реваскуляризации), было также отмечено снижение риска ишемического инсульта на 25% ($p < 0,0001$). В то же время у пациентов с цереброваскулярной патологией добавление статинов не приводило к существенному снижению риска повторных мозговых событий. Расхождение результатов может быть вполне объяснимо с точки зрения гетерогенности инсульта. Группа пациентов, ранее перенесших инсульт, могла быть более разнобрана, и каротидный атеросклероз не доминирует среди его причин. Эти пациенты страдали АГ, фибрилляцией предсердий, пороками сердца и т. д., так что эффективность гиполипидемической терапии статинами могла быть завуалирована. Неожиданностью этого исследования оказалось то, что эффект симвастатина не зависел от исходного уровня холестерина. Обсуждая результаты исследования HPS, известный кардиолог Е. Topol отметил: «Не достигли ли мы этого положения, когда статин следуют назначать, даже не измеряя холестерин ЛПНП?».

В крупном международном проекте ASCOT (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), в котором участвовало 19 342 пациента с АГ, имевших не менее трех других сердечно-сосудистых факторов риска, сравнивали клиническую эффективность двух терапевтических стратегий: β -блокатор \pm диуретик и амлодипин \pm ингибитор АПФ на протяжении 5 лет наблюдения; 10 305 больным с уровнем общего ХС в плазме крови менее 6,5 ммоль/л (< 251 мг/дл) после randomизации назначали аторвастатин в суточной дозе 10 мг или плацебо. По рекомендации независимого мониторингового комитета по безопасности, липидоснижающая ветвь (ASCOT-LLA) была преждевременно остановлена

(средний период наблюдения составил 3,3 года) ввиду достоверного благоприятного эффекта статина на первичную конечную точку (нефатальный ИМ и фатальная ИБС) [23]. Несмотря на раннее окончание гиполипидемической ветви исследования, в группе аторвастатина выявлено значительное снижение риска фатального и нефатального инсультов (27%, $p = 0,024$). Итак, результаты проведенных исследований свидетельствуют об эффективности статинов в снижении риска инсульта у пациентов с ИБС, больных с высоким риском сердечно-сосудистых событий, в том числе у лиц с нормальным уровнем ХС, но повышенным артериальным давлением.

Длительное время отсутствовали данные о влиянии инсультов у лиц пожилого возраста (все более доминирующей по численности популяции в развитых странах), у которых нарушение мозгового кровообращения – одна из ведущих причин инвалидизации и смертности. В уже упоминавшихся исследованиях 4S и CARE было показано, что снижение риска сердечно-сосудистых событий не зависит от возраста больных. Более того, на фоне приема правастатина в исследовании CARE у лиц в возрасте 65–75 лет риск кардиальных осложнений снизился на 32%, в то время как у пациентов моложе 65 лет – только на 19%. Однако, с одной стороны, был ограничен возраст участников этого исследования (до 75 лет), с другой – анализ ситуации, связанной с влиянием статинов на частоту цереброваскулярных осложнений, был ретроспективным.

Пристальное внимание специалистов привлекло исследование влияния гиполипидемической терапии не только на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у особой группы – лиц в возрасте 70–82 лет, но и на риск развития инсульта и деменции. Было установлено, что применение правастатина связано с достоверным снижением первичной композитной конечной точки на 15%, которая включала коронарную смерть, нефатальный ИМ и инсульты. Таков основной результат проспективного исследования по применению правастатина у пациентов пожилого возраста с высоким уровнем риска PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk), представленного в 2002 году на ежегодной сессии Американской ассоциации сердца [24]. При оценке отдельных конечных точек было отмечено снижение коронарной смертности на 24%. Однако различий по числу инсультов, случаев инвалидизации и по сохранности когнитивной функции выявлено не было. Кроме того, в группе вмешательства наблюдали достоверно больше случаев раковых опухолей, хотя сами исследователи называли эту находку «игрой случая». Основной исследователь проекта профессор James Shepherd (Глазго, Шотландия) считает, что результаты исследования позволяют распространить на людей пожилого возраста (старше 70 лет) стратегию назначения статинов, которая в настоящее время используется у пациентов среднего возраста. Дело в том, что в большинстве предыдущих исследований со статинами лиц пожилого возраста не включали, поскольку связь между повышенным уровнем ХС ЛПНП и риском осложнений ИБС с возрастом заметно ослабевает. Тем не менее, предшествующие исследования дали основание полагать, что применение статинов может снизить риск развития инсульта и у больных пожилого

возраста. А некоторые эпидемиологические работы указывали на возможность улучшения когнитивной функции у таких пациентов.

Перед исследованием PROSPER ставилась задача изучить в первую очередь эти вопросы. К приему правастатина по 40 мг один раз в день или плацебо было randomизировано 5 804 мужчин и женщин в возрасте 70–82 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска их развития в анамнезе. Наблюдение продолжалось 3,5 года – меньше, чем в других исследованиях со статинами. Исследователи исходили из того, что пациенты были в возрасте 70 лет и старше, и такой короткий период был более адекватен для данной группы больных. Именно поэтому исследователи не ожидали получить снижение смертности, которое наблюдали в исследованиях с более продолжительным сроком терапии статинами. Но оказалось, что именно коронарная смертность оказалась единственным компонентом композитной конечной точки, которая достоверно снизилась на фоне лечения правастатином. Отсутствие снижения частоты инсультов J. Shepherd объясняет небольшим сроком наблюдения. В предшествующих исследованиях со статинами снижение числа инсультов наблюдалось через 5 лет и более. По той же причине не было обнаружено влияния на когнитивную функцию, тем более, что при включении в исследование большинство пациентов имели нормальный уровень интеллекта. Отсутствие влияния терапии на интеллектуальные способности оказалось аналогичным результатам исследования HPS, в котором применение симвастатина также не оказалось влияния на этот показатель. Подводя итоги, J. Shepherd отметил основной вывод этой работы: снижение коронарной смертности на 24% не дает оснований для того, чтобы не назначать или отменять статины у больных пожилого возраста.

В наиболее крупном метаанализе, основанном на результатах 10 крупномасштабных клинических исследований (ASCOT-LLA, ALLHAT-LLT, PROSPER, HPS, GREACE, MIRACLE, LIPID, CARE, WOSCOPS, 4S) и ряда более мелких проектов, охватывающих в общей сложности около 90 тыс. пациентов, было показано, что с точки зрения первичной профилактики статины достоверно снижают риск развития инсульта на 21%, относительный риск – 0,79 (0,73–0,85). Особенно убедительны эти результаты были при уменьшении уровня ХС ЛПНП на 35 мг/дл (около 1 ммоль/л) [5].

Вместе с тем до последнего времени практически не проводилось специально спланированных проспективных исследований, посвященных влиянию статинов на частоту инсультов. Эффективность статинов в первичной и вторичной профилактике цереброваскулярных осложнений оценивали как вторичную конечную точку у пациентов, отобранных по наличию ИБС, АГ и других факторов риска. Кроме того, пациенты с ИБС в основном состояли из лиц среднего возраста с более значительным риском развития ИМ, тогда как инсульт возникает чаще у лиц старше 70 лет. Статистическая мощность таких исследований была недостаточной для получения достоверного эффекта в отношении снижения риска развития инсульта. В большинстве проспективных исследований цереброваскулярные события не анализировались с точки зрения субтипов инсультов, поэтому

интерпретация разнообразных метаанализов затруднялась неоднородностью учитываемых выборок, различиями в сроках наблюдения, особенностями критерии отбора и эффективности лечения. Тем не менее, в большинстве клинических исследований статинов у пациентов с ИБС и факторами риска ее развития влияние этих препаратов на риск инсультов было, скорее, положительным, поэтому необходимость специально спланированных рандомизированных клинических испытаний статинов при цереброваскулярных осложнениях стала в последние годы особенно очевидной. Золотым стандартом доказательной медицины остается рандомизированное исследование с клинической конечной точкой.

Важнейшему вопросу предупреждения повторного НМК у пациентов, не имеющих признаков ИБС, было посвящено исследование по профилактике инсульта с помощью агрессивного снижения уровня холестерина SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Study) [27]. Его особенностью стало включение больных, не имеющих признаков ИБС и поражений магистральных сосудов нижних конечностей. Рандомизирован 4 731 пациент, перенесший инсульт или преходящее НМК в предшествующие 2-6 месяцев, с уровнем ХС ЛПНП 2,6-4,9 ммоль/л. Двойным слепым методом пациентам назначали аторвастатин в дозе 80 мг/день или плацебо. Первичной конечной точкой было время от рандомизации до развития инсульта с любым исходом, вторичной – основные коронарные и прочие сердечно-сосудистые события и их сочетания, включая сердечно-сосудистую смертность.

Средний уровень ХС ЛПНП через месяц терапии аторвастатином снизился на 53%, однако к концу исследования эффект был менее выражен: снижение ХС ЛПНП составило 37%, в группе плацебо снижение было незначимым. Абсолютное снижение риска первичной конечной точки составило 2,2%, адаптированное снижение риска – 0,84 ($p = 0,03$). В группе аторвастатина развилось 218 ишемических и 55 геморрагических инсультов, в группе контроля – 274 и 33 соответственно. Пятилетнее абсолютное снижение риска сердечно-сосудистых событий составило 3,5% (отношение рисков 0,80, $p = 0,002$). Общая смертность оказалась одинаковой в группах: 216 смертей в группе аторвастатина и 211 – в группе контроля ($p = 0,98$). Фатальных инсультов наблюдалось достоверно меньше, по нефатальным инсультам достоверных отличий не было. При проведении ретроспективного анализа исследователи выявили различия в отношении рисков для разных типов инсультов на фоне лечения аторвастатином. Так, если в отношении ишемического инсульта имело место достоверное смещение в пользу аторвастатина – 0,78, 95% ДИ 0,66-0,94, то риск геморрагического достоверно возрастал – 1,66, 95% ДИ 1,08-2,55. Как и ожидалось, при применении статинов у пациентов с высоким уровнем риска достоверно меньше было коронарных событий, включая нефатальные ИМ, острые коронарные синдромы, число реваскуляризаций. Увеличение геморрагических инсультов в группе аторвастатина в определенной мере согласуется с данными анализа подгрупп в упомянутом исследовании HPS. Сами авторы не считают связь лечения статинами с геморрагическими инсультами доказанной, поскольку этих событий в исследовании наблюдалось

очень мало и анализ по типу инсультов не был включен в определение вторичной конечной точки. Тем не менее, исследователи SPARCL рекомендуют с осторожностью (взвесив потенциальный риск и пользу) назначать статины больным с геморрагическим инсультом в анамнезе [4].

Результаты этого исследования еще раз доказывают, что риск развития осложнений ИБС очень высок при наличии проявлений атеросклероза других локализаций, в частности при поражении артерий головного мозга. Агрессивное применение статинов в этом случае формально относится к мерам первичной профилактики ИБС, но оказывает существенный эффект на снижение риска не только инсультов, но и коронарных событий, и должно быть начато вскоре после развития инсульта или преходящего НМК. Можно сожалеть, что в испытании SPARCL не было запланировано участие группы пациентов, получающих половинную дозу аторвастатина. Могло случиться, что благоприятный эффект умеренных доз статина был бы столь же значим, как и в группе агрессивной терапии. В такой гипотетической ситуации у практикующего врача оставалась бы значительная свобода действий по применению рекомендаций по гиполипидемической терапии с целью предупреждения повторного инсульта.

До последнего времени назначение статинов с целью профилактики инсультов считалось показанным лишь лицам среднего возраста с ИБС в анамнезе. После полученных в ходе крупных проспективных исследований PROSPER и SPARCL данных в Американское руководство по профилактике инсульта у пациентов с ишемическим инсультом или ТИА в 2006 году были внесены значительные дополнения в отношении применения статинов у больных с НМК без клинических проявлений атеросклероза коронарных артерий и магистральных сосудов нижних конечностей.

Применения статинов у больных с нарушениями мозгового кровообращения без клинических проявлений атеросклероза коронарных артерий и магистральных сосудов нижних конечностей

- Пациенты с ишемическим инсультом или ТИА, повышенным уровнем ХС, сопутствующей ИБС или другими атеросклеротическими поражениями сосудов должны получать лечение в соответствии с Национальной обучающей программой по холестерину NCEP (National Cholesterol Education Program), которая включает модификацию образа жизни, диетическое питание и медикаментозную терапию (класс I, уровень доказательности A).
- Рекомендуется применение статинов, поддержание целевых уровней ХС ЛПНП при наличии ИБС или симптоматического поражения артерий ниже 100 мг/дл у лиц очень высокого риска с множественными факторами риска – ниже 70 мг/дл (класс I, уровень доказательности A).
- Пациентам с ишемическим инсультом или ТИА (предположительно атеросклеротического генеза) без предшествующих показаний к назначению статинов (нормальный уровень ХС, нет сопутствующей ИБС или признаков атеросклероза других локализаций) рекомендовано лечение статинами для снижения риска сосудистых событий (класс IIa, уровень доказательности B).
- Пациентам с ишемическим инсультом или ТИА при низком уровне ХС ЛПВП может быть показано лечение ниацином или гемфиброзилом.

Выяснение фармакологических принципов благоприятного влияния статинов и стратификация их действия на разные виды инсультов позволит оптимизировать их применение во врачебной практике. Однако с учетом всех современных данных, полученных по самым строгим данным доказательной медицины, практикующий врач уже сегодня может уверенно назначать статины для профилактики не только коронарных, но и цереброваскулярных осложнений.

К концу XX века США, большинство стран Западной и Северной Европы, Австралия добились выдающихся практических успехов в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Тщательно спланированная и хорошо осуществленная программа профилактики и лечения атеротромбоза в течение 20 лет позволила снизить смертность более чем на 50%. Появление статинов стало поворотным пунктом в этой профилактике.

Ситуация с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Украине очень плоха. У нас не сделан первый и самый главный шаг для улучшения ситуации – нет государственной программы борьбы с атеросклерозом, как, например, в США, Финляндии и других странах. Сегодня медицина не безоружна перед пациентами с атеросклеротическим поражением сосудов. Имея в руках такие эффективные препараты, как статины, можно успешно противостоять атеросклерозу и его осложнениям.

Література

1. Аронов Д.М. Симвастатин. – М.: Триада-Х, 2002. – 80 с.
2. Арутюнов Г.П. Статины и острый коронарный синдром: Мы на пороге нового стандарта лечения // Сердце. – 2002. – Т. 1. – № 1. – С. 44-46.
3. A to Z trial investigators. Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes Phase Z of the A to Z Trial // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 1307-1316.
4. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A.S. et al. Design and baseline characteristics of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) study // Cerebrovasc Dis. – 2003. – Vol. 16. – P. 389-395.
5. Amarenco P., Labreuche J., Lavallee P., Touboul P-J. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-analysis // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 2902-2909.
6. Beaufante R., Yano K., Hwang L.J. et al. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men: implications of shared risk // Stroke. – 1994. – Vol. 25. – P. 814-820.
7. Briel M., Schwartz G.G., Thompson P.L. Effects of Early Treatment With Statins on Short-term Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // JAMA. – 2006. – Vol. 295. – P. 2046-2056.
8. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes // N Eng J Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1495-1504.
9. Cannon C.P., Staeberg B.A., Murphy S.A. et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 438-445.
10. Di Masico R., Marchioli R., Vitulo F. et al. On behalf of the Progetto 3A Investigators. Serum cholesterol and risk of ischaemic stroke: results of case-control study // Prev Med. – 1995. – Vol. 24. – P. 128-133.
11. Early statin therapy after ACS does not reduce short-term death, stroke, or MI // www.theheart.org (May 2, 2006).
12. Heart Protection Collaborative Study Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 757-767.
13. Heart Protection Collaborative Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 7-22.
14. Iso H., Jacobs D.R., Wentworth D., Neaton J.D., Cohen J.D. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350 977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial // N Engl J Med. – 1989. – Vol. 320. – P. 904-910.
15. Jonsson N., Asplund K. Does pretreatment with statins improve clinical outcome after stroke? A pilot case-referent study // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 2446-2447.
16. Lindenstrom E., Boyesen G., Nyboe J. et al. Influence of high cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen city heart study // BMJ. – 1994. – Vol. 309. – P. 11-15.
17. Okazaki S., Yokoyama T., Miyauchi K. et al. Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome. Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1061-1068.
18. Plehn J.F., Davis B.R., Sacks F.M. et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 216-223.
19. Prospective Study Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts // Lancet. – 1995. – Vol. 346. – P. 1647-1653.
20. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P. 1383-1389.
21. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 577-617.
22. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz H.F. et al. For the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACLE) Study Investigators. Effects of Atorvastatin on early recurrent Ischemic Events in acute Coronary Syndromes // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 1711-1718.
23. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 1149-1158.
24. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. Pravastatin in the elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1623-1630.
25. Switzer J.R. Statin therapy for coronary heart disease and its effect on stroke // Curr Atheroscler Rep. – 2006. – Vol. 8. – P. 337-342.
26. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // N Engl J Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 1349-1357.
27. The Stroke Prevention by Aggresive Reduction in Cholesterol Level (SPARCL) Investigators «High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack» // New Engl J Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 549-559.
28. Waters D.D. What the statin trials have taught us // Am J Cardiol. – 2006. – Vol. 98. – № 1. – P. 129-134.
29. Yano K., Reed D.M., MacLean C.J. Serum cholesterol and hemorrhagic stroke in the Honolulu Heart Program // Stroke. – 1989. – Vol. 20. – P. 1460-1465.



Я люблю свою доньку

Потужне зниження частоти СС подій

Підтвердження ефективності ЛІПРИМАРУ у пацієнтів середнього та високого ризику

Нефатальний ІМ

45%

відносне зниження ризику, виявлене у дослідженні ASCOT-LLA^{1,2} (р=0,0002)

Інсульт

48%

відносне зниження ризику, виявлене у дослідженні CARDs^{3,4} (р=0,016)

Мета лікування та профілактики ССЗ – зробити життя пацієнтів яскравим і повним відчуттів



Ліпредар®
аторвастатин кальций
таблетки

Сила. Докази. Впевненість

Література: 1. Data on file. Pfizer Inc, New York, NY. 2. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003;361:1149-1158. 3. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al, on behalf of the CARDs Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDs): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364:685-696. 4. Grundy SM, Cleeman JL, Balleray Merz CN, et al, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation. 2004;110:227-239.

Реєстраційне свідоцтво в Україні: Ліпредар 10 мг – № Р.11.99/01116, Ліпредар 20 мг – UA/2377/01/01, Ліпредар 40 мг – UA/2377/01/02, Ліпредар 80 мг – UA/2377/01/03 від 09.12.2004.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Пфайзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн" в Україні.

02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел. (044) 490-53-35

UA-LIP-06-007

Цукровий діабет та його ускладнення

VII з'їзд ендокринологів України

В Києві на базі Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка АМН України 16-18 травня відбувся VII з'їзд ендокринологів України, присвячений 100-річчю з дня народження Василя Павловича Комісаренка.

Характерною ознакою з'їзу стала його різноплановість та різнопрофільність, що дало змогу охопити майже всі аспекти сучасної ендокринології.

Під час роботи з'їзу були представлені доповіді як провідних вітчизняних спеціалістів, так і відомих фахівців близького та далекого зарубіжжя.

Велику увагу було приділено проблемі цукрового діабету (ЦД). На відкритті з'їзу директор Інституту ендокринології та обміну речовин, доктор медичних наук, професор М.Д. Тронько зауважив, що ЦД – одна з актуальних, важливих соціально-економічних проблем клінічної ендокринології. Це захворювання належить до пріоритетних у клінічній ендокринології, оскільки, за визначенням ВООЗ, ЦД називають неінфекційною епідемією ХХІ століття. В економічно розвинутих країнах 4-6% людей хворіють на ЦД.

В Україні захворюваність на цукровий діабет, як і в інших країнах світу, щорічно зростає. Так, якщо захворюваність у 2001 р. становила 146 нових випадків на 100 тис. населення, то на кінець 2006 р. цей показник зріс до 228,1 нових випадків. Але наведені дані не відображають достовірної розповсюдженості захворювання. Чітко показано, що поряд із кожним зареєстрованим є 2-3 недіагностованих хворих, причому це стосується в основному хворих на ЦД 2-го типу.

В 1999 р. Указом Президента України затверджена комплексна програма «Цукровий діабет», яка створила умови для значного поліпшення допомоги хворим на ЦД, своєчасного виявлення хвороби та її ускладнень, покращання якості життя пацієнтів. З виконанням цієї програми намітилися позитивні зрушення у ставленні до цього тяжкого захворювання.

У рамках програми для проведення аналізу поширеності захворюваності на ЦД, планування фінансових витрат на забезпечення медикаментами, проведення аналізу якості надання діагностичних та лікувальних послуг в Україні вперше був створений Державний реєстр хворих на ЦД.

Одним із основних напрямків реалізації програми є раннє виявлення ЦД, що одночасно є елементом первинної профілактики діабетичних ускладнень. Робота з раннього виявлення ЦД у осіб із факторами ризику, проведена в Інституті ендокринології, дозволила діагностувати захворювання у 17% обстежених, порушення

толерантності до глюкози – у 8%, що свідчить про недостатню роботу в усіх регіонах України з виявлення таких хворих.

Згідно зі світовим досвідом, раннє виявлення ЦД, адекватне патогенетичне його лікування – це довготривалі інвестиції, які дозволяють отримати економічну вигоду в майбутньому. Основна умова ефективного лікування хворих на ЦД – безперервне забезпечення сучасними цукрознижувальними препаратами (інсулінами та таблетками), засобами введення інсуліну, а також засобами самоконтролю. Одним із основних досягнень програми «Цукровий діабет» стало вирішення питання базового забезпечення інсуліном хворих на ЦД за рахунок вітчизняного виробника. В Україні налагоджено виробництво вітчизняних інсулінів. Київські заводи «Індар» та «Фармак» виробляють інсуліни, які яких відповідає як європейській, так і американській фармакопеям.

Дещо покращилося, але значно відстає від необхідного безкоштовне забезпечення хворих на ЦД 2-го типу цукрознижувальними пероральними засобами. Завдяки розвитку фармакологічної промисловості України, а також співробітництву із закордонними фармакологічними фірмами частково вдається забезпечувати потреби хворих у таблетках. Однак постає питання раціональної пероральної терапії хворих на ЦД 2-го типу. Відомо, що більше двох третіх хворих в Україні отримують глібенкламід. За сучасними уявленнями це препарат, який при тривалому застосуванні викликає цілу низку побічних явищ, у тому числі вторинну сульфамідорезистентність, та має негативний вплив на серцево-судинну систему. На сьогодні завдяки налагодженню виробництва на вітчизняних заводах пероральних цукрознижувальних препаратів, які належать до останніх генерацій засобів сульфонілсечовини, з'явилася можливість широкого застосування ендокринологами сучасних цукрознижувальних ліків: гліклавиду, гліміпериду тощо.

Завдяки програмі у більшості регіонів України практикують кабінети навчання хворих методом самоконтролю, профілактичні кабінети діабетичної стопи.

За прикладом створення кабінетів діабетичної стопи доцільне створення кабінетів профілактики та амбулаторного лікування діабетичної ретинопатії, нейропатії та нефропатії. Для іхньої роботи необхідна фахова підготовка лікарів, яка б могла проводитися в інститутах ендокринології, нефрології, підвищення кваліфікації лікарів і центрах мікрохірургії ока.

Одним із позитивних результатів реалізації програми «Цукровий діабет» є деяке покращання лікування хворих на ЦД із хронічною нирковою недостатністю із

застосуванням гемодіалізу, а також поширення одного з основних методів лікування діабетичної ретинопатії – лазерної коагуляції. Ці методи потребують подальшого розповсюдження.

Раннє виявлення хворих на ЦД, а також діагностика діабетичних ускладнень на початку їх розвитку, проведення адекватної терапії та ранніх профілактических заходів, безумовно, дадуть великий соціальний і економічний ефект, оскільки зможуть попередити розвиток судинних і неврологічних ускладнень у одних хворих і призупинити їх прогресування – в інших.

Першу секцію симпозіуму «Епідеміологія, патогенез, клініка, діагностика, профілактика і лікування цукрового діабету та його ускладнень» відкрив академік НАН та АМН України, РАМН А.С. Єфімов. У своїй доповіді він представив слухачам дані багаторічного досвіду вивчення хронічних ускладнень ЦД та їх фатального впливу на якість життя хворих і ранню смертність. Було зазначено, що з 19 областей України серед хворих із ЦД 1-го типу нефропатія зареєстрована у 21,6% осіб, ретинопатія – у 52,2%, нейропатія – у 55,5%, ангіопатія нижніх кінцівок – у 41,0%, діабетична стопа – у 10%. У пацієнтів із ЦД 2-го типу ці цифри в 2-3 рази менші (нефропатія – 5,9%, ретинопатія – 18,5%, нейропатія – 19,6%, ангіопатія нижніх кінцівок – 23,4%). Ці дані відносні з огляду на низьку якість виявлення ускладнень у деяких регіонах України. Доповідач ще раз підкреслив, що в основі розвитку хронічних ускладнень ЦД є гіперглікемія, а основні теорії їх патогенезу такі:

- активація поліолового шляху обміну глюкози;
- підвищене утворення продуктів неферментативного глікозилювання білків;
- оксидативний стрес;
- підвищення активності протеїнкінази С та гексозамінового шляху обміну глюкози;
- гіперкоагуляція або аутокоагуляційний стрес.

Як зазначив академік А.С. Єфімов, більш ніж 40-річний досвід вивчення ЦД і його ускладнень підтверджує в тому, що мова йде не про кожну окрему із перерахованих ланок патогенезу, а про їх послідовне або навіть одночасне підключення.

В основі лікування та профілактики хронічних ускладнень лежить стійка компенсація діабету, що доведено рядом міжнародних багатоцентрових досліджень. Але, на жаль, досвід свідчить, що поза межами клініки цього досягають лише невеликий відсоток хворих.

Вихід зі становища, крім компенсації ЦД, полягає у підборі диференційованої комплексної терапії ускладнень. Тільки так можна попередити їхнє прогресування й покращити якість життя хворих. Робота клініки присвячена розробці ранньої діагностики і вдосконаленню методів профілактики та лікування хронічних ускладнень ЦД.

Відповідно до мети і завдань, поставлених Сент-Вінсентською Декларацією, а також досвіду світової діабетології поліпшення якості допомоги хворим на ЦД неможливе без розвитку важливого напрямку – системи навчання хворих на ЦД. У нашому інституті 1994 року був створений центр навчання хворих на цукровий діабет, у якому пройшли підготовку близько 9 тис. пацієнтів. За участю центру організовані школи в багатьох областях України, проводяться виїзni лекцii – семінари з навчання середнього персоналу та лікарів. Лише за останні роки навчання пройшли більше 600 ендокринологів. На базi

центрю створена й впроваджена програма з навчання з урахуванням психологічних особливостей пацієнтів і рівня невербального коефіцієнта інтелекту.

У своїй доповіді професор Б.М. Маньковський представив результати дослідження, яке проводили фахівці Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України за підтримки фірми «Серв’є». Це програма з вивчення розповсюдженості ЦД 2-го типу: скринінг для виявлення пацієнтів із недіагностованим ЦД. За допомогою анкет оцінки ризику особам із високим балом ризику проводили дослідження рівня глікемії в плазмі венозної крові згідно з європейськими рекомендаціями. Діагноз цукрового діабету встановлювали при рівні глікемії натще в плазмі крові $\geq 7,0$ ммоль/л. Крім того, оцінювали додаткові фактори ризику: наявність в анамнезі інфарктів, інсультів, артеріальної гіпертензії (АГ), ЦД у батьків.

Загальне число обстежених – 4 640 осіб, із них у 1 008 – виявлено порушення глікемії натще (ПГН), у 635 – ЦД. Відзначався ріст показників захворюваності залежно від віку. Найбільш частим фактором ризику у пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом (до 85%) є АГ, у 45% випадків – наявність ЦД у сім’ї, менш ніж у третини хворих – народження крупної дитини, менш ніж у 10% – інфаркти та інсульти в анамнезі. У результаті дослідження зроблені наступні висновки: визначення факторів ризику дозволяє більш точно виявляти пацієнтів, хворих на ЦД; рання діагностика – своєчасно встановити діагноз та розпочати сучасну терапію.

Сучасним підходам до профілактики та лікування діабетичних нефропатій присвячена доповідь доктора медичних наук М.В. Шестакової (Ендокринологічний науковий центр РАМН, Москва). Були висвітлені економічні аспекти діабетичної нефропатії (рис. 1).



Рис. 1. Економічні аспекти діабетичної нефропатії

У доповіді представлені дані щодо місця діабетичної нефропатії в структурі діалізної служби різних країн світу. Відзначено, що хворі на ЦД становлять 45% тих, хто проходить лікування хронічним гемодіалізом у США та Германії, 33% – у Японії, 20% – у Данії, водночас ця цифра досі не перевищує 10% у Росії та Україні, хоча реальна необхідність у діалізній терапії в цій категорії хворих не менша, ніж у розвинутих країнах Європи.

Доповідач зазначила, що розповсюдженість діабетичної нефропатії (ДН) залежить у першу чергу від тривалості захворювання. Це особливо чітко проявляється у хворих на ЦД 1-го типу з відносно чіткою датою дебюту. Пік розвитку цього ускладнення припадає на тривалість

ЦД 15-20 років і виявляється у 30-40% хворих. При цьому для пацієнтів із ЦД 1-го типу важливим фактором є вік, у якому у них починається захворювання. Максимальна частота ДН – у осіб із дебютом віком 11-20 років, що зумовлено патологічною дією на нирки вікової гормональної перебудови організму в цей період. Поширеність ДН при ЦД 2-го типу менш досліджена перш за все через невизначеність моменту дебюту захворювання. ЦД 2-го типу розвивається, як правило, у осіб віком від 40 років, коли специфічне ураження нирок проєктується на первинно існуюче ниркове захворювання, а також на структурні та функціональні вікові зміни нирок. Тому на момент діагностики ЦД 2-го типу у 17-30% хворих уже виявляється мікроальбумінурія, у 7-10% – протеїнурія, у 1% – хронічна ниркова недостатність (ХНН). Складність виявлення істинної ДН із комплексу інволютивних змін нирок не дозволяє до кінця відповісти на питання особливостей перебігу специфічного процесу в нирках, а також частоти розвитку і структури ниркової недостатності у цих хворих.

Ще раз було підкреслено, що на сьогоднішній день до зворотної стадії відноситься лише стадія мікроальбумінурії, в той час як стадії протеїнурії та ХНН є незворотними.

З метою визначення нефропротективної тактики лікування необхідно чітко знати основні фактори, що сприяють розвиткові нефропатії та наближають ХНН (рис. 2). Безумовно, гіперглікемія є основним метаболічним фактором, що ініціює розвиток ДН, водночас на етапі прогресування ДН до стадії ХНН на перший план виходить більш значна роль незадовільного контролю артеріального тиску (АТ) (рис. 3).

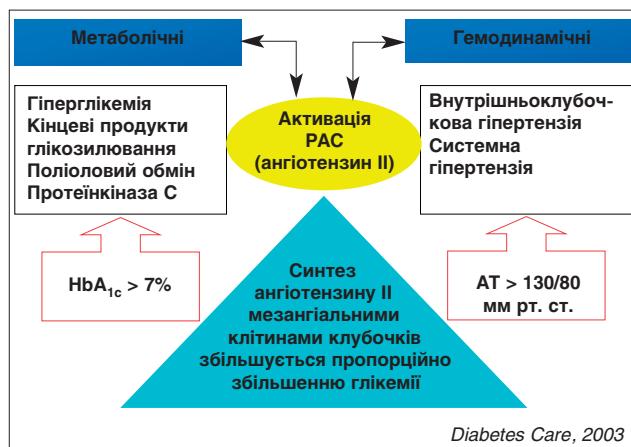


Рис. 2. Механізми розвитку діабетичної нефропатії

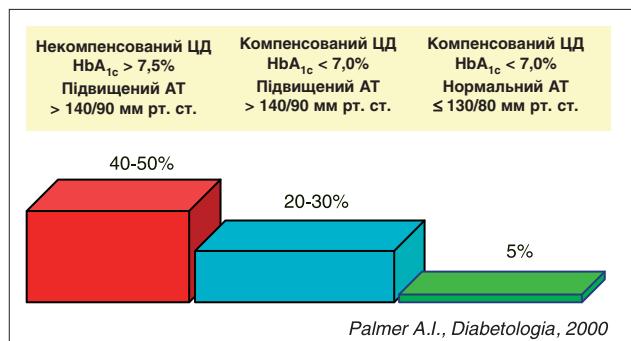


Рис. 3. Частота розвитку діабетичної нефропатії залежно від якості контролю факторів ризику

На сучасному етапі до цукрознижувальних препаратів, дозволених для застосування у хворих із ураженням нирок, відносять: діабетон MR, глюренорм, новонорм, амарил, інсуліні. За даними багатьох масштабних досліджень, максимальний нефропротективний ефект у хворих на ЦД справляють препарати, що блокують ренін-ангіотензинову систему та активність ангіотензину II – інгібітори АПФ та селективні блокатори рецепторів ангіотензину I. Це підтверджено і рекомендаціями ВООЗ. За даними Ендокринологічного наукового центру РАМН, спостереження за хворими на ЦД 1-го типу впродовж 15 років показало, що при незадовільному контролі АТ (> 145/95 мм рт. ст.) темп зниження швидкості клубочкової фільтрації становив > 11 мл/хв/рік, що призводило до розвитку ХНН у середньому через 7-10 років від початку протеїнурії. Водночас при постійній підтримці нормального рівня АТ (< 125/83 мм рт. ст.) темпи зниження швидкості клубочкової фільтрації не перевищував 1,5 мл/хв/рік, що зберігало фільтраційну функцію нирок у нормі.

Більшість доповідей були присвячені проблемам та перспективам лікування ЦД 1-го та 2-го типів.

Відомо, що найважливішим у попередженні ускладнень ЦД є підтримання його компенсації. Останні рекомендації щодо цього представлені в таблиці.

Відомо, що на момент встановлення діагнозу ЦД 2-го типу у хворих вже наявні мікросудинні ускладнення: ретинопатія (21%), нефропатія (18%), еректильна дисфункция (20%), нейропатія (12%). За даними UKPDS, зниження HbA_{1c} лише на 1% приводить до зниження діабетичних ускладнень: мікросудинних (у тому числі ниркової недостатності, сліпоти) на 37%, ампутацій нижніх кінцівок – на 43%, смерті внаслідок ЦД – на 21%, інфарктів – на 14%, інсультів – на 12%.

З самого початку перевагу слід віддавати сучасним цукрознижувальним препаратам, що здатні зберігати кількість та функцію β -клітин та забезпечувати прямий кардіоваскулярний захист.

На сьогоднішній день використовують 5 видів медикаментозних препаратів:

1. Сульфаниламідні засоби та репаглінід (стимулюють синтез та секрецію інсуліну).
2. Бігуганіди (метформін) (підвищують чутливість периферичних тканин до інсуліну та зменшують утворення глюкози в печінці).
3. Глітазони (підвищують чутливість до периферичних тканин до інсуліну).
4. Акарбоза (сповільнює всмоктування глюкози в шлунково-кишковому тракті).
5. Інсулін.

Найбільш широковживаними серед препаратів, які протягом 40 років застосовують у терапії ЦД 2-го типу, є похідні сульфонілсечовини. Їх дія пов’язана зі стимулюванням секреції інсуліну, що відбувається завдяки зв’язуванню із відповідним рецептором сульфонілсечовини у підшлунковій залозі. Проте, окрім підшлункової залози, ці рецептори також розміщені у міокарді та судинній стінці. У разі їх блокування виявляється негативна дія препарату на організм. До того ж тривале блокування рецептора сульфонілсечовини зумовлює втрату чутливості та передчасне виснаження β -клітин. Через низку вищезгаданих недоліків постало питання про створення сучасного цукрознижувального засобу. У доповідях були представлені дані щодо позитивних

Таблиця. Критерії компенсації цукрового діабету

	Здорові	ADA	AACE	IDF	ADA/EASD
HbA _{1c} , %	< 6,0	< 7,0	≤ 6,5	< 6,5	< 7,5
Глікемія нащє, ммоль/л (мг/дл)	< 5,6 (< 100)	5,0-7,2 (90-130)	≤ 6,0 (≤ 110)	< 6,0 (< 110)	3,9-7,2 (70-130)
Постпрандіальний пік, ммоль/л (мг/дл)	< 7,8 (< 140)	< 10,0 (< 180)	< 7,8 (< 140)	< 8,0 (< 145)	< 10,0 (< 180)

Примітки: ADA – American Diabetes Association (Американська діабетична асоціація); AACE – American Association of Clinical Endocrinologist (Американська асоціація клінічних ендокринологів); IDF – International Diabetes Federation (Міжнародна діабетична федерація); EASD – European Association for the Study of Diabetes (Європейська асоціація з вивчення діабету).

ефектів використання нових препаратів сульфонілсечовини останнього покоління – гліклазиду та глімепіриду. Цим засобам властива економна інсульнісекретуюча дія, що поєднується з вираженими екстрапанкреатичними ефектами, що пояснюють їх подібну до глібенкламіду цукрознижувальну активність, але з меншою частотою гіпоглікемічних станів та меншим приростом ваги. Зручність та ефективність однократного прийому може бути ключовим фактором при дотриманні режиму та схеми лікування хворими на ЦД.

У доповідях наведені доказові дані щодо ефективності використання глімепіриду на всіх стадіях еволюції ЦД 2-го типу (монотерапія, подвійна та навіть потрійна комбінована пероральна терапія метформіном і тіазолідиніонами у поєднанні з інсульнотерапією). Важливо, що збереження препаратів сульфонілсечовини в терапії хворих на ЦД дозволяє зменшити добову дозу інсульніту на третину. Більше того, ефективність глімепіриду щодо впливу на феномен «економної секреції інсульніту» на 10% вищий порівняно з іншими препаратами сульфонілсечовини.

Стратегія лікування хворих на ЦД 2-го типу на різних етапах представлена на рисунку 4.

Обговорювали також стратегію і тактику лікування хворих інсульнітом. Так, для пацієнтів із ЦД 2-го типу рекомендовано якомога раніше призначати інсульні у разі неефективності пероральної терапії, оскільки рання інсульнотерапія достовірно покращує функцію β -клітин, допомагає забезпечити успішний метаболічний контроль та запобігти розвитку та прогресуванню ускладнень ЦД. Використання інсульніту пов’язане з підвищеним ризиком гіпоглікемій. Саме тому в провідних лабораторіях світу проводять розробку інсульнінових аналогів. Це інсульніни, які виробляють шляхом модифікації молекулярної структури людського інсульніту, в результаті чого відбувається вироблення інсульніту з іншими фармакокінетичними властивостями. Вони представлені на

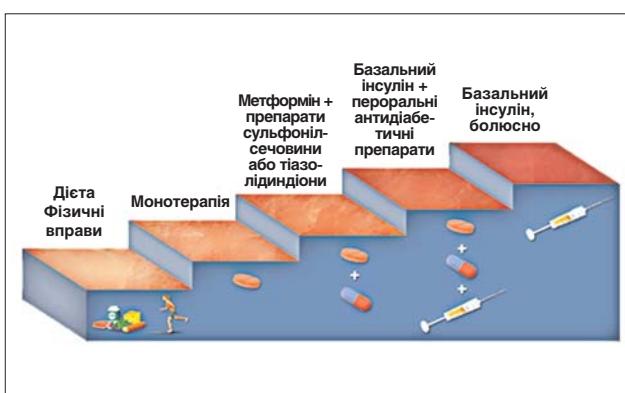


Рис. 4. Стратегія лікування хворих на ЦД 2-го типу

ринку України аналогами інсульніну ультракороткої дії (новорапід, Novo Nordisk, та епайдра, sanofi-aventis) та подовженої дії, без пікових інсульнінів (левемір, Novo Nordisk, і лантус, sanofi-aventis). Застосування цих інсульнінів дозволяє більш точно імітувати фізіологічний профіль секреції інсульніну у здорових осіб, достовірно знижує рівень глікемії – на 46-70%, нормалізує показники глікемії та рівень HbA_{1c}, покращує загальне самочуття хворих.

Щодо лікування ускладнень ЦД представлені пеконклави дані успішного використання сірковмісних препаратів та засобів ліпоєвої кислоти в лікуванні автономної та периферичної полінейропатії.

Алгоритм лікування хворих із синдромом діабетичної стопи представлений на рисунку 5.



Рис. 5. Алгоритм лікування хворих із синдромом діабетичної стопи

Застосування даної схеми дозволило досягти загоєння нейропатичних трофічних виразок майже у 90% випадків, що співпадає з даними західних клінік. Розроблений алгоритм лікування дозволяє уникнути високих ампутацій нижніх кінцівок більш ніж у 90% випадків.

Значну увагу було приділено також метаболічному синдрому. Відмічено, що у хворих на ЦД 2-го типу високий ризик кардіоваскулярної патології – одна із найбільш розповсюджених причин смертності даної категорії хворих і сягає 55%. У зв’язку з цим контроль рівня АТ знижує розвиток всієї серцево-судинної патології на 51%; контроль рівня ліпідів знижує ризик смертності від ішемічної хвороби серця на 36%; корекція рівня глікемії – частоту розвитку інфаркту міокарда на 16%.

На з’їзді також були представлені наукові роботи молодих вчених. Деякі з них були нагороджені преміями. Взагалі доповіді проводилися на високому сучасному рівні і були пізнавальні як для ендокринологів, так і для фахівців інших спеціальностей.



ГЕНЕРАЛЬНИЙ
ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР

Генеральний
інформаційний
спонсор



Генеральний
науково-інформаційний
спонсор



Генеральний
інформаційний
спонсор в співпраці
з лікарями



Генеральний
партнер
в галузі ліків



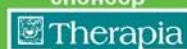
Головний
науковий
медіа-партнер



Ексклюзивний
медіа-партнер



Інформаційний
спонсор



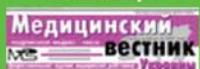
Головний
інформаційний
спонсор з фармації



Почесний
інформаційний
спонсор



Інформаційний
спонсор



ПІД ПАТРОНАТОМ КАБІНЕТУ МІНІСТРІВ УКРАЇНИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

Ліки та Життя

У МІЖНАРОДНИЙ
МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ КОНГРЕС

Спеціалізована виставка
АПТЕКА 2008

5-8 лютого 2008

Палац мистецтв "Український дім"
Київ, вул.Хрещатик, 2



В рамках Конгресу та виставки
діятимуть:

- дискусійні клуби
- навчальні школи
- майстер-класи

визначатиметься:

- кращий рекламний макет
- ексклюзивний стенд
- презентація

ЦЕЙ КОНГРЕС ВАМ НЕОБХІДНИЙ!

Реєстраційна карта делегата

П.І.Б. _____

Сфера практичної діяльності _____

Місце роботи _____

Посада _____

Домашня адреса _____

Для участі в

МІЖНАРОДНОМУ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНУМУ КОНГРЕСІ "ЛІКИ ТА ЖИТТЯ"
заповніть реєстраційну карту та надішліть її організатору
поштою, факсом чи E-mail

Адреса організаторів:

пров. Шевченка, 13/21, оф.9, Київ, Україна, 01001

Тел.: 461 90 20, тел./факс: 278 08 38,

e-mail: vision@expo-msi.com.ua



Обґрунтування патогенетичної антигомотоксичної терапії кардіальних аритмій у дітей з ендотеліальною дисфункцією

Основне місце в структурі серцево-судинних захворювань у дітей займають порушення серцевого ритму та провідності. Їхнє значення визначається широкою розповсюдженістю, схильністю до хронічного перебігу та високим ризиком раптової смерті. Так, за останнє десятиріччя в Україні відмічається чотирикратне збільшення випадків даної патології у дитячій популяції [1, 4]. За даними різних авторів, розповсюдженість серцевих аритмій становить 10–38% (Майданник В.Г., 2002; Школьникова М.А., 2005). Крім того, формування патологічного фону для реалізації захворювань серцево-судинної системи у дорослих відбувається саме в дитинстві, а пізні діагностика та неадекватна оцінка прогнозу у дітей лежать в основі високої захворюваності та смертності у старших вікових групах.

Серед причин кардіальних аритмій у дітей виділяють: органічні ураження міокарда запального або дистрофічного характеру, вплив різних екстракардіальних факторів, порушення центральної та вегетативної нервової регуляції серцевої діяльності, порушення обміну речовин у міокарді (зміни електролітів, вуглеводів, жирних кислот), порушення гуморальної регуляції, а саме вмісту в крові ацетилхоліну, катехоламінів, гістаміну, серотоніну, продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) тощо.

Молекулярною основою розвитку та формування аритмії є порушення мембраниого апарату клітини, що зумовлює зсув нейрогуморальної регуляції, і, як наслідок, зміни у системі вторинних месенджерів. Так, при дії несприятливих факторів, в умовах гіпоксії та ішемії, активується ПОЛ та знижується активність антиоксидантної системи захисту, що веде до пошкодження мембрани кардіоміоцитів. Пусковим сигналом для цих процесів є оксидантний стрес – надмірна продукція та накопичення у стінці судин кисеньзалежних вільних радикалів [9, 7, 23]. Продукти вільнопардикального окислення змінюють фазові властивості мембрани кардіоміоцитів та сприяють збільшенню електричної гетерогенності міокарда.

Відомо, що в клітинах людини метаболізується в середньому близько 10^{12} молекул кисню за добу, при цьому утворюється близько $3 \cdot 10^9$ молекул H_2O_2 за годину. Серед продуктів ПОЛ найбільше значення мають вільні радикали кисню – супероксид аніон ($O \cdot$) та гідроксильний радикал ($OH \cdot$). Важливе значення має і перекис водню (H_2O_2), який порівняно з іншими радикалами характеризується меншою реактивністю, але є більш ліпофільним, завдяки чому

здатен переміщатися на великі відстані та утворювати гідроксильний радикал. У серці вільні радикали можуть утворюватися в мітохондріях кардіоміоцитів, ендотелію капілярів, нейтрофілах (схема 1).

Надлишок пероксинітрату в крові та тканинах міокарда призводить до тяжких метаболічних порушень, скротливої дисфункції, розвитку аритмій. Аритмогенний ефект пероксинітрату зумовлений його пошкоджуючою дією на ліпідне оточення калієвих та натрієвих каналів сарколеми кардіоміоцитів та порушенням нормального розподілення іонів натрію та калію між міоплазмою та позаклітинним простором. Не виключена і пряма дія пероксинітрату на функцію іонних каналів сарколеми шляхом нітрозування та/або окислення відповідних канальчуків.

Максимальна пошкоджуюча дія кисневих радикалів у міокарді здійснюється саме на провідну систему серця, що підтверджується антиаритмічним ефектом антиоксидантів. Ініціація ПОЛ веде до утворення кон'югованих шифованих основ фосфоліпідів та малоноальдегідо-подібних продуктів, які викликають порушення упорядкованої орієнтації молекул фосфоліпідів, ліпопротеїдних міжмолекулярних взаємодій та конфігурацію базальної мембрани. Це призводить до підвищення в'язкості, зміни фазових властивостей та електричного опору мембрани. Виявлено кореляцію між наявністю порушення серцевого ритму та величиною коефіцієнта малоновий диальдегід – глутатіонпероксидаза: у пацієнтів з аритміями він був значно збільшений, тоді як за їх відсутності не відрізнявся від норми [2, 9].

Активування процесів ПОЛ призводить до підвищеного утворення лізофосфоліпідів, яким також властива аритмогенна дія. Відмічено, що ці речовини можуть викликати різноманітні зміни потенціалу дії, зменшуючи його в одних та збільшуючи в інших кардіоміоцитах, що сприяє збільшенню електричної гетерогенності міокарда. Пригнічуючи більшість компонентів трансмембраних потоків, лізофосфоліпіди викликають уповільнення провідності, сприяючи таким чином розвитку аритмій по типу re-entry. Деякі автори відмічають інгібіторну дію продуктів ПОЛ на простациклінсінтезазу, при цьому саме простациклін має антиаритмічну активність [8, 19]. Ці електрофізіологічні зміни, здебільшого опосередковані кальцієвим перевантаженням, пов'язаним із коливаннями вивільнення кальцію із саркоплазматичного ретикулума при оксидантному стресі.

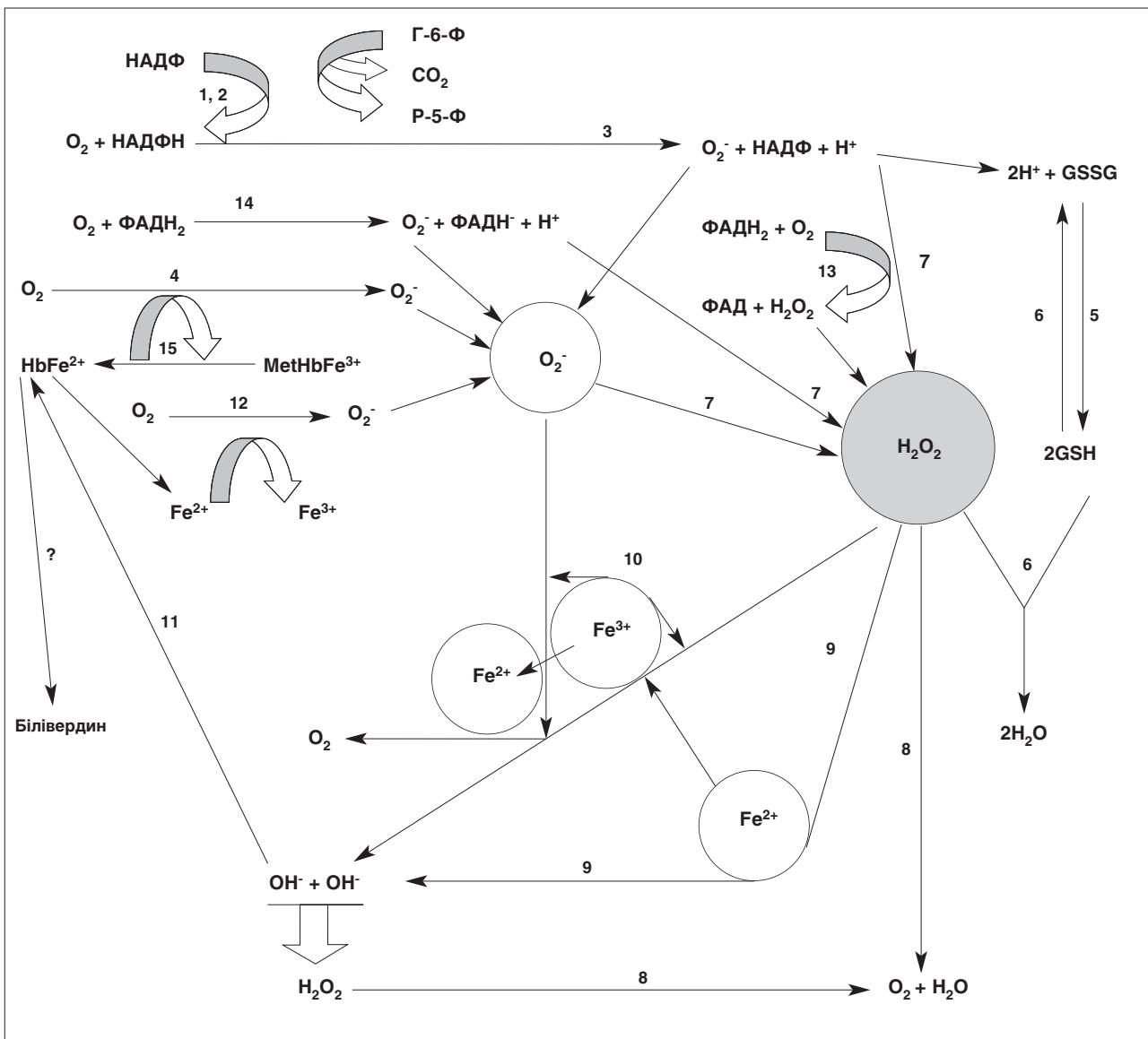


Схема 1. Основні ферментативні та самовільні шляхи генерації та зневаждження вільних радикалів у еритроцитах [27]

1 – глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа; 2 – фосфоглюконатдегідрогеназа; 3 – НАДФ-оксидаза; 4 – спонтанне окислення Hb в MetHb; 5 – глутатіонредуктаза; 6 – глутатіонпероксидаза; 7 – супероксиддисмутаза; 8 – каталаза; 9 – спонтанна реакція Фентона з Fe^{2+} ; 10 – спонтанна реакція Хабер-Вайса з Fe^{3+} ; 11 – вивільнення Fe^{2+} з Hb під дією OH⁻; 12 – одноелектронне відновлення O_2 за наявності вільного Fe^{2+} ; 13 – $FADH_2$ -оксидаза; 14 – FAD -залежна дегідрогеназа; 15 – метгемоглобінредуктаза.

Показники ПОЛ у хворих із порушенням серцевого ритму підвищуються навіть за відсутності ознак атеросклерозу та ішемічної хвороби серця. Насамперед це стосується дитячої популяції. Так, виявлено, що у дітей зі стійкими аритміями рівень продуктів ПОЛ був достовірно вищим, ніж у контрольній групі. Це підтверджувалося позитивним лікувальним ефектом антиоксидантів у комплексній терапії миготливої аритмії, синдрому подовженого інтервалу Q-T, синдрому слабкості синусового вузла.

Доведено тісний зв'язок активації ПОЛ та стресу, що пов'язано з симпатичною активацією та гіперкатехоламінією. Прооксидантна дія надлишку адреналіну в міокарді пов'язана з аутоокисленням останнього до аутохрому, ксантину – до сечової кислоти за рахунок активації ксантиноксидази та посилення гідролізу АТФ, пригніченням активності ферментів антиоксидантного

захисту та активацією фосфоліпаз [16]. Відмічено, що у дітей з екстрасистолією, миготливою аритмією та підвищеним рівнем тривожності (за даними психологічного тестування), рівень продуктів ПОЛ у крові достовірно вищий, ніж у дітей із більш сприятливим психо-емоційним фоном. Таким чином можна виявити певне «хібне коло»: активація процесів ПОЛ сприяє виникненню аритмії, яка, виступаючи сильним стресом для дитини, сама стимулює перекисне окислення.

Поряд із гуморальними факторами, що мають величезне значення в аритмогенезі, значна роль належить гемореології, а саме ендотеліальній дисфункції.

Серед показників, що визначають мікроциркуляцію, найважливішими є в'язкість крові, гематокрит, концентрація високомолекулярних білків, адгезія та агрегація еритроцитів і тромбоцитів [2, 6, 23]. Безумовно, універсальним регулюючим фактором мікроциркуляції є

оксид азоту (NO). Дефіцит NO призводить до порушення судинного тонусу з розвитком вазоконстрикції, збільшення агрегації тромбоцитів, проліферативних змін у судинній стінці, активації прозапальних цитокінів.

Погіршання реологічних властивостей крові призводить до зниження порогу фібріляції. Участь формених елементів крові в аритмогенезі зумовлюється двома механізмами:

- утворенням мікроагрегатів у просвіті судини, що погіршує перфузію міокарда та призводить до гіпоксії;

- вивільненням з тромбоцитів біологічно активних речовин, що не тільки збільшують агрегацію, але й мають проаритмічну дію (тромбоксан, тромбоцитактивуючий фактор, серотонін, циклічні нуклеотиди) [2, 6, 9].

Слід відмітити, що і сама аритмія призводить до активації факторів гемореології та гемостазу, можливо, за рахунок гіперкатехоламінієї. Так, відмічено, що у пацієнтів із синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта і пароксизмальною тахікардією, збільшується вміст β -тромбо-глобуліну та фібринопептиду в крові, причому на фоні тахікардії рівень цих речовин додатково збільшується (схема 2).

При органічних ураженнях міокарда, гіпоксії, ендотеліальні дисфункциях призначення антиаритмічних препаратів не впливає на патогенез захворювання, а діє лише на електрофізіологічні властивості міокарда. Крім того, більшість класичних антиаритмічних препаратів мають численні побічні дії, що значно обмежує їх застосування у дітей. Тому виявлення нових, досі не відомих аритмогенних факторів та пошуки препаратів саме патогенетичної дії залишається відкритим питанням, особливо в педіатрії.

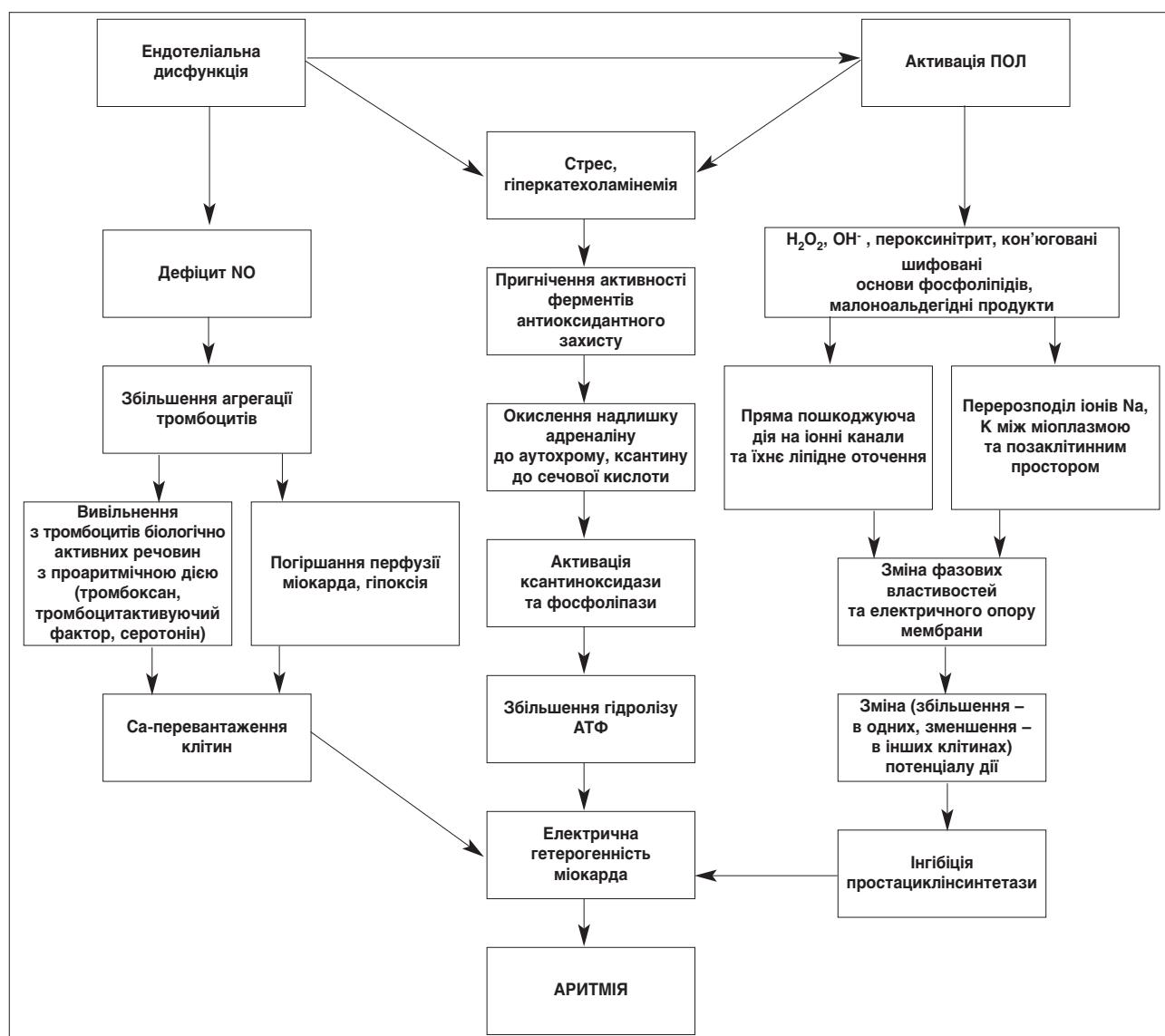
Існують дані щодо перспективи використання коректорів ендотеліальної дисфункциї у лікуванні та профілактиці аритмій серця [2, 6, 7, 19]. Найчастіше з цією метою призначають наступні групи лікарських засобів:

- метаболітні препарати, що впливають на енергетичні процеси (триметазидин, мілдронат, кардонат, АТФ);

- анаболічні стероїдні та нестероїдні препарати (калію оротат, інозин);

- засоби, що зменшують потребу міокарда в кисні та покращують кровопостачання: нітрати (нітрогліцерин, ізосорбіду мононітрат, ізосорбіду дінітрат); антиоксиданти (вітамін С, токоферол, тіотриазолін, церулоплазмін, мексидол, елокситин);

- інгібітори Na-K-помпи (амілорид);



- антагоністи ендотеліну (бозентан);
- антикоагулянти, засоби, що впливають на реологію крові (трентал, гепарин) [24, 27, 29].

Останнім часом збільшується питома вага населення, котре користується засобами альтернативної медицини, зокрема антигомотоксичної. Антигомотоксична терапія – концепція лікування, створена доктором Г.-Г. Рекевегом (1905-1985) і базується на засадах гомотоксикології, вчення про механізми впливу гомотоксинів на організм, процеси їх утворення, накопичення, метаболізм і виведення [31].

У сучасній кардіології дитячого віку ефективно використовують такі препарати антигомотоксичної терапії: кралонін (при тахіаритмії, екстрасистолії, кардіалгіях різного генезу), ангіо-ін'ель (зокрема при кардіалгіях), кор композитум (для лікування серцевої недостатності), коензим композитум, убіхіон композитум, каталізато-

ри циклу лімонної кислоти (при метаболічних порушеннях) тощо. При інфекційних запальних ураженнях міокарда застосовують енгістол, грипп-хеель, ехінацею композитум С [5, 11-15, 20, 26].

Враховуючи вищенаведені погляди щодо механізму розвитку аритмій серця, однією з можливих схем патогенетичної терапії порушень серцевого ритму та провідності у дітей антигомотоксичними засобами доцільно є наступна схема антигомотоксичної терапії:

- дренажні засоби на серцевий м'яз (галіум-хеель);
- вплив на провідну систему серця, нормалізація роботи іонних каналів, усунення метаболічних порушень у міокарді (кралонін);
- вплив на гуморальну (гемореологічну) ланку розвитку серцевих аритмій, усунення метаболічних порушень у клітинах (в тому числі коронарних судин) – ангіо-ін'ель.

Таблиця. Порівняльна характеристика нітратів та антигомотоксичних препаратів [7, 8, 21]

	Нітрати	АГТ	
Препарати	Нітрогліцерин, ізосорбіду мононітрат, ізосорбіду дінітрат, ізосорбіду трінітрат	Кралонін	Ангіо-Ін'ель
Форма випуску	Сублінгвальні: гранули, таблетки, аерозолі (спреї); букальні: пластинки, таблетки; оральні: таблетки (мітте, форте), драже, капсули, розчини; парентеральні: для внутрішньовенного введення; трандермальні: мазі, пластири, диски	Краплі 30 мл у флаконі-крапельниці	Розчин для ін'єкцій – 5 ампул по 1,1 мл; вводять п/ш, в/ш, в/м, в/в, можливе застосування «ампул для пиття»
Ефекти	Вазодилатаційний, антишемічний, антиангінальний, антинацицептивний, антиагрегаційний, ангіопротекторний	Антиаритмічний, коронаролітичний, антишемічний, антиангінальний, заспокійливий, гіпотензивний, десенсибілізуючий, позитивний інотропний, негативний хронотропний ефект, нормалізує процеси збудливості та гальмування в ЦНС	Модулююча дія на ендотелій судин, ангіопротекторний, антиагрегаційний, антиоксидантний, антиаритмічний, кардіотрофічний, гіпотензивний, спазмолітичний ефект
Механізм дії	Донатор NO – активація цГМФ (зменшення кальцію в цитозолі, зменшення активності фосфоліази С, зменшення фосфорилювання легких ланцюгів міозину) – вазодилатація, що призводить до зменшення притиску крові до серця (переднавантаження): зменшення кінцево-діастолічного тиску лівого шлуночка, зниження напруження його стінки, зменшення потреби міокарда у кисні, збільшення ударного об'єму серця, покращення капілярного кровотоку, вазодилатація мозкових судин та судин малого кола кровообігу	Сприяє вивільненню NO – вазодилатація, активує Cat+-залежні K+-канали і тим самим забезпечує вазодилатацію, антиаритмічний ефект зумовлений блокадою K+-каналів та вихідного току K+, що викликає збільшення тривалості потенціалу дії реполяризації та періоду рефрактерності, зменшує потребу міокарда в кисні	Нормалізує тканинний метаболізм в умовах оксидантного стресу, активує ферменти циклу трикарбонових кислот
Показання	NB! У дітей нітрати застосовують лише в терапії серцевої недостатності	Вегетативна дисфункция, кардіалгії, порушення серцевого ритму та провідності (миготлива аритмія, пароксизмальна тахікардія) фізичне та емоційне перенапруження, постінфекційний міокардит, «спортивне серце», ішемічна хвороба серця, артеріальна гіpertenzія	Вегетативна дисфункция, міокардит, перикардит, кардіалгії різного генезу, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, цереброваскулярна патологія
Протипоказання	Погана індивідуальна переносимість: головний біль, гіпотензія, тахікардія, колапс, алергічна реакція, інфаркт міокарда, крововилив у мозок, церебральна ішемія, тампонада серця (у разі внутрішньовенного введення), тяжка анемія; токсичний набряк легень, постуральна гіпотензія, гіпертрофічна кардіоміопатія, закритокутова глаукома, пошкодження слизової облонки ротової порожнини	Відсутні	При тиреотоксикозі використовувати під контролем лікаря (Plumbum jodatum може збільшити активність щітоподібної залози)
Побічна дія	Головний біль, відчуття розпиряння в голові, шум у вухах, почервоніння обличчя, запаморочення, серцебиття, тахікардія (рефлекторна), гіпотензія (до колапсу), печіння, поколювання слизової облонки у місці розташування препарату, зуд, нудота, блювання, меттемоглобінемія, парадоксальна реакція – напад ішемії, негативна реакція «післяді», тахіфілаксія, феномен обкрадування, ефект відміни	Не виявлена	Не виявлена
Дозування	Нітрогліцерин у дозі 0,5-1,0 мг/кг/хв внутрішньовенно крапельно Нітропрусид натрію у дозі 0,5-1,0 мг/кг/хв внутрішньовенно крапельно Нітросорбід у дозі 2-4 мг/кг/добу всередину	Новонароджені та діти віком до 1 року – 1-2 краплі; 1-3 роки – 3 краплі; 3-6 років – 5 крапель; з 6 років – 10 крапель тричі на добу, можлива «ініціююча методика»	Новонароджені та діти віком до 1 року – 1/6 ампули; 1-3 роки – 1/4 ампули; 3-6 років – 1/3-1/2 ампули; з 6 років – 1 ампула 1-3 рази на тиждень

Галіум-хеель (краплі, 30 мл) містить: Galium aparine D3, Galium mollugo D3, Sedum acre D3, Sempervivum tectorum D4, Clematis recta D4, Thuja occidentalis D3, Caltha palustris D3, Ononis spinosa D4, Juniperus communis D4, Hedera helix D4, Betula alba D2, Saponaria officinalis D4, Echinacea angustifolia D5, Calcium fluoratum D8, Phosphorus D8, Aurum metallicum D10, Argentum metallicum D8, Apis mellifica D12, Acidum nitricum D6, Pyrogenium Nosode D6, Urtica urens D3.

Галіум-хеель – універсальний дренажний препарат, який діє на клітинному рівні, активуючи дезінтоксикаційні та дренажні процеси в сполучній тканині, що призводить до виведення гомотоксинів та регресивної вікаріації. На відміну від засобу лімфоміозот, є препаратом вибору для дренажу при захворюваннях щільних паренхіматозних органів, що мають велику кількість клітин (м'язи тощо).

Багатокомпонентний склад препаратору галіум-хеель забезпечує високу ефективність його при лікуванні захворювань шкіри та слизових оболонок (Sempervivum tectorum, Clematis recta, Thuja occidentalis, Caltha palustris, Acidum nitricum, Urtica urens), шлунково-кишкового тракту (Sedum acre, Thuja occidentalis, Juniperus communis, Calcium fluoratum, Hedera helix, Phosphorus), сечовивідної та статевої систем (Galium aparine, Clematis recta, Juniperus communis, Betula alba, Phosphorus, Argentum metallicum, Urtica urens), дихальної (Hedera helix, Calcium fluoratum, Argentum metallicum), імунної (Pyrogenium Nosode, Galium mollugo, Echinacea angustifolia) та нервої систем (Thuja occidentalis, Phosphorus, Argentum metallicum). Доведена виражена позитивна дія препаратору і на серцево-судинну систему: галіум-хеель із успіхом використовують для лікування ревматизму, артеріальної гіpertензії, кальцинозу судин, кровотеч, системних захворювань сполучної тканини (Thuja occidentalis, Calcium fluoratum, Phosphorus, Aurum metallicum) [10, 11, 13].

У педіатричній практиці широко використовують кралонін (краплі, 30 мл) – препарат на основі рослинних і мінеральних компонентів. До його складу входять: Crataegus, Kalium carbonicum D3, Spigelia anthelmia D2.

Crataegus (екстракт із листя, квітів, плодів глоду, що міститься в препараторі у динамізованому вигляді f-фіто) позитивно впливає на ендотелій судин (сприяє вивільненню NO, активує Ca^{+} -залежні K^{+} -канали і тим самим забезпечує вазодилатацію), має антиаритмічну дію (за своїми властивостями відповідає антиаритмічним препараторам III класу), володіє кардіо- та вазопротекторними властивостями, посилює скоротливість міокарда та водночас зменшує його чутливість [3, 11]. У вигляді потенційованої тінктури Crataegus кралонін оптимізує роботу серця: має позитивний інотропний ефект (збільшує силу та зменшує частоту серцевих скорочень) за рахунок підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію, нормалізації обмінних процесів у міокарді, знижує потребу міокарда у кисні, покращує коронарний кровообіг, завдяки чому зменшує прояви ішемії та купірує бальовий синдром [5, 10, 13].

Spigelia (Спігеля протиглистяна) використовують при клапанних вадах серця, кардіалгіях, спричинених за-пальними захворюваннями міокарда, серцебітті,

ішемічній хворобі серця. Kalium carbonicum (карбонат калію) ефективний при колючому болю в серці, аритміях, після перенесених інфекційних захворювань, астенії. Spigelia та Kalium carbonicum підсилюють дію глоду на серцево-судинну систему, тому лікувальний ефект настає швидше і триває довше, ніж при використанні однокомпонентних препаратів на основі глоду.

Кралонін має виражену дію на центральну та периферичну нервову систему: знижує збудливість нервоївої системи, усуваючи психоемоційне напруження без гальмівного ефекту (сонливість, порушення уваги), має заспокійливу дію, сприяє спокійному тривалому сну.

Ангіо-ін’ель (ампули, 1,1 мл) – багатокомпонентний антигомотоксичний препарат (Acidum formicicum D10, Acidum formicicum D30, Acidum formicicum D200, Asclepias tuberosa D10, Asclepias tuberosa D30, Asclepias tuberosa D200, Cactus D10, Cactus D30, Cactus D200, Castoreum sibiricum D10, Castoreum sibiricum D30, Castoreum sibiricum D200, Crataegus D10, Crataegus D30, Crataegus D200, Plumbum jodatum D10, Plumbum jodatum D30, Plumbum jodatum D200; Glonoinum D10, Glonoinum D30, Glonoinum D200, Spigelia D10, Spigelia D30, Spigelia D200), який завдяки вдалому поєднанню нітратів (Glonoinum) та глоду (Crataegus) ефективно впливає як на гуморальні, так і на гемореологічні патогенетичні ланки розвитку аритмій серця [6, 30].

Glonoinum (гомеопатизований алопатичний препарат нітрогліцерин) як компонент препаратору ангіо-ін’ель регулює кровопостачання міокарда завдяки гіпомолекулярному ефекту (D10, D30, D200). При цьому, на відміну від традиційних нітратів (таблиця), він не має типових побічних дій, що властиві їм, не викликає звикання та синдрому відміни [21].

Враховуючи наведені патогенетичні чинники розвитку аритмій серця (оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, дефіцит оксиду азоту), нітрогліцерин як донатор оксиду азоту покращує капілярний кровотік та нормалізує метаболічні порушення, діє на всі наведені ланки розвитку даної патології, але виражені побічні дії значно обмежують застосування нітрогліцерину в дітей. У педіатрії нітропрепарати як периферичні вазодилатори використовують лише у великих дозах коротким курсом при невідкладних станах – для лікування серцевої недостатності (Цибулькін Е.К., 1988; Коваленко В.М., Несукай А.Г., 2004).

Одна з причин обмеженого застосування нітрогліцерину – розвиток тахіфілаксії та синдрому відміни. Даний стан розвивається у відповідь на тривале і часте застосування нітропрепаратів із тривалим періодом напіввиведення і зумовлений окисленням SH-груп міоцитів судин та виснаженням гуанілатциклази та цистеїну зі зменшеннем цГМФ. З метою запобігання розвитку толерантності у дорослій кардіології призначають донатори SH-груп (N-ацетилцистеїн і метионін), інгібітори АПФ, блокатори AT₁-ангіотензинових рецепторів, діуретики. Зрозуміло, що терапія нітропрепаратами у дітей за таких умов на відміну від антигомотоксичних препаратів є недоцільною.

Отже, можна виділити наступні переваги антигомотоксичних препаратів:

- відсутність побічних дій;
- можливість тривалого застосування;
- висока клінічна ефективність як у комплексній терапії, так і в монотерапії;
- комплексність (багатокомпонентність), а отже широкий спектр дії;
- сумісність із іншими препаратами;
- відсутність протипоказань та обмежень для застосування;
- зручність використання – препарати випускають у різних формах: краплі, спреї, таблетки, свічки, мазі, ампули для парентерального введення (у дітей можна використовувати в якості «питних»);
- висока якість, економічність лікування.

В цілому ж питання патогенезу та лікування порушень серцевого ритму та провідності й досі залишається відкритим. Дослідження ПОЛ як універсального пошкоджуючого фактора клітинних мембрани дозволяє виділити не лише різноманітні рівні кардіальної дезадаптації при аритміях, але й визначити тактику лікування. Можна сподіватися, що подальше вивчення цієї проблеми, зорема виявлення нових аритмогенних чинників та розробка методів дії на них, дозволить покращити результати лікування хворих з аритміями серця.

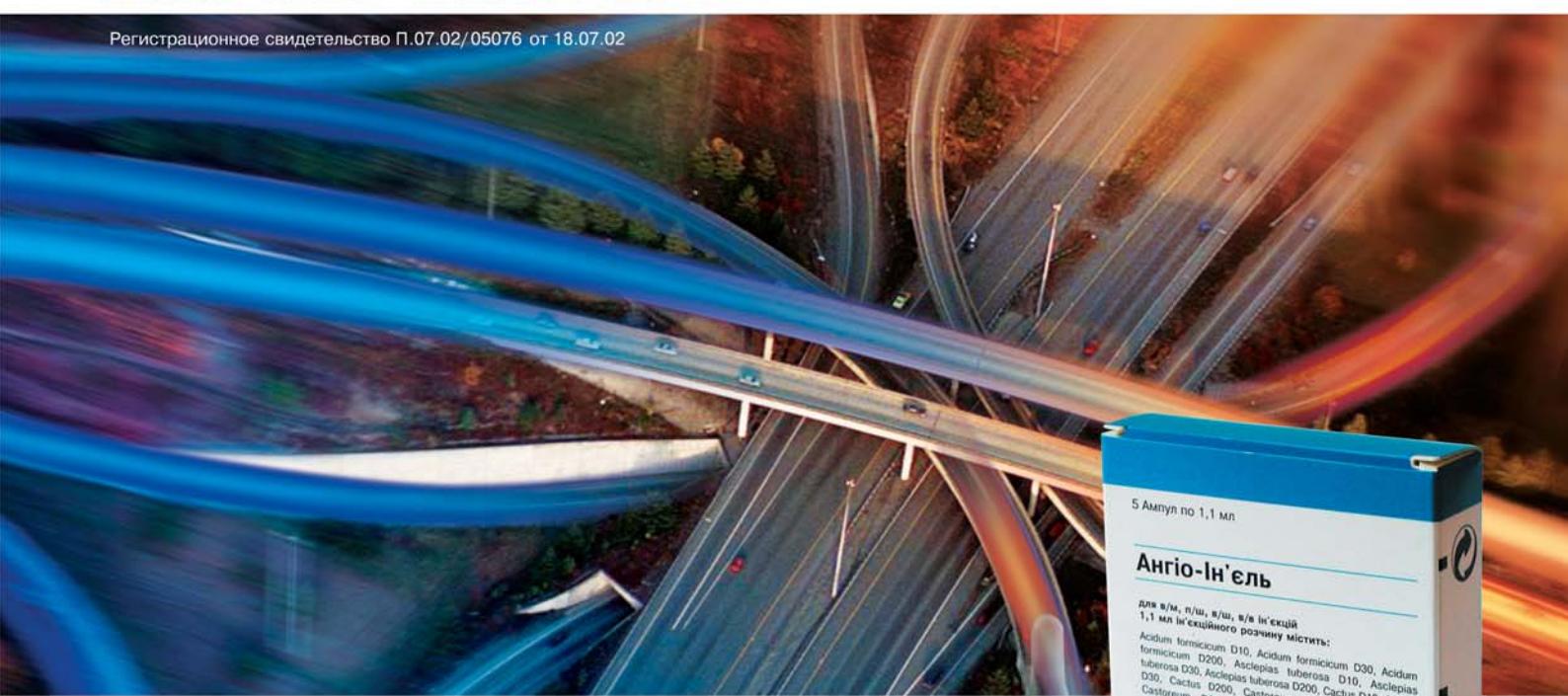
Враховуючи безпечності, хорошу переносимість, доведену ефективність рядом міжнародних багатоцентрових подвійних сліпих плацебо контролюваних досліджень, та багаторічний позитивний клінічний досвід [13, 15, 20], засоби антигомотоксичної терапії залишаються альтернативою при лікуванні даної патології, особливо в дитячій популяції.

Література

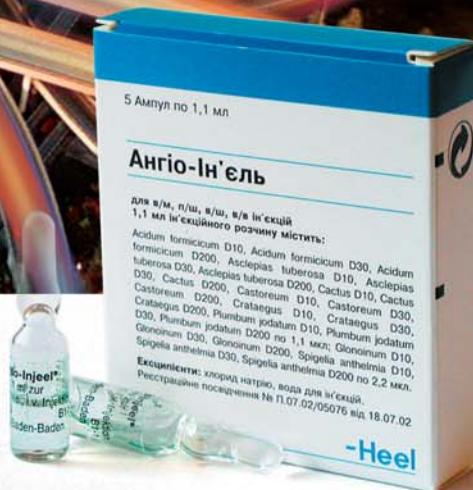
1. Беляєва Л.М., Хрусталева Е.К. Функциональные заболевания сердечно-сосудистой системы у детей. – М.: Амалфея. – 2000. – 208 с.
2. Вахляев В.Д., Недоступ А.В., Царегородцев А.Д., Мазинг М.Ю. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца. Сообщение 2 // РМЖ. – 2004. – № 4. – С. 23-26.
3. Вайзер М., Гегентаймер Л. Терапия сердечно-сосудистых заболеваний препаратом Cralonin // Биологическая терапия. – 2000. – № 3. – С. 20-25.
4. Ващенко Л.В., Лацинская В.А., Кондратьев В.А. Сердечные аритмии в структуре различных патологических состояний у детей // Таврический медико-биологический вестник. – 1999. – № 3-4. – С. 39-41.
5. Волосовець О.П., Кривопустов С.П., Йорданова С.В., Марценюк Ю.О. Досвід застосування антигомотоксичних препаратів у педіатричній кардіології // Актуальні вопросы лечения и профилактики различных заболеваний у детей с помощью антигомотоксических препаратов: Тези доповідей науково-практичної конференції (25 січня 2003 року). – Київ, 2003. – С. 25-26.
6. Волосовець О.П., Кривопустов С.П., Остапчук Т.С. Сучасні погляди на проблему дисфункції ендотелію та можливості її корекції засобами антигомотоксичної терапії // Практична ангіологія. – 2005. – № 1 (01). – С. 26-30.
7. Денисюк В. Профілактика аритмій сердца. Часть 2. Повышение эффективности профілактики аритмий путем коррекции эндотелиальной дисфункции // Ліки України. – 2005. – № 7-8. – С. 35-38.
8. Затейшикова А.А., Затейшиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. – 1998. – № 9. – С. 42-49.
9. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 4. – С. 12-14.
10. Каталог статей русскоязычной версии журнала «Биологическая медицина» 1995-2002. – М.: Арнебия. – 230 с.
11. Комплексные антигомотоксические препараты // Научно-информационный отдел фирмы «Каскад-Медикал» – эксклюзивного представителя фирмы -Heel в Украине. – Киев, 2004. – 279 с.
12. Коноплева Л.Ф. Применение препаратов Cralonin и Cor compositum для лечения нейроциркуляторной дистонии // Биологическая терапия. – 2001. – № 2. – С. 32-27.
13. Кривопустов С.П. Антигомотоксическая терапия в практике современной педиатрии // Здоров'я України. – 2005. – № 4 (113). – С. 35.
14. Кривопустов С.П. Досвід застосування антигомотоксичних препаратів у терапії тонзилгенної кардіоміопатії у дітей // Вестник фізиотерапії и курортології. – 2003. – № 1.
15. Кривопустов С.П., Шамугія Б.К. Антигомотоксическая терапия распространенных заболеваний у детей. – К.: Книга плюс, 2005. – 144 с.
16. Крылов А.А., Крылова Г.С. Аритмии и нарушение проводимости сердца с позиций психосоматики и психотерапии // Клиническая медицина. – 2001. – № 12. – С. 47-49.
17. Майданник В.Г., Глебова Л.П., Андрушенко І.В. Сучасна структура порушень серцевого ритму у дитячому віці // ПАГ. – 2002. – № 4. – С. 7-11.
18. Макаров Л.М. Лекарственная терапия нарушений сердечного ритма у детей // Педиатрия. – 2003. – № 2. – С. 61-66.
19. Малая Л.Т., Балковская Л.Б., Корж А.Н. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. – Харьков: Форсинг, 2000. – 432 с.
20. Марьяновский А.А., Бондаренко Р.А., Татков О.В., Ромасюк С.И., Баранцева Л.П., Откідач С.А. Концепция комплексной терапии биологическими препаратами фирмы «Хеель» заболеваний сердечно-сосудистой системы // Биологическая медицина. – 1997. – № 1. – С. 12-17.
21. Метелица В.И., Давыдов А.Б. Препараты нитратов в кардиологии. – М.: Медицина, 1989. – С. 153-206.
22. Мощич П.С., Гицак Т.В., Марушко Ю.В., Гаєвська А.В. Пропафенон в терапії порушень серцевого ритму у дітей // ПАГ. – 2002. – № 4. – С. 52-55.
23. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Маркеры активации эндотелия (тромбомодулин, антиген фактора Виллебранда и ангиотензинпревращающий фермент): клиническое значение // Клиническая медицина. – 1998. – № 11. – С. 24-26.
24. Несукай Е.Г. Эндотелий – новая мишень для терапевтического воздействия при сердечно-сосудистых заболеваниях // Український кардіологічний журнал. – 1999. – № 6. – С. 82-89.
25. Приходько В.С. Сучасні підходи до діагностики та лікування розладів серцевого ритму у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1998. – № 5. – С. 12-15.
26. Ordinatio Antihomotoxica et Materia Medica // Biologische Heilmittel-Heel GmbH, Baden-Baden, 1990. – 140 p.
27. Сторожук П.Г. Ферменты прямой и косвенной антирадикальной защиты и их роль в инициации процессов оксигенации гемоглобина, антибактериальной защите и делении клеток // Вестник интенсивной терапии. – 2000. – № 3. – С. 8-13.
28. Чекман І.С., Горчакова Н.А., Францурова С.Б., Мінцер В.О. Кардиопротекторы – клинико-фармакологические аспекты // Український медичний часопис. – 2003. – № 6 (38). – С. 18-25.
29. Шилов А.М. Антиоксиданты и антигипоксанты в кардиологической практике // Здоров'я України. – 2004. – № 13-16. – С. 31.
30. Biotherapeutic Index. Ordinatio Antihomotoxica et Materia Medica // Biologische Heilmittel Heel GmbH, Baden-Baden, Germany, 5th edition, 2000. – 539 p.
31. Reckeweg H.H. Homeopathia antihomotoxica. – Baden-Baden: Aurelia Verlag, 1991. – 313 p.

Ангио-Иньель

Регистрационное свидетельство П.07.02/05076 от 18.07.02



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



Открывает новые возможности:

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

Показания:

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

Ангио-Иньель

Улучшает коронарное кровообращение.

Регулирует кровяное давление и периферическое сосудистое сопротивление.

Оказывает ангио- и капилляропротекторное, антиаритмическое, спазмолитическое, гипотензивное действие.

Улучшает трофику миокарда.

Способствует:

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

В начальной стадии сердечно-сосудистых заболеваний, нейроциркуляторной дистонии по гипертензивному и кардиальному типу, с функциональными нарушениями ритма - может применяться монотерапия препаратом Ангио-Иньель.

При стенокардия II-III ФК, инфаркте миокарда, постинфарктном кардиосклерозе - Ангио-Иньель применяется в составе комплексной терапии.

Примечание: для усиления и ускорения обезболивающего и других терапевтических эффектов Ангио-Иньель можно вводить в/в, а также в/к или п/к, сегментарно, паравertebralno, в триггерные и болевые зоны, в точки акупунктуры.

-Heel

Баден-Баден, Германия
www.heel.com.ua

Н.А. Шнайдер, д.м.н., Институт последипломного образования,
ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия Федерального агентства
по здравоохранению и социальному развитию», г. Красноярск, Россия

Детский инсульт

Показатели смертности от сосудистых заболеваний головного мозга в России – одни из наименее высоких в мире. В качестве синонимов зарубежные специалисты обычно употребляют термины «смертность от цереброваскулярных заболеваний» и «смертность от инсульта». Средняя заболеваемость инсультом во взрослой популяции в Российской Федерации (по данным НАБИ, 2003) составляет 4,6 случая на 1 тыс. населения в год, официальная статистика заболеваемости детским инсультом в нашей стране отсутствует. Инсульт не является заболеванием, встречающимся только у людей пожилого возраста. Согласно доступным данным зарубежной медицинской литературы и медицинской статистики, заболеваемость инсультом у детей первого месяца жизни равна таковой у взрослых в возрасте 50–55 лет; средняя заболеваемость детским инсультом (от 1 месяца до 18 лет) – около 7,8 случая на 100 тыс. населения в год. Детский инсульт считается гетерогенным по этиопатогенезу и клиническому течению, поэтому усовершенствование знаний в области детского инсульта необходимо для оказания качественной лечебно-профилактической помощи.

Дефиниция детского инсульта. Инсульт (цереброваскулярный удар) – острое нарушение мозгового кровообращения, которое длится 24 ч и более и сопровождается развитием стойких симптомов поражения центральной нервной системы. Транзиторные ишемические атаки характеризуются внезапностью и кратковременностью дисциркуляторных расстройств в головном мозге, проявляются очаговыми и/или общемозговыми симптомами, проходящими в течение 24 ч.

По типу развития детские инсульты, как и инсульты у взрослых, подразделяют на две большие группы (ишемические и геморрагические), которые в свою очередь делятся на подгруппы в зависимости от патогенеза и характера острого сосудистого поражения головного мозга. Ишемический инсульт (ИИ) у детей и подростков неоднороден, он включает следующие подтипы: тромботический (тромбоэмбический), гемодинамический, лакунарный (глубинный мелкоочаговый инфаркт мозга), инсульт по типу гемореологической микрококклюзии, атеротромботический. Геморрагический инсульт (ГИ) подразделяют на субарахноидальное, субарахноидально-паренхиматозное, паренхиматозное, вентрикулярное кровоизлияние. Кроме того, выделяют нетравматическую субдуральную и эпидуральную гематомы [9, 11, 29].

Терминология детского инсульта несколько отличается от терминологии инсульта у взрослых и включает следующие понятия [1, 15, 20, 31]:

- перинатальный – при развитии заболевания между 28-й неделей гестационного возраста и 1-м месяцем жизни ребенка (после рождения);
- фетальный (пренатальный, внутриутробный) – до рождения ребенка;
- детский – в возрасте от 1 месяца до 18 лет.

Этиология и факторы риска инсульта у детей и подростков отличаются от таковых у взрослых, в первую очередь, по их значимости [1, 9, 11, 20, 25–27]. Основными факторами риска инсульта у новорожденных являются перинатальная черепно-мозговая травма и травма шейного отдела позвоночника с экстравазальной компрессией позвоночных артерий, затем следует серповидно-клеточная анемия (поэтому риск инсульта у чернокожих детей в 2 раза выше, чем у светлокожих). Даже без учета серповидно-клеточной анемии риск инсульта у чернокожих детей все равно остается на 61% выше, чем у светлокожих. Около 50% ИИ у детей обусловлено гипоплазией (аплазией) или окклюзией сосудов, кардиальной патологией, в том числе врожденными и приобретенными пороками сердца. Кроме того, известно, что дети, переболевшие ветрянкой, в 3 раза чаще предрасположены к инсульту, чем в среднем в детской популяции. Риск инсульта у мальчиков на 28% выше, чем у девочек [15, 16, 25].

Анализируя значимость этиологических факторов перинатального инсульта, следует отметить, что ГИ у новорожденных чаще ассоциированы со стремительными родами, низкой массой тела при рождении, разрывами артериальных аневризм и артериовенозных мальформаций; ИИ – с нейроинфекцией (*Haemophilus influenzae*), включая энцефалит и менингит, врожденными пороками сердца и клапанов, экстравазальной компрессией позвоночной артерии, дефицитом протеина C и S, гипергомоцистеинемией, обезвоживанием организма (например при диарее), болезнью моя-моя, гиперкоагуляциями на фоне мутации V фактора Лейдена (fVL).

Этиологические факторы инсульта у дошкольников. ГИ связывают с разрывами артериальных аневризм и артериовенозных мальформаций, васкулитами (инфекционными, аутоиммунными, медикаментозными), заболеваниями крови (гемофилией, болезнью Верльгофа и др.); ИИ – с врожденными пороками сердца и клапанов,

аномалиями развития церебральных сосудов (аплазиями, гипоплазиями, патологической извитостью), антифосфолипидным синдромом, серповидно-клеточной анемией, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания на фоне онкологических заболеваний, специфическими артериитами (болезнью Такаясу, болезнью Кавасаки, системной красной волчанкой, гиперсенситивными васкулитами), гомоцистинурией, полицитемией, болезнью мойа-мойа, MELAS-синдромом (митохондриальная энцефалопатия, лактат ацидоз), травмой шеи с экстравазальной компрессией позвоночных артерий.

Этиология инсульта у детей старшего возраста и подростков. ГИ, прежде всего, ассоциирован с разрывами артериальных аневризм и артериовенозных мальформаций, васкулитами (инфекционными, аутоиммунными, медикаментозными), заболеваниями крови (гемофилией, болезнью Верльгофа и др.), наркоманией (кокаином, амфетамином и пр.); ИИ – с врожденными пороками сердца и клапанов, аномалиями развития церебральных сосудов (аплазиями, гипоплазиями, патологической извитостью), антифосфолипидным синдромом, серповидно-клеточной анемией, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания на фоне онкологических заболеваний, специфическими артериитами (болезнью Такаясу, болезнью Кавасаки, системной красной волчанкой, гиперсенситивными васкулитами), гомоцистинурией, полицитемией, болезнью мойа-мойа, MELAS-синдромом, травмой шеи с экстравазальной компрессией позвоночных артерий, артериальной гипертонией [24, 30, 31].

Эпидемиология инсульта у детей и подростков. Первое исследование заболеваемости ИИ в детской популяции проведено в 1965-1974 гг. в Рочестере (США), его результат составил около 0,6 случая на 100 тыс. детского населения в год. В последующие годы были получены результаты нескольких эпидемиологических, в том числе мультицентровых исследований. Так, Bergan-Koehn (США, 1955-1994) показал, что частота возраст-специфических артериальных ИИ у детей в возрасте до 14 лет составила 1,3, геморрагических – 1,1 случая на 100 тыс. населения. Lynch (1979-2000), изучавший в США эпидемиологию детского инсульта в возрасте от 30 дней до 18 лет, приводит более высокие показатели: ИИ – 7,8, ГИ – 4,1, всего детских инсультов – 11,9 случая на 100 тыс. популяции.

В Швеции эпидемиологическое исследование (Eeg-Olofsson, 1970-1979) продемонстрировало общую заболеваемость инсультом в детской популяции до 14 лет, равную 2,1 случая на 100 тыс. населения в год; исследование Giroud (1985-1993), проведенное во Франции, – более высокую заболеваемость инсультом: 7,9 – ИИ, 5,1 – ГИ, 13 – ишемических и геморрагических инсультов на 100 тыс. населения в возрасте до 16 лет.

Эпидемиологию детского ИИ в Канаде изучал DeVeber (2000), он приводит данные: 2,1 случая на 100 тыс. детского населения в возрасте от 30 дней до 18 лет.

Высокие показатели распространенности инсультов у детей в возрасте до 11 лет обнаружены Al-Sulaiman (1991-1996) в Саудовской Аравии: 29,7 случая на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста в год.

Эпидемиология ГИ у детей основывается в основном на результатах отдельных локальных исследований или описаниях клинических случаев. Заболеваемость ГИ вариабельна, по данным разных авторов, она варьирует от 1,5 до 5,1 случая на 100 тыс. популяции детского населения в год. По данным госпитального регистра ГИ, у детей в Калифорнии (США) число госпитализаций составляет от 1,5 до 6,4 случая на 100 тыс. популяции в год, что ниже таковой при ИИ. Частота ГИ преобладает у мальчиков (медиана – в возрасте 7-8 лет). Okolo 80% геморрагий у детей и подростков – корковой локализации, 20% развиваются в области подкорковых ядер.

Несмотря на высокую значимость этой проблемы с демографической и социально-экономической точек зрения, эпидемиологические исследования инсульта в детской популяции часто локальны по поставленным задачам, очень дороги, поэтому недостаточно всесторонни и проводятся на ограниченной территории планеты. Как следствие, возникают значительные сложности в дальнейшей разработке основ интегральной популяционной стратегии цереброваскулярных заболеваний у детей и подростков. В то же время важность и эффективность широкомасштабных эпидемиологических исследований достаточно очевидна.

Анализ доступных данных зарубежной медицинской литературы, которые отражают результаты локальных и мультицентровых эпидемиологических исследований, посвященных изучению заболеваемости первичным и повторным инсультам, а также данных смертности и летальности от инсульта у детей и подростков демонстрирует наибольшую заболеваемость инсультом у детей первого месяца жизни: 24,7 случая перинатального инсульта на 100 тыс. новорожденных, родившихся в срок более 31-й недели гестационного возраста, и около 28,6 случая – среди детей, родившихся в срок до 31-й недели гестационного возраста, включая 6,7 – ГИ и 17,8 – ИИ. Средний риск перинатального ИИ составляет 1 случай на 4 тыс. родившихся живыми новорожденных и больше среди мальчиков и детей негроидной расы [4, 5, 31].

Заболеваемость детским инсультом в США составляет 7,8 случая на 100 тыс. популяции в год у детей до 1 года и 2-3 случая – от 1 месяца до 18 лет; во Франции около 13 случаев – у детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет.

Заболеваемость детским ГИ (у детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет) диагностируется от 1,5 до 5,1 на 100 тыс. детского населения в год (средняя заболеваемость – 2,9), при этом у детей мужского пола выше, чем у женского – 1,5 : 1 [3].

Заболеваемость детским ИИ (у детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет) варьирует от 0,6 до 7,9 случая на 100 тыс. населения в год, при этом среди мальчиков выше, чем у девочек и составляет 1,5 : 1 [1, 4, 5, 19].

Смертность от детского инсульта в США составляет 0,6 случая на 100 тыс. населения (1-15 лет) в год и выше среди мальчиков и детей негроидной расы [7, 16].

Летальность детского инсульта варьирует, по данным разных авторов, от 7 до 28% [7, 16].

Средний риск повторного инсулита у детей – около 20%, при этом у детей с одним идентифицированным фактором риска (фоновым заболеванием) средний риск

повторного инсульта в пределах 8%, при сочетании двух факторов и более нарастает в геометрической прогрессии и составляет 42% детей, перенесших первичный инсульт [13-16, 25-27, 30, 31].

Клиника детского инсульта. Клинические проявления инсульта у детей в общем не отличаются от таковых у взрослых, однако диагностика его значительно затруднена, особенно у новорожденных и детей первых лет жизни, которые не способны четко идентифицировать или описать свои ощущения, и зачастую не находят достаточного понимания своих проблем у родителей и родственников. Кроме того, среди практикующих врачей (педиатров, детских неврологов, семейных врачей и др.) бытует мнение о том, что инсульт – прерогатива только людей пожилого возраста. Вследствие вышеперечисленных причин диагностируется детский инсульт в большинстве случаев поздно или не устанавливается вовсе, клинические проявления заболевания объясняют иными причинами (переутомлением ребенка, нейроинфекцией неясной этиологии и т. д.) [1-3, 19, 24].

Тревожные признаки развития инсульта у детей – внезапная времененная слабость или бесчувственность лица, верхней или нижней конечности; временные затруднения или потеря речи, трудности в понимании речи; внезапная времененная потеря или ухудшение зрения, особенно на один глаз; ситуация, когда изображение двоится в глазах (ребенок начинает закрывать один глаз при игре, чтении, рисовании, уменьшая выраженность диплопии); необъяснимая головная боль или изменения в привычном для ребенка течении (ощущениях) головной боли; временное головокружение или потеря равновесия; недавнее изменение в характере или умственных способностях. Могут поражаться чувства пространства, ориентации тела и равновесия; ребенку может казаться, что он стоит ровно и прямо, а на самом деле наклонен в одну сторону. У детей, перенесших инсульт, рассеяно внимание, могут быть серьезно нарушены память, способность логически мыслить и рассуждать. Возможна потеря контроля за работой мочевого пузыря или кишечника вследствие перенесенного инсульта, но это, как правило, носит временный характер [5, 6, 16].

Общемозговая симптоматика инсульта заключается в снижении уровня бодрствования от субъективных симптомов и легкого оглушения до глубокой комы; ощущениях затуманенности в голове и легкого оглушения до глубокой комы; головной боли; боли по ходу спинномозговых корешков; могут возникать тошнота и рвота. Объективно (при неврологическом осмотре) диагностируют менингеальную симптоматику в виде напряжения заднешейных мышц; положительных симптомов Кернига, Брудзинского (верхнего, среднего, нижнего), Бехтерева и др.

Очаговая неврологическая симптоматика зависит от типа инсульта (геморрагического или ишемического) и подтипа ИИ [29], а также от локализации, объема инсульта и бассейна кровоснабжения головного мозга (рис. 1-2).

При окклюзии средней мозговой артерии (СМА) развиваются контраполатеральные гемиплегия и гемигипстезия, гомонимная гемианопсия (синдром «трех геми»); контраполатеральный парез взора; афазия (при поражении доминантного полушария); апраксия, агнозия,

асоматогнозия и анозогнозия (при поражении недоминантного полушария). При поражении ветвей СМА возникают неполные синдромы: моторная афазия + контраполатеральный парез руки и лицевого нерва (при окклюзии верхних ветвей СМА); сенсорная афазия (при окклюзии нижних ветвей СМА).

При окклюзии передней мозговой артерии (ПМА) возникает паралич контраполатеральной ноги, контраполатеральный хватательный рефлекс, спастичность с не-произвольным сопротивлением пассивным движениям, абулия, абазия, персеверации и недержание мочи.

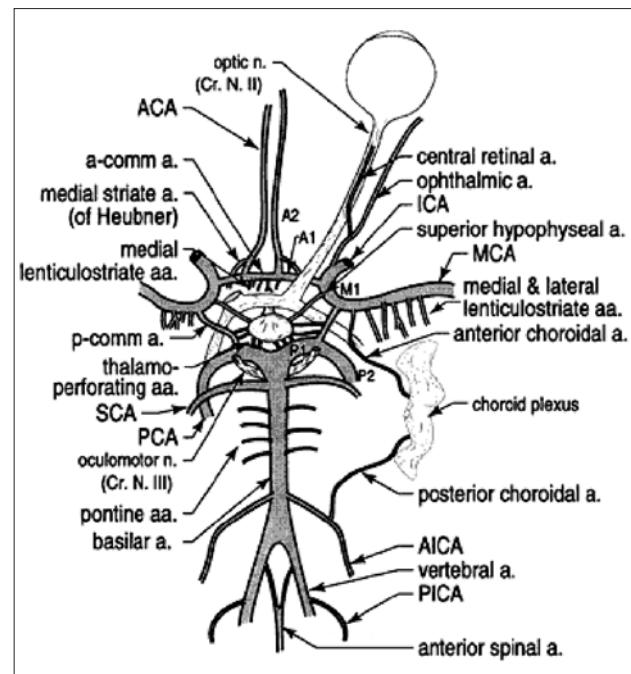


Рис. 1. Сосуды Виллизиева круга

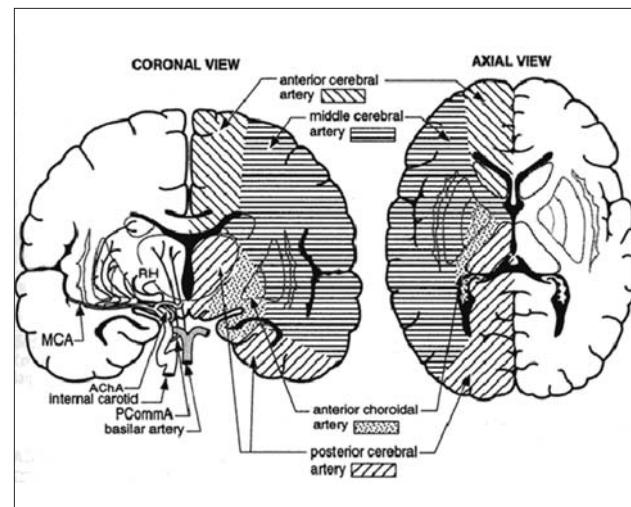


Рис. 2. Кровоснабжение полушарий головного мозга

При нарушениях кровотока в бассейне внутренней сонной артерии возможны различные варианты течения инсульта: бессимптомное, недостаточность кровотока в системе СМА, снижение кровотока в зонах смежного кровоснабжения (чаще между ПМА и СМА), слабость или парестезии в контраполатеральной руке, центральный контраполатеральный парез лицевого и подъязычного нервов, преходящая монокулярная слепота.

Варіанти клініческої картини при окклюзії задньої мозкової артерії: контрапатеральна гомонімна геміанопсія + амнезія + дислексія без діскрафії + легкий контрапатеральний геміпарез з геміанестезією; пораження іпсилатерального глазодвигательного нерва + контрапатеральні непроизвольні рухи + контрапатеральна геміплегія або атаксія.

При нарушенні кровотоку в вертебробазиллярному басейні клініческа картина залежить від рівня пораження судин. Наприклад, при окклюзії гілок базиллярної артерії (в залежності від рівня пораження) можуть розвинутися іпсилатеральна атаксія, контрапатеральна геміплегія або геміанестезія, іпсилатеральний парез взора з контрапатеральною геміплегією, пораження іпсилатерального лицевого нерва, межъядерна офтальмоплегія, нистагм + головокруження + тошнота і рвота, шум в ушах і втрати слуха, небна міоклонія і осцилопсія.

При окклюзії ствола базиллярної (основної) артерії або обох позвоночних артерій характерні тетраплегія, двосторонній горизонтальний парез взора, кома або синдром ізоляції.

Окклюзія внутрічерепного (інтракраниального) відділа позвоночної або задненижньої мозжечкової артерії проявляється різними синдромами пораження продовгуватого мозку. Латеральний синдром продовгуватого мозку найчастіший в клінічній практиці (ністагм, головокруження, тошнота, рвота, дисфагія, охриплість голоса); іпсилатеральні нарушения чувствительності на обличчі, синдром Горнера або атаксія; контрапатеральне порушення болевої і температурної чувствительності.

Лакунарні інсульты (глибинні мелкоочагові інфаркти мозку) розвиваються у дітей вследство пораження малих пенетруючих артерій мозку в результаті їх ліпогіалиноза, часто при сахарному діабеті або артеріальної гіпертонії. Для лакунарних інсультів характерні такі клінічні синдроми, як ізолювані моторні та сенсорні інсульти, синдром «дизартрія/неловкість», іпсилатеральна атаксія з парезом ніг [30, 31].

Диференційний діагноз інсульту у дітей та підлітків проводять з іншими неврологічними та соматичними захворюваннями, а також з їх осложненнями (схема). Внезапне появлення очагових неврологіческих розстроїв можливо при гіпоглікемії, уремії, печеночні недостаточності, інфекційних захворюваннях, гнойних захворюваннях придаточних пазух носа, черепно-мозкової травми, інтоксикаціях, опухолях головного мозку, мігрені [16, 19, 21-23].

Етапи оказання допомоги дітям при інсулті:

1) догоспітальний (сімейні лікарі, педіатри, спеціалізовані неврологічні та лінійні бригади скорої допомоги);

2) інтенсивна терапія (відділення дитячої нейрореанімації, блоки інтенсивної терапії дитячих відділень, нейрохірургіческих відділень);

3) восстановітельне ліечение (дитяче неврологічне відділення, реабілітаційні дитячі відділення, дитячі реабілітаційні центри);

4) диспансерний (районний дитячий невролог, педіатр, сімейний лікар) [12, 19].

Лечіння. Ведення дітей з острим ІІ включає агресивне ліечение інфекцій, лихорадки, артеріальної гіпертонії, гіпо- та гіперглікемії, епілептических



Примітка: МРТ – магнітно-резонансна томографія; МРА – магнітно-резонансна ангиографія; MPB – магнітно-резонансна візуалізація; ТКДГ – транскраїніальна допплерографія; ЭКГ – електрокардіографія; ЕхоКГ – ехокардіографія; ЦДК – цветове допплеровське картирование; ПТИ – протромбіновий індекс; ПТВ – протромбінове время.

припадков для зменшення ступеня пошкодження головного мозку [6, 12, 24, 30, 31]. Роль гіпотермії та застосування нейропротекторів при дитячому інсулті досліджені в меншій мірі, ніж при інсулті у дорослих. У доступній спеціальній медичній літературі є окремі описи клініческих випадків з застосуванням тромболітичних препаратів у дітей та підлітків, але застосування цих препаратів у таких пацієнтів пов'язано з високим ризиком геморагіческих осложнень [29]. Тромболітичну терапію рекомендують при дитячому ІІ тільки в окремих ситуаціях [23].

Декомпресійна гемікраніоектомія при великих унілатеральних інсултах, часто застосовується у дорослих, має менше застосування в дитячій ангионеврології [17]. Острий замісник гемотрансфузії рекомендують дітям з патологією свертання та протищвертуючою системою крові, серповидно-клеточні аномалії [2, 28].

Література

1. Abram H., Knepper L., Warty V., Painter M. Natural history, prognosis and lipid abnormalities of idiopathic ischemic childhood stroke // J Child Neurol. – 1996. – Vol. 11. – P. 276-282.
2. Adams R.J., McKie V.C., Hsu L. et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography // N Engl J Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 5-11.
3. Broderick J., Talbot G.T., Prenger E. et al. Stroke in children within a major metropolitan area: the surprising importance of intracerebral hemorrhage // J Child Neurol. – 1993. – Vol. 8. – P. 250-255.
4. Cardo E., Monros E., Colome C. et al. Children with stroke: polymorphism of the MTHFR gene, mild hyperhomocysteinemia, and vitamin status // J Child Neurol. – 2000. – Vol. 15. – P. 295-298.
5. Carolei A., Marini C., Ferranti E. et al. A prospective study of cerebral ischemia in the young: analysis of pathogenic determinants // Stroke. – 1993. – Vol. 24. – P. 362-367.
6. Carvalho K., Garg B. Arterial strokes in children // Neurol Clin North Am. – 2002. – Vol. 20. – P. 1079-1100.
7. Fullerton H.J., Chetkovich D.M., Wu Y.W. et al. Deaths from stroke in US children, 1979 to 1998 // Neurology. – 2002. – Vol. 59. – P. 34-39.
8. Inamasu J., Ichikizaki K., Matsumoto S. et al. Mild hypothermia for hemispheric cerebral infarction after evacuation of an acute subdural hematoma in an infant // Child Nerv Syst. – 2002. – Vol. 18. – Vol. 175-178.
9. Johnson C.J., Kittner S.J., McCarter R.J. et al. Interrater reliability of an etiologic classification of ischemic stroke // Stroke. – 1995. – Vol. 26. – P. 46-51.
10. Keidan I., Shahar E., Barzilay Z. et al. Predictors of outcome of stroke in infants and children based on clinical data and radiologic correlates // Acta Paediatr. – 1994. – Vol. 83. – P. 762-765.
11. Kenet G., Sadetzki S., Murad H. et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children // Stroke. – 2000. – Vol. 31. – P. 1283-1288.
12. Kirkham F.J. Stroke in childhood // Arch Dis Child. – 1999. – Vol. 81. – P. 85-89.
13. Kirkham F.J., Prengler M., Hewes D.K., Ganesan V. Risk factors for arterial ischemic stroke in children // J Child Neurol. – 2000. – Vol. 15. – P. 299-307.
14. Kittner S. Stroke in the young: coming of age // Neurology. – 2002. – Vol. 59. – P. 6-7.
15. Kittner S.J., Adams R.J. Stroke in children and young adults // Curr Opin Neurol. – 1996. – Vol. 9. – P. 53-56.
16. Launthier S., Carmant L., David M. et al. Stroke in children: The coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome // Neurology. – 2000. – Vol. 54. – P. 371-378.

Полный список литературы, включающий 31 пункт, находится в редакции.

Продолжение читайте в следующем номере.

• дайджест • дайджест • дайджест • дайджест • дайджест •

Профилактическая помощь пациентам с геморрагическим инсультом

10 мая 2007 года в Вашингтоне на 8-м научном форуме АНА, посвященном качеству оказания медицинской помощи и результатам научных исследований кардиоваскулярных заболеваний и инсультов, докладывал Eric E. Smith, заместитель директора по оказанию неотложной помощи при инсультах Массачусетской больницы в Бостоне.

Пациенты с геморрагическим инсультом (ГИ) значительно реже получают медикаментозное лечение, поэтому для них рекомендации чаще направлены на профилактику рецидивов, чем для перенесших ишемический инсульт (ИИ).

Этот доклад – результат трехлетнего исследования, проводимого членами АНА совместно с комитетом по составлению руководств и внедрению научных разработок. В проекте участвовали 662 больницы, было проанализировано 149 089 случаев ИИ или транзиторных ишемических атак, 17 195 ГИ и 5 503 субарахноидальных кровотечений (СК).

ГИ развивается при повреждении артерии окруженной мозговой тканью, СК – когда кровеносный сосуд находится на поверхности мозга, и кровотечение возникает между мозгом и костями черепа (но не в тканях мозга непосредственно). Уровень смертности при ГИ значительно выше, чем при ИИ.

Исследования были организованы так, что все лечебные мероприятия и рекомендации по дальнейшему лечению больных с инсультами соответствовали основным критериям нормативных документов и руководств АНА и ASA.

Исследователи изучали пациентов, получавших липидоснижающую терапию, противодиабетические препараты, участвовавших в программах по снижению веса и отказ от курения. Высокий холестерин, диабет, избыточный вес и курение – факторы риска для развития болезней сердца и инсульта. Курение, в частности, считается известным фактором риска как для геморрагических, так и для ишемических инсультов. Липидоснижающую терапию

получали 77% пациентов с ИИ, 67% – с ГИ, 62% – с СК. Однако оставалось неясным, влияло ли назначение этой терапии на связь между низким уровнем холестерина и повышенным риском ГИ. Низкий холестерин, также как и назначение небольших доз липидоснижающих препаратов, является относительно установленным риском для развития ГИ. Тогда как наличие этих факторов предупреждает развитие сердечных приступов и ИИ. Так, у людей с высоким уровнем холестерина, находящихся в группе риска для развития сердечных приступов и ИИ, перед назначением лечения врачи должны взвесить, перевешивает ли выгода снижения уровня холестерина риск развития ГИ.

Лечение противодиабетическими препаратами было рекомендовано 81% пациентов с ИИ, 77% – с ВГИ и 73% – с СК. Исследователи также обнаружили сходные рекомендации, направленные на снижение веса, у 36% пациентов с ИИ, 33% – с ГИ и 27% – с СК. Самые большие различия выявлены в рекомендациях по прекращению курения: у 71% пациентов с ИИ, у 63% – с ВГИ и у 55% – с СК. Пациенты с СК имели очень большую вероятность быть курильщиками и малую вероятность, чтобы участвовать в программе по прекращению курения. Пока неясны причины, почему пациенты с СК реже участвуют в программах по прекращению курения. В исследовании не проводили анализ причин по данному вмешательству. Возможно, это были особенности стационарного лечения таких больных, отношение к рекомендациям по прекращению курения самих больных, индивидуальные особенности таких пациентов или социально-экономические факторы.

Таким образом, полученные данные по программе изучения инсультов в дальнейшем могут улучшить критерии качества оказания помощи при ишемических и геморрагических инсультах.

<http://my.americanheart.org>

Лечение геморрагического инсульта: обновленное руководство АНА

3 мая 2007 года в Далласе было впервые представлено руководство по лечению геморрагических инсультов, основанное на принципах доказательной медицины и включающее применение новых лекарственных средств для остановки кровотечения и уменьшения зоны повреждения в мозге, которое утверждено Американской ассоциацией сердца (АНА) и Американской ассоциацией инсульта (ASA). В руководстве также описаны хирургические методы лечения (виды и сроки их проведения), методы диагностики, проблемы реанимации и оказания первоочередных мероприятий.

Причиной геморрагических инсультов (ГИ) является внезапный дефект артерии в мозге с последующим кровотечением в окружающую ткань. ГИ составляют менее 10% первоначальных инсультов, однако именно они становятся причиной смерти у 35 из 52% пациентов, умирающих в течение месяца. По предварительным подсчетам, в год приблизительно у 60 тыс. пациентов выявляют ГИ и только 20% из них через 6 месяцев полностью восстанавливаются функционально.

По мнению Joseph Broderick, главы комитета по разработке и составлению данного документа, заведующего отделением неврологии университета в Цинциннати, снижение высокого артериального давления считается лучшим способом профилактики ГИ, второго по частоте типа инсульта. Настало время обновить руководство, поскольку появились результаты исследований, внедрение которых в практику может нанести вред при лечении тяжелых пациентов.

В руководстве по лечению ГИ (1999, AHA/ASA) исследователи проанализировали только 5 небольших рандомизированных медицинских и 4 небольших рандомизированных исследований по хирургическому лечению, тогда как только за прошедшие шесть лет проанализировано 15 больших экспериментальных рандомизированных медицинских и хирургических исследований по изучению ГИ и вентрикулярных геморрагий (ВГ).

Хирургические методы лечения

Joseph Broderick отметил, что обычное хирургическое лечение больным с ГИ не рекомендуется, за исключением пациентов, у которых большие кровяные сгустки находятся близко к поверхности мозга. Хирургические мероприятия, как неотложное лечение, показаны при ГИ мозжечка со сдавлением ствола мозга. Что касается минимальных инвазивных процедур, то их эффективность еще до конца не изучена.

Лечение острого ГИ

Лечение пациентов с ГИ необходимо проводить в отделении интенсивной терапии, где возможно оказание квалифицированной помощи инсультным больным, включая нейрохирургическую.

Рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa) – лекарственное средство, замедляющее кровотечение, он показан для остановки кровотечений у больных гемофилией. В новом руководстве рекомендуется его использовать у пациентов с ГИ в течение четырех часов от начала инсульта для ограничения объема кровотечения, чтобы уменьшить уровень смертности и улучшить результаты по восстановлению функций к 90-му дню лечения. Однако, как считает Joseph Broderick, применение rFVIIa – относительно новый вид лечения ГИ, потому он нуждается в более серьезном исследовании и убедительной доказательной базе данных перед его широким внедрением в клиническую практику. Фактор rFVIIa может быть также способом лечения пациентов с ГИ, получавших варфарин. Проведение клинических испытаний по замене факторов свертывающей системы крови с использованием различных подходов у таких пациентов еще находится в перспективе.

Настоящие рекомендации подтверждают необходимость четкого контроля артериального давления (АД) в первые часы ГИ, даже до его диагностирования. В настоящее время проводятся клинические испытания по более четкому и быстрому контролю АД.

Визуализация повреждения в результате ГИ

Согласно данным новых исследований, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) имеют равную способность идентифицировать ГИ, его размер и локализацию, продолжающееся кровотечение. У каждого вида исследования есть свои преимущества: КТ может быть лучше при повреждениях, связанных с желудочками мозга, использование МРТ дает хорошие результаты при обнаружении структурных поражений в мозге, близких к основанию черепа. МРТ более показана при малых застарелых геморрагиях мозга, однако не всегда применима у пациентов в бессознательном состоянии, с рвотой и находящихся на ИВЛ из-за более сложной процедуры получения изображения. Кроме того, у больных часто могут быть противопоказания к проведению МРТ, например наличие кардиостимулятора, тогда как КТ при этих условиях может быть выполнена.

Рекомендации по поддержанию жизненных функций у пациентов с ГИ

Из-за высоких показателей смертности, связанных с ГИ, в руководстве даются рекомендации по прекращению поддержания основных жизненных функций, медицинскому уходу и обслуживанию пациентов. По словам Joseph Broderick, эти рекомендации являются первыми, которые дают ответ на вопросы, когда и как врачи должны обсуждать порядок прекращения реанимационных мероприятий (ППРМ).

Геморрагический инсульт – это довольно разрушительное событие для организма. Врачи часто сталкиваются с ситуациями, когда необходимо прекращать реанимационные мероприятия, которые становятся причиной необоснованной смерти пациентов с ГИ. Нередко возникают ситуации, когда проводимые лечебные мероприятия не приносят видимого результата, вызывают ложное ощущение их неэффективности. Поэтому руководство АНА/ASA рекомендует тщательно и полно проводить лечебные мероприятия у таких пациентов в течение первых 24 часов после ГИ, включая все адекватные медицинские и хирургические вмешательства, ППРМ в течение этого времени должно быть отложено.

Профилактика и предвестники ВГИ

Лечение высокого артериального давления остается самой важной целью профилактики ГИ. Факторы риска – курение, употребление спиртных напитков, кокаина – должны быть исключены для предотвращения рецидивов инсульта. Как и при любом виде инсульта, определение первых симптомов его развития и назначение соответствующего лечения значительно уменьшают зону повреждения головного мозга и улучшают дальнейший прогноз. Симптомы инсульта включают:

- внезапное онемение или слабость лица, рук или ног, особенно на одной стороне тела;
- внезапные изменения поведения, несвязанная речь или нарушение ее восприятия;
- внезапные нарушения зрения на одном или обоих глазах;
- внезапные нарушения походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений;
- внезапная сильная головная боль без явной причины.

Согласно данному руководству, головная боль и рвота чаще наблюдаются у пациентов с ГИ, чем при других типах инсульта.

<http://my.americanheart.org>

Терапия комбинацией блокаторов рецепторов ангиотензина и амлодипина эффективно уменьшает артериальное давление

24 мая 2007 года в Чикаго (штат Иллинойс) на научной сессии American Society of Hypertension были представлены два новых исследования, в которых доказано, что с помощью терапии комбинацией блокатора кальциевых каналов (амлодипин) и блокатора рецепторов ангиотензина (БРА) (валсартан или олмесартан) можно достичь значительного снижения артериального давления (АД) без увеличения частоты серьезных неблагоприятных событий.

Во время брифинга были объявлены результаты исследований, проведенных доктором Joseph Izzo (государственный университет Нью-Йорка), который представил данные по амлодипину и валсартану и отметил, что применение такой комбинации приводит к дополнительному уменьшению на 20 мм рт. ст. систолического АД. Такие данные получены у пациентов, которым ранее проводили монотерапию, что, в свою очередь, дает значительную клиническую выгоду и приводит к размышлению, насколько рано и настойчиво следует лечить повышенное АД. В своем заявлении доктор Joseph Izzo отметил, что на протяжении многих лет применение комбинации амлодипина и валсартана, как первоочередной терапии, не было разрешено в США. Сегодня в основных рекомендациях применение данной комбинации приветствуется для лечения артериальной гипертензии (АГ) 2-й стадии и выше, но не одобряется при 1-й стадии. Однако усилия ученых направлены на предоставление доказательных данных, чтобы убедить FDA (Food and Drug Administration) в изменении отношения к назначению данной комбинации препаратов. Так, увеличение АД на 20 мм рт. ст. удваивает риск развития сердечно-сосудистых событий. Это – довольно существенная корреляция, и в связи с этим многие пациенты нуждаются в более агрессивной терапии в отношении снижения АД.

В исследовании принимали участие 894 пациента, до приема комбинации валсартана и амлодипина им назначали монотерапию, включавшую мочегонные средства, блокаторы кальциевых каналов, β-блокаторы, ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Несмотря на проводимое лечение, значения АД оставались высокими – 150/90 мм рт. ст. и выше, тогда как, по данным Объединенного национального комитета по профилактике, диагностике, оценке и лечению высокого АД (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure), целью лечения должно быть достижение диастолического и систолического АД 90 и 140 мм рт. ст. соответственно. Все необходимые требования к выполнению исследования и подбору пациентов были учтены.

Всех пациентов разделили на две группы, 443 пациента 1-й группы получали комбинацию 5 мг амлодипина/160 мг валсартана, 451 пациент 2-й группы – 10 мг амлодипина/160 мг валсартана. После восьми недель терапии

при необходимости добавляли гидрохлоротиазид, сначала в дозе 12,5 мг, затем 25 мг. На 16-й неделе наблюдалось снижение систолического АД в среднем на 20 мм рт. ст., что было значительно лучше, чем при монотерапии. Такие результаты были достигнуты у более 80% пациентов 1-й группы и у 87,6% 2-й группы. У пациентов с сахарным диабетом данная комбинация препаратов показала также хорошие результаты, у 40% из них средние показатели АД составили 130/80 мм рт. ст. Данная терапия была эффективна и у темнокожих пациентов.

В других подобных исследованиях получены сходные результаты. Так, эффективность применявшейся комбинации препаратов была сходна с эффективностью применения препарата lotrel (Novartis), содержащего комбинацию амлодипина и бензаприла (ингибитора АПФ).

Таким образом, данная комбинация препаратов – очень хорошая альтернатива при толерантности к лечению. Единственными затруднениями для применения этой комбинации лекарственных средств может быть наличие кашля или других подобных изменений в состоянии пациентов. Существуют причины, по которым врач может заменить комбинированную терапию монотерапией, но при лечении АГ они должны сводиться к минимуму.

Также были представлены результаты исследования с применением амлодипина и БРА, в котором изучали эффективность назначения комбинации амлодипина и олмесартана у больных с умеренной и тяжелой АГ. В этом исследовании также отмечалось значительное снижение систолического и диастолического АД. В исследовании принимали участие 1 940 пациентов с умеренной и тяжелой АГ и диастолическим АД в пределах от 99 до 120 мм рт. ст. Всех больных разделили на 12 групп: в 1-й группе пациенты получали плацебо; во 2-й и 3-й – монотерапию амлодипином по 5 и 10 мг; в 4, 5 и 6-й – монотерапию олмесартаном по 10, 20 и 40 мг; в остальных шести группах – различные по дозировкам комбинации амлодипина и олмесартана. Согласно результатам исследования, снижение диастолического АД при монотерапии олмесартаном у большинства пациентов произошло в среднем на 10,9 мм рт. ст., при монотерапии амлодипином – на 13,3 мм рт. ст., у пациентов, принимавших комбинацию этих препаратов, диастолическое АД снижалось в среднем на 19,4% от первоначальных цифр. Все результаты имели достоверную разницу при сравнении с группой плацебо. Профиль неблагоприятных событий при использовании комбинации препаратов был подобен при применении монотерапии.

<http://www.medscape.com>

Острый инфаркт миокарда: первичное или вспомогательное чреспокожное коронарное вмешательство, ургентная ангиопластика и использование эксимерного лазера

Быстрая и эффективная реперфузия артерии, обусловившей инфаркт, – основная цель лечения острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST (STEMI). В действительности, тромболизис при инфаркте миокарда (ИМ) с уровнем кровотока 3-й степени по классификации TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) в пораженной коронарной артерии в первые 90 минут связан с 30-дневными и отдаленными прогнозами пациентов с ИМ [1, 2]. В этом обзоре мы обсуждаем некоторые терапевтические подходы, которые использовались для достижения этой цели, такие как первичное чреспокожное коронарное вмешательство (ЧКВ), вспомогательное ЧКВ, ЧКВ «спасения» и лазерная тромбоэктомия перед ЧКВ.

Первичное чреспокожное коронарное вмешательство

Поскольку ИМ чаще всего возникает из-за разрыва воспаленной бляшки с тромбозом и последующей коронарной окклюзии, на протяжении многих лет ведутся обсуждения, какая из реперфузионных стратегий предпочтительней – ЧКВ или фибринолитическая терапия.

В последние годы результаты 23 рандомизированных исследований, в которых приняли участие более 7 тыс. пациентов, наглядно показали, что первичное ЧКВ способствует более низкому уровню госпитальной смертности, снижает риск повторного ИМ и инсульта по сравнению с фибринолитической терапией [3-10].

Действительно, с одной стороны, первичное ЧКВ чаще дает нормальный, антероградный кровоток 3-й степени по TIMI, чем тромболизис, и в результате спасает больший участок миокарда [11]. С другой стороны, при ЧКВ лучше стабилизируется атеросклеротическая бляшка, что приводит к меньшей вероятности возврата ишемии с развитием повторного инфаркта и снижения риска геморрагических осложнений фибринолиза, в частности таких, как внутричерепное кровотечение и разрыв желудочков при геморрагии в миокард [6, 7, 13].

Первичное ЧКВ не считается терапией выбора из-за множества технических помех, невозможности проведения его в специализированных госпиталях на современном уровне и своевременно. В частности, время лечения остается одним из самых важных определяющих факторов клинических исходов. Cannon et al. отмечают увеличение уровня смертности пациентов, если время от момента вызова врача до проведения ЧКВ составляет более 2 часов [14]. Уровень смертности в исследовании

GUSTO IIb был выше у пациентов, которым проводили ЧКВ между 61-й и 75-й минутами, чем у тех, кому выполняли ЧКВ до 60 минут [15]. В исследовании PRAGUE II статистически достоверно снижался уровень смертности, связанной с ЧКВ, только у пациентов, рандомизированных методом случайной выборки, позже чем через 3 часа (15,3 против 6%, P < 0,02) [16]. В ходе исследования DANAMI II отмечено гораздо меньше смешанных случаев смерти, инсульта и повторного ИМ у пациентов, которым проводили ЧКВ, главным образом благодаря уменьшению числа повторных инфарктов и только с тенденцией к снижению смертности и инсультов.

В исследовании CAPTIM, в ходе которого сравнивали эффективность догоспитального тромболизиса с первичной ангиопластикой, продемонстрирована тенденция к лучшему прогнозу у пациентов с догоспитальным тромболизисом, проведенным в первые 2 часа после появления симптомов заболевания [18]. Не был неожиданным 1% случаев внутричерепной геморрагии в группе тромболизиса в сравнении с группой ЧКВ.

Пока в рандомизированных исследованиях наблюдается преимущество инвазивной стратегии перед медикаментозным лечением при условии быстрой доставки пациента в специализированное отделение («дверь – баллон») со снижением уровня смертности от 25 до 20% [12, 19], вопрос о проведении медикаментозной терапии до или во время ЧКВ, особенно когда нужно отказаться от терапии, остается дискуссионным.

Рациональность проведения вспомогательного ЧКВ

Принципиальная концепция реперфузионной терапии состоит в том, что время – очень важный фактор, так как ишемия вызывает некроз миокарда, который нарастает [20-22]. Кривая, описывающая эту взаимосвязь, имеет яркое преимущество в первые 2-3 часа от появления симптомов заболевания. Остается спорной выгода от процедур раннего открытия артерии для спасения миокарда [23, 24]. Определение времени реперфузии миокарда вариабельно, оно включает наличие коллатералей, потребности миокарда в кислороде, состояние миокарда перед ишемией и длительность ишемии. Важность вспомогательного ЧКВ основывается на том, что фармакологическая реперфузия может быть необходима в то время, пока больного перевозят из обычного госпиталя в госпиталь, где проводится ЧКВ. Ранняя реперфузия

приводит к меньшему объему ИМ, повышению результативности ЧКВ и, следовательно, к лучшему исходу.

В различных исследованиях для вспомогательного ЧКВ используют такие препараты, как гепарин в высоких дозах [25], ингибиторы тромбоцитарных гликопротеинов IIb/IIIa [26-34], тромболитические препараты в полной и сниженной дозировке [35-40], комбинацию ингибиторов тромбоцитарных гликопротеинов IIb/IIIa со сниженной дозировкой тромболитических агентов [41-42].

Руководство Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов (АНА/ACC) для ведения STEMI определяет ЧКВ как класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В. В нем указано, что вспомогательное ЧКВ можно применять как реперфузионную стратегию у пациентов с высоким риском, когда нет возможности проводить ЧКВ немедленно и риск кровотечения низок [43].

Тромболитики в полной дозе

В настоящее время существуют ограниченные данные относительно вспомогательной при ЧКВ тромболитической терапии с использованием полных доз, за исключением двух исследований [37, 38]. В ретроспективном исследовании Mockel et al. рассмотрены пациенты, которые получали тирофiban или фибринолитики перед ЧКВ [44]. При этом наблюдалось увеличение уровня обширных кровотечений и отрицательных явлений у пациентов, которым проводили ЧКВ в сочетании с тромболитиками.

В исследовании с использованием тромболитиков в полной дозе (ASSENT IV) принимали участие пациенты со STEMI, которым выполняли стандартное ЧКВ менее чем через 6 часов или ЧКВ с предшествующим назначением тенектеплазы в полной дозе [35]. Такая же стратегия назначения полной дозы тенектеплазы и дополнительной антитромбоцитарной терапии была связана с большим количеством побочных явлений только при ЧКВ.

Тромболитики в сниженной дозе в сочетании или без ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa

Первое основание для осуществления данной стратегии было получено при проведении исследования PACT [39], в котором приняли участие 606 пациентов. Им назначали болюсно 50 мг рекомбинантного активатора плазминогена (rt-PA) или плацебо с последующим проведением ургентного ЧКВ. Исходно лучший коронарный поток был у пациентов, которые получали тромболитики. Однако у большинства пациентов с уровнем кровотока 3-й степени коронарный поток был одинаков в обеих группах после ЧКВ. Анализ подгрупп показал улучшение желудочковой функции у пациентов, у которых исходная степень кровотока по TIMI была 3-й, чем у тех, у кого такие значения появились только после ЧКВ. Авторы исследования сделали вывод о том, что использование сниженной дозировки тромболитиков приводит к ранней реваскуляризации и, соответственно, улучшает работу левого желудочка.

В дополнительном исследовании GRACIA-2 сравнивали эффективность ЧКВ, проведенного до 3 часов, с ЧКВ, усиленным введением тенектеплазы между 3 и 12 часами [40, 45]. По окончанию исследования достоверных

различий в обеих группах обнаружено не было. Авторы считают, что из-за разницы во времени вмешательства поддержка ЧКВ введением тенектеплазы является альтернативой первичной ЧКВ, поскольку внешние факторы препятствуют проведению ранней интервенции.

Во многих исследованиях продемонстрирована эквивалентность вспомогательного и прямого ЧКВ. В ходе исследования ADVANCE MI предпринята попытка анализа не только эффективности вспомогательного ЧКВ, но и его безопасности [41]. Его цель – оценка вспомогательного ЧКВ у 5 640 пациентов со STEMI в 30 центрах США в течение более 12 месяцев, но оно было досрочно завершено из-за медленного набора больных. Общее число рандомизированных пациентов составило 148, таким образом, сделать заключение из-за небольшого количества данных и досрочного завершения исследования не удалось.

Поддержка ЧКВ с помощью эптифибантида совместно с пониженной дозой тенектеплазы, ассоциирующейся с ангиографическим улучшением кровотока по TIMI в открытых участках, увеличивает неблагоприятные клинические исходы и повышает частоту кровотечений по сравнению с применением эптифибантида с плацебо, назначенных перед ЧКВ.

Крупномасштабное многоцентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование FINESSE включало 3 тыс. пациентов [46]. В нем сравнивали эффективность и безопасность раннего назначения сниженной дозы ретеплазы в комбинации с абциксимабом или только абциксимабом с проведением последующего ЧКВ и назначением абциксимаба непосредственно перед ЧКВ. Результаты исследования только ожидаются, и регистр его неполный.

Согласно данным метаанализа, в котором сравнивали эффективность вспомогательного и первичного ЧКВ, существуют некоторые отличия между исследованиями: типы контрольных групп, вид и доза тромболитиков, использование ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa и стентов, показания к ЧКВ, время проведения вмешательства. Метаанализ, выполненный Keeley et al. [47], выделил 17 исследований с участием пациентов со STEMI, которым проводили вспомогательное или первичное ЧКВ. Авторы учитывали такие факторы, как краткосрочные результаты (до 42 дней), смерть, инсульт, нефатальный повторный ИМ, ургентная реваскуляризация сосудов и большие кровотечения. В группе вспомогательного ЧКВ наблюдалось увеличение в два раза и более числа пациентов с уровнем кровотока в коронарных сосудах 3-й степени по TIMI перед началом инвазивной процедуры в сравнении с первичным ЧКВ (37 против 15%, преимущество 3,18; 95% ДИ 2,22-4,55). Конечный уровень по TIMI с 3-й степенью кровотока в группах не отличался (89 против 88%). В группе вспомогательного ЧКВ уровень смертности был достоверно выше (5 против 3%, преимущество 1,38; 95% ДИ 1,01-1,87). Отмечены более высокая частота нефатальных ИМ (3 против 2%, преимущество 1,71; 95% ДИ 1,16-2,51) и частота ургентной реваскуляризации сосудов (4 против 1%, преимущество 2,39; 95% ДИ 1,23-4,66) по сравнению с пациентами, которым проведено первичное ЧКВ. Увеличение частоты неблагоприятных событий в группе вспомогательного ЧКВ главным образом выявлено

при использовании тромболитиков. Уровень смертности не отличался как при назначении только ингибиторов тромбоцитарных гликопротеинов IIb/IIIa по сравнению с первичным ЧКВ (3 против 3%), так и назначением ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa в комбинации с низкими дозами тромболитиков и первичным ЧКВ. Однако при поддерживающей терапии только с тромболитиками отмечался более высокий показатель смертности, чем при проведении первичного ЧКВ (6 против 4%, преимущество 1,43; 95% ДИ 1,01-2,02). Не наблюдалось различия уровня нефатальных ИМ между поддерживающими схемами с использованием только ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa или в комбинации с пониженной дозировкой тромболитиков и первичного ЧКВ (1 против 1% и 1 против 1% соответственно). При поддерживающей тромболитической терапии имела место достоверно более высокая частота повторных нефатальных ИМ, чем при первичном ЧКВ (4 против 2%, соотношение 1,81; 95% ДИ 1,19-2,77). Подобные результаты были обнаружены при ургентной прицельной реваскуляризации. Более того, вмешательство с поддержкой имело достоверно более высокую частоту больших кровотечений, чем первичное ЧКВ (7 против 5%, соотношение 1,51; 95% ДИ 1,10-2,08). Пациенты, получавшие дополнительно тромболитическую терапию, также имели повышенный уровень геморрагии и инсульта по сравнению с теми, кому проводили первичное ЧКВ.

Результаты этого метаанализа стали довольно неожиданными. Ангиопластика с поддержкой в сравнении с первичным ЧКВ вместо, как ожидалось, сохранения жизни приводили к увеличению уровня смертности, частоты повторных ИМ, к развитию кровотечений и инсультов. Эти эффекты имели отношение к схеме дополнительной терапии, в которых тромболитики использовали самостоятельно или в комбинации с ингибиторами тромбоцитарных гликопротеинов IIb/IIIa, в то время как заблаговременное назначение ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa не давало дополнительных преимуществ, но и не приносило вреда.

Stone et al. [48] внесли некоторые предложения относительно вспомогательных схем использования тромболитической терапии. Во-первых, интервал, в течение которого тромболитическая терапия максимально эффективна, составляет 2-3 часа от появления симптомов острого ИМ [49]. В среднем, острый ИМ диагностируют через 90-180 минут после появления симптомов. Тромболитическая терапия назначается еще через 30-45 минут [14, 50, 51], поэтому требуется еще 60 минут, прежде чем будет получена реперфузия [52]. Такое длительное время от начала симптомов до литической реперфузии увеличивает риск и минимизирует преимущества этой терапии. Во-вторых, в ходе исследований было продемонстрировано, что заболеваемость и смертность связаны с большим кровотечением при реализации острых коронарных синдромов и ЧКВ [53]. Кровотечение увеличивается из места бедренного доступа. Геморрагический инсульт и геморрагия миокарда имеют место после первичного ЧКВ только тогда, когда оно было проведено совместно с тромболизисом [54, 55]. Геморрагия миокарда может увеличить размер ИМ и вызвать его разрыв [13]. Активация тромбоцитов,

вызванная тромболитиками, возможно, ответственна за увеличение случаев возвратной ишемии после поддерживающей тромболитической терапии [54-56].

Все эти моменты, как и сами результаты исследований, были совсем не такими, какие ожидали. Пациента невозможно быстро доставить в стационар для проведения ЧКВ с поддерживающей тромболитической терапией, чтобы иметь все преимущества оказания дооперационной поддержки подобной терапией. В отношении терапии с ингибиторами тромбоцитарных гликопротеинов IIb/IIIa время транспортировки остается определяющим фактором в выборе данного варианта. В результате многочисленных рандомизированных исследований, анализировавших исходы у пациентов с поздними поступлениями, было установлено, что у всех больных с ИМ необходимо вовремя проводить ЧКВ.

Чрескожное коронарное вмешательство «спасения»

У пациентов с несостоявшейся реперфузией после фибринолитической терапии ангиопластика обоснованно является приемлемой стратегией. Тем не менее, обоснования клинической пользы этой стратегии накапливаются очень медленно. Результаты рандомизированных исследований противоречивы, они требуют анализа в историческом аспекте. Исследования по использованию только баллонной ангиопластики явно пристрастны из-за высокой частоты повторных окклюзий. Более того, применение ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa стало стандартом после несостоятельного тромболизиса и приводит к лучшим исходам, по данным более поздних исследований. Объединенный анализ 9 рандомизированных исследований, которые были проведены во время использования только баллонов, включал 1 456 пациентов. Анализ показал, что после несостоятельного тромболизиса спасительная чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика ассоциируется со снижением развития ранней тяжелой сердечной недостаточности (3,8 против 11,7%, P = 0,04) и улучшает выживаемость в течение года у пациентов со средним или обширным ИМ [57]. Тем не менее, уровень смертности пациентов остается высокой в сравнении с первичным ЧКВ в связи с проявлением более поздних окклюзий. Данные исследования проводились с учетом ангиографических критериев: уровень кровотока по TIMI 0-1-й степени после тромболизиса. В более позднем исследовании STOPAMI [58] сравнивали чрескожную транслюминальную баллонную ангиопластику и стентирование у 181 пациента после несостоятельного фибринолиза, проведенного через 24 часа после появления симптомов, при уровне кровотока 2-й степени и менее по TIMI. Первый результат — индекс сохранности — получен на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе; второй — включал смерть, повторный ИМ, инсульт, кровотечение и прицельную повторную реваскуляризацию. Абциксимаб использовали в 97% случаях.

Исследование показало, что лучший индекс сохранности наблюдался в группе с имплантацией стентов (как более низкое целевое восстановление просвета сосудов), и, таким образом, продемонстрировало превосходство стентирования в данных условиях, однако сравнения преимуществ ЧКВ и немеханического подхода не проводилось [58].

Исследования MERLIN и REACT основаны на электрокардиографическом показателе для определения недостатка реперфузии [59, 60]. В исследование MERLIN включили 307 пациентов после неудачного тромболизиса (< 50% разрешение элевации сегмента ST через 60 минут, пациенты доставлены в стационар в течение 10 часов с момента появления боли в груди). Пациентов отбирали для ЧКВ «спасения» или для консервативного лечения. Стенты использовали в 50% случаев, ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa – только в 3,3%. Первичной конечной точкой служил показатель общей смертности на 30-й день. Уровень смертности в обеих группах значительно не отличался (16,2 против 19,3%, P = 0,6), частота реваскуляризации была достоверно ниже в группе ЧКВ «спасения» (5,4 против 22,6%, P = 0,003), но наблюдалась тенденция к увеличению числа инсультов (6,8 против 1,2%, P = 0,2). Это исследование не отражает реальной действительности из-за редкой совместной имплантации стентов и назначения антагонистов гликопротеинов IIb/IIIa.

Недавно опубликованные результаты исследования REACT лучше отражают интервенционную практику. Все 427 пациентов, включенных на основании критерии ЭКГ (недостаток разрешения сегмента ST через 90 минут), были разделены по трем направлениям: ЧКВ «спасения», повторный тромболизис и консервативное лечение. Стенты использовали у 90% пациентов, антагонисты гликопротеинов IIb/IIIa – у 55%, что отражает современное положение в интервенционной практике. Первичная конечная точка включала случаи смерти, повторный ИМ, инсульт или тяжелую сердечную недостаточность в течение 6 месяцев. Относительный риск первичной конечной точки при ЧКВ «спасения» против консервативной терапии составил 0,47; 95% ДИ 0,28-0,79, P = 0,004. Существенной разницы в причинах общей смертности не наблюдалось, частота нефатального кровотечения была выше в группе ЧКВ «спасения». Авторы сделали вывод о том, что ЧКВ «спасения» необходимо назначать пациентам, у которых наблюдается несостоительность реперфузии после тромболитической терапии. Риск кровотечений, связанных с ЧКВ «спасения», скорей всего, снизится, если подход будет адаптирован после неудачного тромболизиса, как предложено в исследовании Lo et al. [61].

Последний опубликованный метаанализ суммировал все доступные основания для проведения ЧКВ «спасения» [62]. Сравнения ЧКВ «спасения» с консервативным лечением проводили на основании 5 рандомизированных исследований. Авторы установили 36% снижение риска смерти на 30-й день в случае проведения ЧКВ «спасения» (ОР 0,64; 95% ДИ 0,41-1,0; P = 0,048) и тенденцию к снижению развития сердечной недостаточности (ОР 0,72; 95% ДИ 0,51-1,01; P = 0,06). Риск тромбоэмболического инсульта был незначителен в группе ЧКВ «спасения» (ОР 3,61; 95% ДИ 0,91-14,27; P = 0,07). Основываясь на данном метаанализе, ЧКВ «спасения», скорее всего, снижает краткосрочную смертность, но эти преимущества сдерживаются возможным увеличением риска развития тромбоэмболического инсульта. Эти последние данные совместно с результатами исследования ASSENT IV [35] по применению вспомогательного ЧКВ предполагают потенциальное увеличение риска инсульта, когда интервенционная процедура проводится в ранние сроки после тромболизиса. ЧКВ «спасения»,

скорей всего, не связана с улучшением клинических исходов в отдаленном периоде (в последующие 8 лет), как предположили в недавнем исследовании Steg et al. [63].

Таким образом, ЧКВ «спасения», вероятно, ассоциируется со снижением краткосрочной смертности, развитием сердечной недостаточности и увеличением риска инсультов, что необходимо иметь в виду, особенно у пациентов пожилого возраста. Доступные данные не подтверждают улучшение результатов использования ЧКВ «спасения» по сравнению с консервативным подходом в лечении. Последующие исследования будут отражать клиническую практику и в дальнейшем смогут гарантировать выяснение реальной пользы от ЧКВ «спасения».

Коронарная ангиопластика при остром ИМ с применением эксимерного лазера

Рациональность использования эксимерной лазерной коронарной ангиопластики (ELCA) при остром ИМ включает быстрое удаление тромбов, что снижает риск дистальной эмболизации русла, уменьшает размеры подлежащей бляшки и поддерживает чрескожную транслюминальную баллонную ангиопластику или стентирование. Более того, описано снижение агрегации тромбоцитов после воздействия на них лазерного луча. Степень взаимодействия между UV-B 308 нм (ультрафиолетовое излучение типа В с длиной волны 308 нм) и тромбоцитами зависит от дозы и связана с изменением кинетики агрегации, которая характеризуется снижением агрегации тромбоцитов и силы их расширения, так называемым феноменом оглушенных тромбоцитов [64]. Эти преимущества приводят к использованию лазера при большой шкале регистров, таких как CARMEL [65], который включает 8 центров, оценивающих осуществимость, безопасность и неотложные результаты ELCA при остром ИМ. При общем числе вмешательств успех лазера получен в 95% случаев. Как минимальный диаметр просвета, так и уровень кровотока по TIMI, были достоверно увеличены в сравнении с базовыми данными после применения лазера (0,5-1,6 мм и 1,6-2,5 мм соответственно). Частота осложнений оказалась ниже (смертность – 0,5%, перфорация – 0,6%, значительная диссекция – 5%, невосстановленный кровоток – 3%), несмотря на то что это была группа повышенного риска с кардиогенным шоком, проведением ЧКВ «спасения», перерождением имплантата подкожной вены, комплексными морфологическими изменениями. Интересен тот факт, что польза от лазерной терапии зависела от размера первичного тромба, на самом деле, она возрастала при увеличении уровня первичного тромба. При анализе подгруппы пациентов с ИМ, которым был проведен тромболизис (с уровнем кровотока 0-1-й степени по TIMI), подтвердились результаты основного исследования [66]. Два исследования продемонстрировали преимущества использования ECLA у пациентов с острым ИМ. Результаты небольшого рандомизированного исследования (Dorr et al.) по проведению коронарной ангиопластики с эксимерным лазером, баллонной ангиопластикой и стентированием у 27 пациентов свидетельствуют об уменьшении количества случаев проведения тромболизиса пациентам с острым ИМ после ECLA. Эти данные подтверждают возможность данного метода улучшения микроваскуляризации.

Более значительное исследование по использованию ECLA у пациентов с острым ИМ проводилось в течение расширенного семейного исследования [68]. В нем принимали участие 87 пациентов с острым ИМ (загрудинная боль в течение 12 часов, реваскуляризация артерии, обусловившей инфаркт, с помощью эксимерного лазера). Результаты оказались лучше, чем при других способах тромбоэктомии, уровень кровотока 3-й степени по TIMI наблюдался у 90% больных, гиперемия миокарда 3-й степени – у 80%, 50% восстановление сегмента ST – у 70%. В течение первых 30 дней частота развития основных сердечно-сосудистых осложнений составила 3%. Следует отметить, что при проведении ECLA происходит отделение сформировавшегося тромба от сосудистой стенки, есть возможность использования и других методов тромбоэктомии [69]. Отсутствие достаточного количества рандомизированных исследований по проведению ECLA у пациентов с острым ИМ не позволяет сделать окончательные выводы, необходимо проведение дальнейших сравнительных исследований применения ECLA, традиционного стентирования и других методов тромбоэктомии.

Выводы

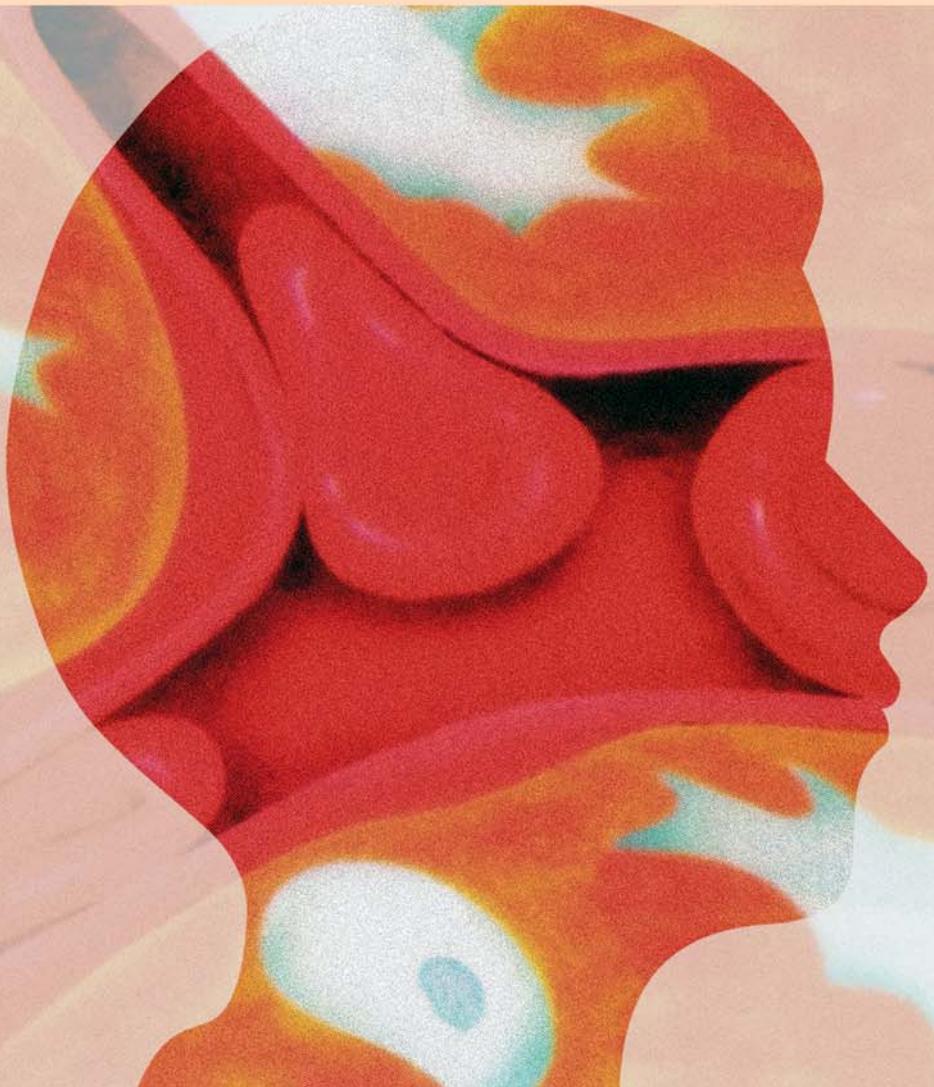
Лучшим методом лечения при STEMI является первичное ЧКВ. Согласно статистическим данным именно при этом методе снижаются уровень смертности и частота случаев развития кровотечений, уменьшается риск повторного ИМ и инсульта по сравнению с тромболизисом и вспомогательным ЧКВ. Удаление коронарного тромба перед проведением ЧКВ с помощью эксимерного лазера может быть дополнительным методом и использоваться параллельно с традиционным стентированием.

Литература

1. Simes R.J., Topol E.J., Holmes D.R. Jr, White H.D., Rutsch W.R., Vahanian A. et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 1923-1928.
2. Ross A.M., Coyne K.S., Moreyra E., Reiner J.S., Greenhouse S.W., Walker P.L. et al. Extended mortality benefit of early postinfarction reperfusion. GUSTO-I Angiographic Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries Trial // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 1549-1556.
3. The Global Use of Strategies to Open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes (GUSTO lib) angioplasty substudy investigators: a clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction // N Engl J Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 1621-1628.
4. Stone G.W., Grines C.L., O'Neill W.W. Primary coronary angioplasty versus thrombolysis // N Engl J Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 1168-1169.
5. Christian T.F., O'Keefe J.H., DeWood M.A., Spain M.G., Grines C.L., Berger P.B. et al. Intercenter variability in outcome for patients treated with direct coronary angioplasty during acute myocardial infarction // Am Heart J. – 1998. – Vol. 135. – P. 310-317.
6. Zijlstra F., de Boer M.J., Hoornje J.C., Reiffers S., Reiber J.H., Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction // N Engl J Med. – 1993. – Vol. 328. – P. 680-684.
7. Grines C.L., Browne K.F., Marco J., Rothbaum D., Stone G.W., O'Keefe J. et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction // N Engl J Med. – 1993. – Vol. 328. – P. 673-679.
8. Gibbons R.J., Holmes D.R., Reeder G.S., Bailey K.R., Hopfenspirger M.R., Gersh B.J. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction // N Engl J Med. – 1993. – Vol. 328. – P. 685-691.
9. Weaver W.D., Simes R.J., Betriu A., Grines C.L., Zijlstra F., Garcia E. et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction // JAMA. – 1997. – Vol. 278. – P. 2093-2098.
10. Zijlstra F., Beukema W.P., van Hof A.W., Liem A., Reiffers S., Hoornje J.C. et al. Randomized comparison of primary coronary angioplasty with thrombolytic therapy in low risk patients with an acute myocardial infarction // J Am Coll Cardiol. – 1997. – Vol. 29. – P. 908-912.
11. Schomig A., Kastrati A., Dirschinger J., Mehilli J., Schricke U., Pache J. et al. Coronary stenting plus platelet glyco-protein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction // N Engl J Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 1084-1089.
12. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 13-20.
13. Moreno R., Lopez-Sendon J., Garcia E., Perez de Isla L., Lopez de S.E., Ortega A. et al. Primary angioplasty reduces the risk of left ventricular free wall rupture compared with thrombolysis in patients with acute myocardial infarction // J Am Coll Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 598-603.
14. Cannon C.P., Gibson C.M., Lambrew C.T., Shoultz D.A., Levy D., French W.J. et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction // JAMA. – 2000. – Vol. 283. – P. 2941-2947.
15. Berger P.B., Ellis S.G., Holmes D.R. Jr, Granger C.B., Criger D.A., Betriu A. et al. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 14-20.
16. Widimsky P., Budesinsky T., Vorac D., Groch L., Zelizko M., Aschermann M. et al. PRAGUE Study Group Investigators: long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: final results of the randomized national multi-centre trial-PRAGUE II // Eur Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 94-104.
17. Moon J.C., Kalra P.R., Coats A.J. DANAMI II: is primary angioplasty superior to thrombolysis in acute MI when the patient has to be transferred to an invasive centre? // Int J Cardiol. – 2002. – Vol. 85. – P. 199-201.
18. Touboul P. The CAPTIM trial results // XXIIIRD Annual Congress of European Society of Cardiology, 2001 (September 1-5). – Stockholm, Sweden.
19. Grzybowski M., Clements E.A., Parsons L., Welch R., Tintinalli A.T., Ross M.A. et al. Mortality benefit of immediate revascularization of acute ST-segment elevation myocardial infarction in patients with contraindications to thrombolytic therapy: a propensity analysis // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 1891-1898.
20. Gersh B.J., Anderson J.L. Thrombolysis and myocardial salvage: results of clinical trials and the animal paradigm-paradoxical or predictable? // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 296-306.
21. Reimer K.A., Jennings R.B. The «wavefront phenomenon» of myocardial ischemic cell death, II: transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow // Lab Invest. – 1979. – Vol. 40. – P. 633-644.
22. Boersma E., Maas A.C., Deckers J.W., Simoons M.L. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 771-775.
23. Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival: should the paradigm be expanded? // Circulation. – 1989. – Vol. 79. – P. 441-444.

Полный список литературы, включающий 69 пунктов, находится в редакции.

Minevra Cardioangiolog 2007; 55: 73-82.



Трентал™



ПЕРЕВІРЕНИЙ ЧАСОМ
КОРЕКТОР РЕОЛОГІЇ КРОВІ



Група
sanofi aventis
Здоров'я - це важливо

Н.В. Томах, к.м.н., Н.М. Бучакчийська, д.м.н., професор,
Запорізька медична академія післядипломної освіти

Рання діагностика цереброваскулярних захворювань та медикаментозна корекція виявлених змін

IIIироке розповсюдження судинно-мозкової недостатності [3-5], у структурі якої домінуюче місце займають порушення кровообігу ішемічного характеру, зумовлює великий інтерес провідних клінік світу у вирішенні цієї проблеми. Смертність від ішемічного інсульту (І) становить 28-35% протягом першого місяця, 45-60% хворих помирають упродовж наступних 5 років від повторних І. Ішемічний інсульт у 60% хворих стає причиною тривалої інвалідизації, 30% – мають стійкі резидуальні зміни, і тільки 10% повертаються до повноцінного життя. Лише впровадження і реальне здійснення програм ранньої діагностики і масової профілактики судинних захворювань головного мозку можуть зупинити їх прогресуюче поширення і сприяти вирішенню цієї проблеми. Разом з тим багато суттєвих питань, що стосуються розробки ефективних засобів гальмування розвитку та темпів прогресування, залишаються невирішеними [2, 4-7]. У зв'язку зі складністю та багатокомпонентністю патогенезу хронічної ішемії мозку застосовують велику кількість ліків різноспрямованої дії, а така поліпрагмазія часто супроводжується ускладненнями. Тому пошук нових можливостей лікування цих хворих залишається актуальною проблемою.

Метою даного дослідження були розробка нових напрямків ранньої діагностики хронічної ішемії мозку та корекція виявлених змін під впливом терапії.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилися 72 хворих із початковими проявами цереброваскулярної хвороби (відповідно до критеріїв, розроблених Г.А. Акімовим, М.М. Іщенком, С.І. Шкрботовим) віком від 43 до 55 років.

Діагностичні критерії, крім анамнезу, огляду, оцінки неврологічного статусу, становили: дослідження церебральної гемодинаміки (з визначенням об'ємних показників кровотечі й індексів периферичного опору, з проведением функціональних проб), вивчення функціонального стану судинного ендотелію (за значенням у плазмі концентрації NOx) і реологічних властивостей крові.

Результати та їх обговорення

Аналіз клінічних проявів показав, що у хворих найбільш частими симптомами були: головний біль – 78%, зниження працездатності – 66%, погіршення пам'яті – 58%, запаморочення – 53%, шум у голові – 49%.

У результаті проведеного дослідження в 66,5% пацієнтів спостерігалася наявність бляшок розміром 1,5-2,5 мм в ділянці біфуркації загальних сонніх артерій або в гирлі внутрішніх і зовнішніх сонніх артерій, що викликало гемодинамічний незначущий стеноз однієї або декількох артерій. Зниження показників при тесті з реактивною гіперемією в плечовій артерії відмічалося в усіх хворих, які мали морфологічні зміни стінок судин. Лінійна швидкість кровотечі (ЛШК) у пацієнтів була знижена у середній мозковій артерії (СМА) – $52,4 \pm 3,2$ см/с, ЛШК у передній мозковій артерії (ПМА) та задній мозковій артерії (ЗМА) достовірно не відрізнялася від контрольних показників.

Під час динамічного вивчення гемореологічних показників було встановлено, що у хворих спостерігалися зміни основних параметрів: підвищення в'язкості крові на 8,7%, фібриногену – на 11,2%, АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів – на 17,8%, адrenalin-індукованої агрегації тромбоцитів – на 18,9%.

У результаті проведеного діагностичного обстеження ми виділили дві групи хворих із початковими проявами цереброваскулярної хвороби для диспансерного спостереження і проведення профілактичних курсів лікування. Обстеження проводили до та після 21 дня терапії. До комплексної лікувальної схеми пацієнтів входили гіпотензивні препарати, аспірин. Першій групі хворих (42 пацієнти, 19 чоловіків та 23 жінки) на фоні комплексної терапії з метою покращання реологічних властивостей крові та оцінки впливу на функціональний стан судинної стінки призначали тренталTM за схемою: 100 мг внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів, після цього – 200 мг тричі на добу перорально. Друга група (30 хворих, 14 чоловіків та 16 жінок) із початковими проявами цереброваскулярної хвороби отримувала комплексну терапію (табл. 1).

Таблиця 1. Дизайн дослідження

Групи	Терапія
1-а (42 хворих)	Гіпотензивні препарати + аспірин + трентал TM
2-а (30 хворих)	Гіпотензивні препарати + аспірин

Аналіз проведених досліджень показав, що у всіх хворих на початку лікування відзначалося погіршання реологічних показників крові обох груп. Спостерігалося зниження деформування еритроцитів на 28,2%, ($p < 0,05$), що достовірно відрізнялося від контрольних показників ($p < 0,05$). Ступінь АДФ-індукованої агрегації

Таблиця 2. Контрольні точки дослідження

Реологічні показники крові	1-а група			2-а група		
	1-а доба	21-а доба	Різниця, %	1-а доба	21-а доба	Різниця, %
Деформування еритроцитів, од	0,61 ± 0,02	0,75 ± 0,06 *	22,9	0,61 ± 0,02	0,64 ± 0,06	4,9
АДФ-індукована агрегація тромбоцитів, %	73,9 ± 6,5	53,9 ± 4,7 *	27	73,9 ± 6,5	58,9 ± 3,8 *	20,2
Адреналін-індукована агрегація тромбоцитів, %	78,1 ± 6,9	51,6 ± 5,2 *	33,9	78,1 ± 6,9	56,3 ± 3,6 *	27,9
В'язкість крові, МПа·с	5,92 ± 0,19	5,22 ± 0,10 *	11,8	5,92 ± 0,19	5,74 ± 0,13	3,0
Гематокрит, %	42,9 ± 0,4	40,4 ± 0,04	5,8	42,9 ± 0,4	41,9 ± 0,3	2,3
Рівень фібриногену, г/л	3,27 ± 0,16	2,9 ± 0,12 *	11,3	3,27 ± 0,16	3,1 ± 0,6	5,1

Примітка: * p < 0,05 – достовірна різниця.

тромбоцитів збільшилася на 22,3%. В'язкість крові зросла на 11,9% (p < 0,05), гематокрит – на 39% (p < 0,05), рівень фібриногену – на 17,2% (p < 0,05).

Під час аналізу гемореологічних показників у хворих першої групи після курсу терапії спостерігалася тенденція до зниження рівня фібриногену на 11,3% (2,9 ± 0,12 г/л) порівняно з контрольною групою, в'язкості крові – на 11,8% (5,22 ± 0,10 МПа·с), ступеня АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів – на 27% (53,9 ± 4,3%), ступеня адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів – на 33,9% (51,6 ± 5,2) та до збільшення деформованості еритроцитів – на 22,9% (0,75 ± 0,06 од).

Аналіз отриманих даних другої групи хворих довів, що за період лікування виявлено різноспрямовані зміни реологічних показників. Ступінь адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів знизилася на 27,9% порівняно з даними показниками до лікування. Покращилися показники в'язкості крові, деформованості еритроцитів, хоча різниця з попередніми показниками була незначною. Рівень фібриногену знизився на 5,1%, гематокриту – на 2,3%. Аналізуючи отримані результати, можна зробити висновок, що на 21-у добу у хворих другої групи лікування покращання реологічних властивостей крові було не-значним: зберігався синдром підвищеної в'язкості крові, не було достовірно значущого поліпшення з боку еритроцитарної ланки реології крові (табл. 2).

З метою визначення впливу тренталу™ на функціональний стан ендотелію судинної стінки у хворих із початковими проявами цереброваскулярної хвороби визначали концентрації NOx у динаміці лікування (табл. 3).

Отримані дані свідчать про наступне: терапія із застосуванням препаратору тренталу™, яка була проведена у хворих першої групи, приводить до значного підвищення концентрації NOx (33,3%), що вказує на його високу ендотелій-протективну ефективність.

Таблиця 3. Значення концентрації NOx до та після проведеного лікування у хворих першої та другої груп

Групи хворих	До лікування	Після лікування
1-а	12,6 ± 1,1 мкмоль/л	16,8 ± 1,1 мкмоль/л*
2-а	12,6 ± 1,1 мкмоль/л	13,9 ± 1,1 мкмоль/л

Примітка: * p < 0,05 – достовірна різниця.

Таблиця 4. Показники лінійної швидкості кровотечі

Артерія	ЛШК до лікування, см/с	1-а група		2-а група	
		ЛШК після лікування, см/с			
Сифон внутрішньої сонної артерії	32,1 ± 2,7	35,6 ± 2,4	33,4 ± 1,8		
CMA	46,8 ± 2,4	49,4 ± 3,2	47,1 ± 2,5		
ПМА	42,4 ± 4,2	44,2 ± 3,8	42,9 ± 3,4		
ЗМА	41,8 ± 3,2	42,5 ± 2,8	42,2 ± 2,4		
Хребтова артерія	35,6 ± 2,2	37,2 ± 1,8	35,8 ± 1,6		

Показники ЛШК за даним УЗДГ судин голови та шиї у хворих із початковими проявами цереброваскулярної хвороби наведено у таблиці 4.

У 64,4% хворих першої групи достовірних змін стану церебральної гемодинаміки після лікування виявлено не було. 27 хворим було рекомендовано вживання тренталу™ у дозі 200 мг тричі на добу впродовж 2 місяців та повторне обстеження через 2 місяці.

Отже, у процесі проведеного дослідження ми встановили, що трентал™ у лікуванні хворих із початковими проявами цереброваскулярної хвороби сприяє зниженню в'язкості крові на 11,8%, рівня фібриногену – на 11,3%, адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів – на 33,9%, підвищенню деформованості еритроцитів на 22,9%, а також зворотному розвиткові дисфункції ендотелію на 33,3%.

Висновки

Таким чином, застосування в комплексній терапії тренталу™ впливає на основні патогенетичні прояви церебральних ішемій і може використовуватися в якості препарату вибору як найбільш патогенетично обґрунтований для корекції симптомокомплексу патологічних розладів, характерних для цереброваскулярних захворювань. Трентал™ сприятливо впливає на пластичність клітинної мембрани еритроцитів, що покращує їх проникнення у судини, пригнічує вазоконстиракцію у мікроциркуляторному руслі, а також має ендотелій-протективну дію.

Незважаючи на тривалість використання тренталу™ (з 1972 року), має сенс виявлення нових аспектів дії препарату, що потребує подальшого застосування та вивчення його впливів на лікування хворих із хронічною ішемією мозку.

Література

- Балуда В.П., Деянов И.И., Балуда М.Ф., Киричук В.Ф. Профілактика тромбозів. – Саратов: вид-во Саратовського університету, 1992. – 176 с.
- Верещагин И.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. – М., 1997. – 288 с.
- Волошин П.В., Міщенко Т.С. Профілактика мозкового інсульту // Здоров'я України. – № 5. – 2002. – С. 14.
- Гусев В.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – 327 с.
- Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні. Судинні захворювання головного мозку. – 2006. – № 1. – С. 3-7.
- Неретин В.Я., Котов С.В. Профілактика цереброваскулярних заболеваний. – М., 1997. – 173 с.
- Танашиян М.М., Домашенко М.А. Трентал при ішемических цереброваскулярных заболеваниях // Здоров'я України. – № 23 (1). – С. 31-32.

R. Brodenfeldt¹, C. Kleinbloesem², B. Bucher¹, P. Zeman¹,
M. Ouwerkerk², A. Nokhodian³, H. Pozenel⁵, W. Kirch⁴

Нифедипин 40 уно при стабильной стенокардии: результаты исследования

Блокаторы кальциевых каналов относятся к наиболее важной группе препаратов для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [2, 9].

Новая разработка лекарственной формы нифедипин 40 уно содержит 40 мг нифедипина, который высвобождается с равномерной скоростью в течение 24 часов. При исследовании фармакокинетики нифедипина 40 уно максимальная концентрация действующего вещества в плазме крови составила около 30-40 нг/мл, минимальная – 15 нг/мл в конце интервала дозирования [4]. Для профилактики приступов боли за грудиной терапевтическая концентрация нифедипина в плазме крови должна составлять от 10-20 нг/мг в течении 24 часов. Такие данные были получены в предыдущем исследовании фармакокинетики нифедипина 40 уно при приеме 1 раз в день.

Наряду с удобством приема нифедипин имеет связанные с терапией преимущества: частота и диапазон колебаний концентрации действующего вещества уменьшаются, терапевтическая дозировка в плазме крови сохраняется более 24 часов.

В данной работе мы исследовали, выгодно ли отразится улучшенный фармакокинетический профиль нифедипина на лечении больных с ИБС. Было проведено двойное слепое плацебо контролированное исследование, в котором сравнивали эффективность терапии нифедипином ретард (20 мг 2 раза в сутки) и нифедипином уно (40 мг 1 раз в сутки). В качестве шкалы оценки степени тяжести ИБС была выбрана общая продолжительность выполнения нагрузки.

Материалы и методы исследования

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинской Декларацией. Протокол был одобрен Этическим Комитетом. В исследование включались только пациенты, которые были проинформированы по всем аспектам планируемого исследования и, после этого предоставили подписанное согласие.

Исследование проведено в двух центрах: в Киле (Германия, 80 пациентов) и Бад Хале (Австрия, 12 пациентов). Для исследования были отобраны амбулаторные пациенты

(мужчины и женщины) с верифицированной стабильной стенокардией.

Критерии включения в исследование:

- боль за грудиной в анамнезе, характеризуемая субстернальной или прекардиальной симптоматикой (боль, сжимание, недомогание);
- наличие загрудинной боли средней интенсивности, начинающейся через 3-10 минут после начала проб с нагрузкой в период приема плацебо;
- боль за грудиной сопровождалась депрессией сегмента ST, по меньшей мере, на 0,1 мВ (1 мм) на электрокардиограмме (ЭКГ) без других анамнестических данных;
- возраст пациентов – от 26 до 74 лет.

В исследование не включали пациентов с:

- инфарктом миокарда менее чем за 3 месяца до начала исследования;
- аортокоронарным шунтированием или коронаро-ангиопластикой менее чем за 3 месяца до начала исследования;
- стенозом аорты, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, хронической сердечной недостаточностью (III-IV ФК), высоким артериальным давлением ($> 180/105$ мм рт. ст.) или клинически проявляющимся пролапсом митрального клапана;
- AV-блокадой высокой степени на ЭКГ или неконтролируемой клинически проявляющейся аритмией.

Пациенты прекращали прием антиангинальных препаратов, кроме глицеролтринитрата (ГТН) короткого действия, за 2 недели до исследования (0 фаза – «отмывка»). В следующей двухнедельной подготовительной фазе при приеме плацебо с использованием слепого метода были проведены обследования (1 фаза). Непосредственно после этого начиналась активная фаза, или фаза лечения, которая длилась 4 недели. В конце лечения повторно проводили обследование, оценивали также переносимость терапии, лабораторные показатели и т. д.

Мониторинг приверженности пациента к лечению (выполнение пациентом указаний врача) проводили по количеству принятых препаратов и определению концентрации нифедипина в плазме крови.

¹ Siegfried Pharma AG, Unilete Brühlstr, 4, CH-4800 Zofingen, Schweiz

² Clin-Pharma Reserch AG, Hauptstr, 56, CH-4127 Birsfelden, Schweiz

³ Christian Albrechts-Universität, Abteilung Innere Medizin, D-24105 Kiel, Deutschland

⁴ Z. Z. Technische Universität Dresden, Fiedlerstr, 27, D-01307 Dresden, Deutschland

⁵ Herz-Kreislauf-Zentrum der Bauern, Park-str, 12, A-4540 Bad Hall, Österreich

Проба с нагрузкой (велозергометрия)

Пробы с нагрузкой выполняли в специально оборудованной лаборатории, нагрузку увеличивали каждые 2 минуты на 25 Вт по заранее определенной схеме. В подготовительной фазе с плацебо пробу проводили дважды (на 7-й и 14-й день исследования). В исследовании участвовали пациенты, у которых боль в грудной клетке средней интенсивности появлялась в течение 3-10 минут от начала пробы. При этом общая продолжительность повторяемых проб не должна была отличаться от первой более чем на 15%.

Проба с нагрузкой повторялась:

- в конце 2-й недели, во 2 фазе, через 10-14 часов после приема испытуемого препарата предыдущим вечером, на спаде концентрации препарата в плазме крови;
- на 4 неделе через 6 часов после приема исследуемого препарата – на пике концентрации;
- на 4 неделе через 24 часа после приема исследуемого препарата, то есть на спаде концентрации.

Оценивали следующие параметры:

- максимальную продолжительность нагрузки;
- мощность пороговой нагрузки;
- время (мин) до появления депрессии сегмента ST на 1 мм на ЭКГ.

Переносимость испытуемого препарата

Для оценки переносимости исследуемого препарата проведены следующие обследования и анализ субъективных жалоб:

- скрининг перед началом исследования (результаты сравнивали с показаниями, полученными во время и после исследования);
- АД, частота пульса и показатели ЭКГ;
- общеклинические лабораторные анализы: общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты);
- биохимический анализ крови (общий белок, триглицериды, общий холестерин, глюкоза, общий билирубин, АЛТ, АСТ, γ -глутаматтранспептидаза, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-);
- общий анализ мочи (экспресс-проба): белок, глюкоза, гематурия.

Кроме того, в анкетах исследования оценивали потребность в других медикаментах. Во время лечения пациентам было разрешено принимать одновременно и ГТН, прием которого они отмечали в дневниках, частоту потребности в нем оценивали как параметр эффективности проводимой терапии. Пациентам было предписано не принимать других медикаментов (β -блокаторов, нитратов длительного действия или блокаторов кальциевых каналов).

Побочные эффекты

Пациенты сообщали обо всех побочных эффектах. В качестве побочного эффекта рассматривали каждое негативное изменение во время исследования в сравнении с состоянием до его начала. Охватывали все побочные эффекты, независимо от того, были они оценены как относящиеся к исследуемой терапии или нет.



Рис. 1. Распределение пациентов по группам на этапах исследования

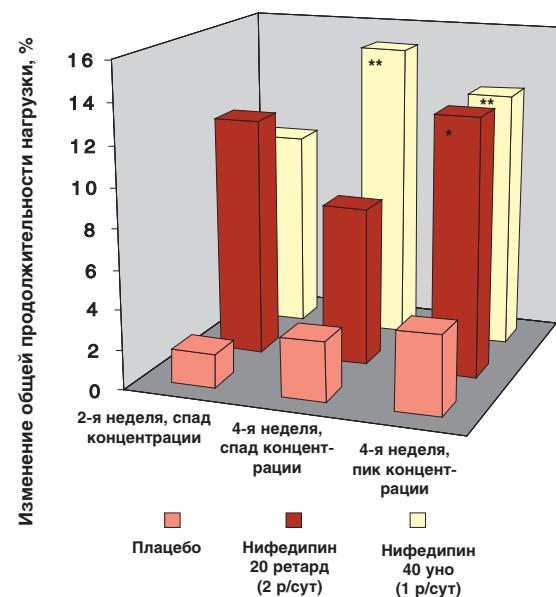
Результаты исследования

Сопоставимость групп лечения

В окончательный анализ были включены 27 пациентов (мужчин и женщин) в группе плацебо, 28 – в группе нифедипина 20 ретард и 29 – в группе нифедипина 40 уно (рис. 1). В начале исследования группы достоверно не отличались по основным демографическим и лабораторным параметрам.

Проба с нагрузкой

Двух недель лечения было недостаточно, чтобы получить статистически значимые различия в общей продолжительности нагрузки между плацебо и/или активной терапией (рис. 2). Различия достигнуты только при использовании нифедипина 40 уно на 4-й неделе на



Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ в сравнении с группой плацебо.

Рис. 2. Изменение общей продолжительности пробы с нагрузкой на спаде и на пике концентрации нифедипина в плазме крови по сравнению с плацебо

спаде концентрации и при обоих видах активного лечения на пике концентрации. Аналогичные данные получены и при определении мощности пороговой нагрузки, а также времени до возникновения депрессии сегмента ST на 0,1 мВ на ЭКГ (рис. 3-4). При этом достигнута статистическая значимость уже на 2-й неделе в обеих активно лечащихся группах.

Дополнительное потребление ГТН

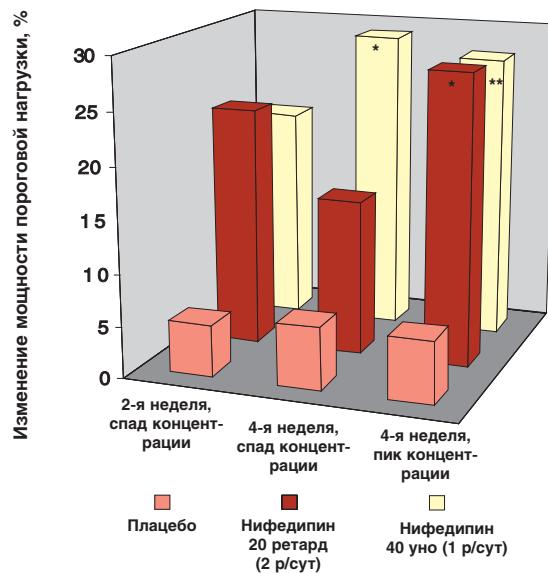
Потребность, то есть частота приема ГТН короткого действия представлена на рисунке 5. В течение исследования она снизилась в группе плацебо на 53%, в группе нифедипина 20 ретард – на 68% и в группе нифедипина 40 уно – до 82%.

Побочные эффекты

В 1-й фазе (подготовительной с плацебо) 2 пациента сообщили о головной боли легкой и средней интенсивности, во 2-й фазе от 15 лиц поступили жалобы о нежелательных явлениях, 7 пациентов преждевременно прервали исследование, 6 явлений были оценены как клинически недостоверные. В группе плацебо 3 пациента прекратили исследование из-за отеков, приливов, тахикардии, приступов головокружения. В группе нифедипина 20 ретард преждевременно прервали испытание 2 пациента из-за отеков и 1 пациент из-за инфаркта миокарда, 2 больных сообщили о тахикардии (легкой и средней степени). В группе нифедипина 40 уно 1 пациент выбыл из исследования преждевременно из-за отеков и головной боли.

Ни одного летального исхода, каким-либо образом связанного с исследованием, не наблюдалось, у одного пациента после начала 2-й фазы лечения, то есть после приема первой таблетки нифедипина 20 ретард, диагностирован инфаркт миокарда (его дальнейшее участие в исследовании прекращено из-за госпитализации).

Лабораторные исследования. Во время исследования не найдено новых клинически значимых отклонений от нормы.

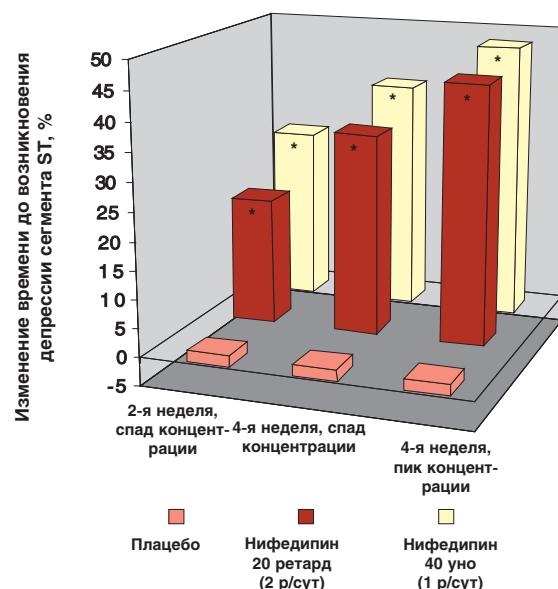


Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ в сравнении с группой плацебо.

Рис. 3. Изменение мощности пороговой нагрузки

Дискуссия

Целью исследования было изучение эффективности и переносимости нифедипина 40 уно, новой лекарственной формы нифедипина пролонгированного высвобождения (для приема один раз в сутки) в лечении ИБС. Для этого мы сравнивали эффективность новой лекарственной формы нифедипина с эталонным препаратом и с плацебо у пациентов со стабильной стенокардией. Кроме того, исследование проводили для того, чтобы изучить эффективность препаратов в конце интервалов дозирования (на пике и на спаде концентрации препаратов в плазме крови). Этот аспект часто упускался в предыдущих исследованиях, поскольку пациенты точно не устанавливали момент появления эффекта. Только определение эффективности в конце интервалов между приемами доз дало информацию о том, обеспечивает ли эта конкретная терапия адекватную защиту пациентов с ИБС в течение 24 часов. При этом дополнительно определяли нагрузку на велоэргометре через 6 часов после приема препарата. Это время соответствует максимальной концентрации нифедипина в плазме крови после приема нифедипина 40 уно, на этот момент приходятся максимальные фармакодинамические параметры.



Примечание: * $p < 0,01$ в сравнении с группой плацебо.

Рис. 4. Сравнение увеличения времени до возникновения депрессии сегмента ST на ЭКГ при проведении пробы с нагрузкой

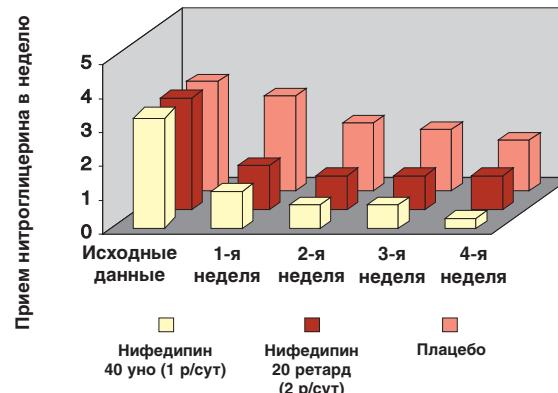


Рис. 5. Сравнение недельной потребности в нитроглицерине (глициролтринитрате)

Для того чтобы отобрать пациентов, активность которых ограничена из-за кардиоваскулярных симптомов, таких как боль за грудиной, изменения на ЭКГ, перед рандомизацией была дважды проведена проба с нагрузкой. Такой строгий отбор пациентов вместе с рандомизацией приводил к однородности групп. Результаты исследования были статистически достоверны.

Нифедипин 40 уно после двух недель лечения увеличивал максимальное время нагрузки на спаде концентрации в плазме крови на 48 с (9,7%), после 4 недель лечения на спаде концентрации – на 66 с (15,1%) и на пики – на 54 с (11,8%) (рис. 2). Соответствующие показатели в группе плацебо составляли: 36 с (8,2%), 48 с (11,0%) и 36 с (8,2%). Увеличение максимального времени нагрузки 60 с (10%) блокаторами кальциевых каналов дигидропиридинового класса достигалось только в неконтролируемых исследованиях.

Для уменьшения потребности миокарда в кислороде при стабильной стенокардии препарат имеет решающее значение, так как эффективно снижает артериальное давление и не влияет на частоту пульса.

Полученные результаты подтвердили опубликованные сообщения о нифедипине 20 ретард. При лечении увеличивалась максимальная продолжительность нагрузки на 10-20%, снижалась потребность ГТН более чем на 50% [1, 9, 11]. Нифедипин 40 уно, применяемый 1 раз в день, после 4 недель лечения оказывал такой же эффект на максимальное время нагрузки, полную нагрузку и время до депрессии сегмента ST на 0,1 мВ на ЭКГ, как нифедипин 20 ретард, назначаемый 2 раза в день. Эти значения измеряли в пиковой фазе. Зато на спаде концентрации препарата в плазме крови только лечение нифедипином 40 уно приводило к увеличению общей продолжительности нагрузки и повышению мощности пороговой нагрузки (рис. 2, 3). Статистические значимые различия между обеими группами лечения нифедипином в увеличении времени до возникновения депрессии сегмента ST на 0,1 мВ не обнаружены.

Оба варианта лечения уменьшали дополнительное потребление ГТН (рис. 5). Была замечена однозначная тенденция: пациенты, которые принимали нифедипин 40 уно, меньше нуждались в ГТН. Это еще одно доказательство хорошей клинической эффективности нифедипина 40 уно, при его хорошей переносимости. Только 3 пациента (4,4%), которые лечились нифедипином 40 уно, сообщили о кардиоваскулярных побочных эффектах по сравнению с лечившимися нифедипином 20 ретард – 6 (12%).

Заключение для практики

Лечение нифедипином 40 уно 1 раз в день увеличивает продолжительность пробы с нагрузкой, и его эффективность сохраняется через 24 часа после приема. Препарат хорошо переносится пациентами. Благодаря этому обеспечивается адекватный контроль над стабильной стенокардией.

Заключение по результатам

Исследование запланировано и проведено с целью изучения эффективности новой лекарственной формы – нифедипина 40 уно – при стабильной стенокардии. Исследование полностью подтвердило сформулированные перед исследованием гипотезы: нифедипин 40 уно эффективен в течение 4 недель лечения (равновесное состояние) и через 24 часа после приема последней таблетки (на спаде концентрации препарата в плазме крови). Другие параметры эффективности при лечении обоими препаратами были лучше, чем при приеме плацебо, и вызывали похожие изменения на ЭКГ. Пациенты, которые лечились нифедипином, имели тенденцию к уменьшению частоты приема ГТН в сравнении с пациентами группы плацебо.

Таким образом, лечение нифедипином 40 уно хорошо переносится больными, обеспечивает хороший контроль стабильной стенокардии при приеме 1 раз в день.

Література

1. Buhler F.R., Hulthen U.L., Kiowsky W., Bolli P. // Drugs. – 1983. – Vol. 25 (Suppl. 2). – P. 50-57.
2. Crake T., Quzzum A.A., Wright C., Mockus L., Fox K.M. // Brit Heart J. – 1987. – Vol. 58. – P. 617-620.
3. Furberg C., Psatz B., Mezer J.V. // Circulation. – 1995. – Vol. 92 – P. 1326-1330.
4. Hoftlich C., Woer W. Comparative bioavailability and bioequivalence of two controlled release nifedipine formulations following single and multiple dosing.
5. Jenkins R.M., Nagle R.E. // Postgrad Med J. – 1982. – Vol. 58. – P. 697-700.
6. Kleinbloesem C.H., van Brummelen P., Breimer D.D. // Clin Pharmacokin. – 1987. – Vol. 12. – P. 12-29.
7. Kleinbloesem C.H., van Brummelen P., Faber M., Bremer D.J. // Cardiovasc Pharmacol. – 1987. – Vol. 9. – P. 202-208.
8. Kleinbloesem C.H., van Brummelen P., van de Linde J.A., Voogd P.J., Breimer D.D. // Clin Pharmacol Ther. – 1984. – Vol. 35. – P. 742-749.
9. Lynch P., Dargie H., Krikler A., Krikler D. // Brit Med J. – 1980. – Vol. 281. – P. 184-187.
10. Parmley W.W., Nesto R.W., Singh B.N., Deanfield J., Gottlieb S.O. // J Amer Coll Cardiol. – 1992. – Vol. 19. – P. 1380-1389.
11. Physician's Desk Reference (PDR), 1995. – p. 1876.
12. Pahor M., Guratnik J.M., Cort M.C. et al. // J Amer Geriat Soc. – 1995. – Vol. 45. – P. 1191-1197.
13. Psaty B., Heeckert S., Koepsel T. et al. // J Amer Med Ass. – 1995. – Vol. 274. – P. 620-625.
14. Ramsch K.D., Sommer J. // Hypertension. – 1983. – Vol. 5 (Suppl. 2). – P. 18-24.

Печатается в сокращении.

*Статья впервые опубликована в журнале
MUNCH-MED-WOCHENSCHR, 1997, 139/3.*

КОРИНФАР® УНО 40

нифедипин модифицированного высвобождения

Круглосуточная эффективность



P.C. №3 України №194/1188/01/02 от 07.02.2006

- 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



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

PLIVA cardio



Долгосрочный эффект коронарной ангиопластики у больных с безболевой ишемией после недавно перенесенного инфаркта миокарда

Хотя наличие безболевой ишемии миокарда (БИМ) после перенесенного острого инфаркта миокарда (ИМ) считается неблагоприятным прогностическим фактором, эффективность чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при долгосрочном наблюдении у таких пациентов остается не исследованной. В журнале *JAMA* за 9 мая 2007 г. представлены результаты Швейцарского исследования по интервенции на безболевой ишемии 2-го типа (Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II [SWISSI II]).

В рандомизированное контролируемое испытание SWISSI II, которое проводилось с 1991 по 1997 г. в 3 госпиталях Швейцарии, был включен 201 пациент. Критериями включения были: перенесенный в течение 3 месяцев ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST; ишемические изменения электрокардиограммы без боли при симптом-лимитированном нагрузочном teste на велоэргометре (начальная нагрузка – 50 Вт, инкремент – 25 Вт каждые 2 мин); БИМ, подтвержденная стресс-визуализацией (перфузионной сцинтиграфией – 98 больных, эхокардиографией – 91 человек, радионуклидной ангиографией – 12 пациентов); наличие 1-2 сосудистых поражений коронарных артерий, подходящего для ЧКВ.

Участники были рандомизированы в группу ЧКВ (коронарная баллонная ангиопластика без стентирования) ($n = 96$) и группу консервативной терапии ($n = 105$). Целью ЧКВ была полная реваскуляризация миокарда (резидуальные стенозы менее 75%). Антиишемическая терапия включала 5-10 мг/сут бисопролола, 5-10 мг/сут амлодипина, 4-12 мг молсидомина дважды в сутки или их комбинации с целью максимального уменьшения признаков ишемии при парной велоэргометрии. В качестве антигипертензивной терапии рекомендовался прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, для второй профилактики – контроль массы тела, диета, прекращение курения, прием аспирина (100 мг/сут) и статина.

Участников испытания наблюдали в поликлиниках через 3, 6, 12 месяцев и далее ежегодно до общей продолжительности наблюдения более 10 лет. Контрольные обследования включали нагрузочные пробы на велоэргометре и стресс-тесты для документирования ишемии миокарда и модификации антиишемической терапии или проведения ЧКВ.

Первой конечной точкой исследования была выживаемость без больших побочных сердечных событий (major adverse cardiac events), определенных как смерть от сердечной причины, повторный ИМ и/или симптомы,

связанные с реваскуляризацией миокарда. Вторичные точки: параметры нагрузочной ишемии и динамика фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Все события утверждались независимым комитетом.

Средний возраст популяции составил около 55 лет, из нее приблизительно 86% больных были мужчинами, 45% – страдали артериальной гипертензией, 11% – диабетом, две трети имели дислипидемию, и почти три четверти курили. Максимальная рабочая нагрузка при велоэргометрии исходно составила около 140 Вт. Депрессия сегмента ST выявлена в 87% случаев. Среднее число коронарных стенозов – 2,0 в группе ЧКВ и 2,3 – в группе консервативной терапии ($p = 0,08$).

За время наблюдения (в среднем $10,2 \pm 2,6$ года) зарегистрировано 27 больших сердечных событий в группе ЧКВ и 67 – в группе антиишемической терапии. Относительный риск с внесением поправок составил 0,33 в пользу ЧКВ (95% доверительный интервал [ДИ] 0,20-0,55; $p < 0,001$), что соответствовало абсолютному снижению основных клинических событий на 6,3% ежегодно (95% ДИ 3,7-8,9%; $p < 0,001$). Польза ЧКВ получена за счет снижения всех компонентов первичной точки. При этом кривые Каплана-Майера стали статистически значимо расходиться только после 2 лет наблюдения.

В группе ангиопластики отмечена меньшая частота индуцированной ишемии миокарда, несмотря на меньшее количество препаратов (11,6 против 28,9% в группе контроля; $p = 0,03$). Кроме того, у больных после ЧКВ была и более сохранная ФВ ЛЖ (исходно – 53,9%, при финальном визите – 55,6%), в то время как при консервативном лечении она достоверно снизилась (с 59,7 до 48,8% при окончании испытания; $p < 0,001$).

В данном долгосрочном испытании среди больных, недавно перенесших ИМ, при наличии убедительных критериев БИМ и 1-2 сосудистых поражений коронарных артерий стратегия ЧКВ оказалась эффективнее оптимизированной консервативной терапии в отношении больших сердечных событий, частоты стенокардии и объективных признаков ишемии миокарда, а также сохранения ФВ ЛЖ.

Авторы отмечают, что участники их исследования отличались от тех, которые были включены в испытания COURAGE (Clinical Outcomes Utilization Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) и OAT (Occluded Artery Trial) и полагают, что показаниями к ЧКВ после ИМ должны считаться доказанные симптомная или безболевая ишемия миокарда, но не их отсутствие.

<http://www.medmir.com>